Introducción

E. Vicens-Calvet

Hospital Materno-Infantil Vall d'Hebron. Barcelona.

Hace aproximadamente 30 años que se inició en España la Endocrinología Pediátrica (EP) con consultas especializadas en diversos hospitales de la geografía española (Barcelona, Madrid, Santiago, Zaragoza, etc.). De esta forma, se desgajó la EP de la Endocrinología General que nunca había tenido un gran interés por los procesos que ocurrían durante el crecimiento y la maduración del niño. Lógicamente, dicho interés vino de los pediatras que crearon la Sección y posteriormente la Sociedad de EP en el seno de la AEP.

Muchos de los pacientes que fueron tratados durante la primera época han alcanzado ya la edad adulta, existiendo experiencia de resultados definitivos en las endocrinopatías crónicas que constituyen la inmensa mayoría de los procesos observados en la infancia y adolescencia.

Los resultados obtenidos en ciertas patologías no han sido tan espectaculares como se hubiese deseado por un cúmulo de circunstancias, pero ya en la última década se ha conseguido una optimización del tratamiento en muchas endocrinopatías.

DÉFICIT DE HORMONA DE CRECIMIENTO

En el Déficit de Hormona de Crecimiento (DGH) la escasez de la medicación al disponerse de sólo GH extractiva de la hipófisis hacía imposible no sólo tratar todos los enfermos sino que incluso en muchos casos que pudieron beneficiarse de un tratamiento tanto la dosificación (en general baja), la frecuencia de inyecciones (sólo 2 o 3 veces semana), así como el modo de administración (intramuscular), hicieron imposible realizar un tratamiento no sólo lejos de la optimización sino también de las mínimas necesidades para conseguir una talla adecuada acorde con la cultura del "altismo" que "exige" la sociedad actual[1].

Posteriormente el advenimiento de la GH recombinante (rGH) con posibilidad de tratar todos los casos correctamente estudiados y su facilidad de inyección (subcutánea, viales de un solo uso, plumas, etc.)[2] ha permitido publicar estudios sobre tratamiento optimizado en los que se ha conseguido una talla adulta dentro del rango de la población normal[3].

En el caso de la rGH su campo de aplicación terapéutica se ha visto ampliado de tal modo que tanto la talla corta constitucional, el S. de Turner, las Nefropatías crónicas y el S. de Prader-Willi son tributarios de acogerse a los beneficios de la somatropina consiguiéndose mejorar y aún optimizar la talla y antropometría general de los pacientes al alcanzar la madurez sexual.

HIPERPLASIA SUPRARRENAL CONGÉNITA

La Hiperplásia Suprarrenal Congénita (HSC) ha sido una de las entidades que más se ha beneficiado de los avances en patología adrenal. No sólo la enfermedad se trataba de forma inadecuada sino que en ocasiones casi se desconocía. Recuerdo la conversación mantenida con el Prof. R. François, en Lyon, a los pocos días de iniciar mi estancia en el prestigioso Hospital Edouard Herriot cuando me preguntó cuál era la experiencia en España sobre dicho proceso. Al contestarle que era casi nula, porque en España era una rareza, rápidamente me espetó: "C'est pas vrai non cher: vous ne les diagnostiquez pas".

Evidentemente los recién nacidos hembras con ambigüedad sexual nacían con buen estado general, y se les daba el alta explicándoles que ya se determinaría el sexo en las próximas semanas, momento en que sufrían la crisis de la pérdida de sal y fallecían sin diagnóstico. En el recién nacido varón aún se tardó más en realizar el diagnóstico debido a la normalidad de sus genitales.

Posteriormente la adecuada administración de sodio, hidrocortisona, mineralcorticoides y la cirugía correctora de los genitales ambiguos en las niñas permitieron la supervivencia de estos enfermos. Fruto de una larga experiencia ha sido conseguir un crecimiento, maduración y fenotipo (en las niñas) casi dentro de la normalidad[4].

El tratamiento intraútero en las mujeres en los casos de maternidad en madres tratadas desde la infancia nos ha permitido pensar que casi se ha conseguido la optimización del tratamiento en esta entidad.

DIABETES INFANTIL

El campo de la diabetes infantil se ha beneficiado extraordinariamente durante las últimas décadas de los avances en la purificación y obtención de la Insulina así como de las facilidades del autocontrol mediante los medidores de glucosa. En los años 70 se aisló la Insulina porcina purificada llamada "Monocomponente" y poste-

riormente se obtuvo la Insulina por ingeniería genética. Las reacciones adversas y lipodistrófias tras la administración de Insulina recombinante son ya una rareza. En la actualidad el diabético en su casa y en cualquier momento puede controlar su glucemia con medidores de glucosa cada vez más sencillos y precisos, permitiendo el tratamiento con múltiples inyecciones diarias de Insulina[5].

La optimización del tratamiento de la diabetes infantil mediante el autocontrol es ahora un reto continuo para cualquier endocrinólogo pediatra con gran posibilidad de conseguirlo. Ello nos ha permitido presentar series de diabéticos con crecimiento, maduración y talla adulta completamente normales.

Hipotiroidismo congénito

El hipotiroidismo congénito (HP) –aunque no se comente posteriormente en esta pubicación– es otra endocrinopatía cuyo diagnóstico y tratamiento precoz gracias a los programas de screening neonatal ha cambiado radicalmente su pronóstico en las últimas décadas[6].

Nuestra experiencia nos ha permitido observar la cronología en el diagnóstico de este trastorno.

Hasta los años 70 el diagnóstico era tardío y la subnormalidad la regla. Posteriormente al crearse las consultas de EP en los grandes hospitales, el diagnóstico se hizo más precozmente pero las graves dislexias y las deficiencias psicomotrices aunque de menor intensidad continuaron. Con la instauración del cribaje sistemático en el recién nacido para este proceso el panorama cambió radicalmente. Ha sido este programa uno de los mayores éxitos de la medicina preventiva dentro de la endocrinopatías infantiles. Hoy podemos hablar también de un tratamiento optimizado.

Indudablemente los últimos 30 años han consolidado la EP como una especialidad necesaria con extraordinaria personalidad que debe establecer una estrecha ligazón con la Endocrinología de adultos en la organización de reuniones científicas y en la transferencia de enfermos. Esperemos que el incremento de esta colaboración beneficie el progreso científico y la asistencia a los enfermos que es el fin común de ambas sociedades.

Bibliografía

1. Vicens-Calvet E. Resultados obtenidos en el tratamiento de la deficiencia o insuficiencia de la Hormona de Crcecimiento. Endocrinologia, 1994; 41(supl 1).

2. Vicens-Calvet E, Cuatrecasas-Membrado JM. Spanih multicentric trial of recombinant somatropin. Spanish Collaborative Group. Acta Paediatr Scand suppl. 1988;347:180-3.

3. Audi L, Gilabert A, Lloveras G, Martí-Henneberg C, Rodríguez-Hierro F, Vilardell E, et al. Long-Term GH therapy: epidemiology and auxological outcome. Horm Res 2002; 57: 113-9.

4. Gusinye M, Potau N, Vicens-Calvet E, Albisu MA, Yeste D, Ibañez L, et al. Adult height, pattern of growth, and pubertal development in patients with congenital adrenal hyperplasia, salt losing form. Med Clin (Barc) 1997 Jan 25;108:87-90.

5. Vicens-Calvet E, Gusinye M, Albisu MA, Potau N, Ibañez L. Insulin treatment in adolescence. J Endocrinol Invest 1989;12(suppl 3): 109-12.

6. Vicens-Calvet E, Albisu MA, Bargada M, Rocabayera M, Tomás J, Gil-Gibernau JJ, et al. Estudi evolutiu dels pacients diagnosticats d'hipotiroïdisme congènit mitjantçant el programe de diagnòstic precoç. Bul Soc Cat Pediatr 1995;55:201-4.

Optimización terapéutica del déficit de hormona de crecimiento en niños y adolescentes

L. Castro-Feijóo[a], R. Peinó[b], M. Lage[b], C. Quinteiro[c], J. Barreiro[a], P. Cabanas[a], C. Diéguez[d], F. Casanueva[b] y M. Pombo[a]

[a]Unidad de Endocrinología, Crecimiento y Adolescencia. Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela. USC. [b]Unidad Endocrinología Molecular. [c]Unidad de Medicina Molecular. [d]Departamento de Fisiología. Universidad de Santiago de Compostela.

INTRODUCCIÓN

¿Cuánto de consenso y cuánto de confusión? Después de los ya más de 40 años desde que se inició el tratamiento con hormona de crecimiento (GH) todavía nos seguimos haciendo muchas preguntas[1]. Periódicamente aparecen informes de expertos[2-8] que establecen las bases que deben seguirse, que si bien contribuyen al diagnóstico y tratamiento de la deficiencia de GH, su misma frecuencia de aparición representan la prueba fehaciente de la inseguridad que todavía nos persigue. ¿De verdad las pruebas de liberación de GH son de mucha utilidad? ¿Conocemos realmente qué niños van a responder positivamente al tratamiento? Son preguntas fundamentales que nos venimos haciendo desde hace mucho tiempo. De lo que si estamos seguros, después de tantos años, es que el tratamiento con hormona de crecimiento es caro y que se trata de un producto con muy pocos efectos secundarios. Algo es algo.

Los criterios diagnósticos del déficit de GH fueron cambiando con el paso de los años. En los tiempos de la GH extraída a partir de la hipófisis de humanos se consideraba que existía una deficiencia de GH cuando el pico de respuesta a dos pruebas de estimulación o más se situaba por debajo de los 5 ng/ml. Con posterioridad este criterio se modificó, pasándose a considerar deficiencia a partir de valores inferiores a los 7 ng/ml y, por último, con el advenimiento de la GH recombinante (r-hGH) el punto de corte se situó en los 10 ng/ml. Se trata de un criterio arbitrario que ha conducido a que el número de niños que están con tratamiento se haya incrementado: se estima que más de 100.000 pacientes lo reciben en este momento[8].

El objetivo fundamental del tratamiento con la GH es lograr que los pacientes terminen con una talla lo más normal posible y evitar las consecuencias psicológicas negativas derivadas de una talla corta. Parece evidente que desde que disponemos de la r-hGH y con las pautas de tratamiento actuales se ha mejorado en tal sentido. Si nos preguntamos si la metódica actual es la mejor de las posibles, entonces tenemos que reconocer que ya no estamos tan seguros. Resulta muy difícil llevar a cabo estudios controlados con placebo y randomizados, por razones éticas evidentes, lo que ha representado el gran problema para llegar a conclusiones definitivas.

TALLA FINAL EN PACIENTES CON DÉFICIT DE GH

Resulta prácticamente imposible realizar una comparación directa entre los resultados obtenidos con el tratamiento por los diferentes grupos, ya que el número de variables a tener en cuenta es muy numeroso: variaciones en la gravedad de los pacientes, diferente edad y talla al inicio del tratamiento, distinto número de inyecciones administradas por semana, diversas dosis de GH empleadas e incluso hay pacientes que han recibido la GH extractiva y la recombinante[8]. En la tabla 1 se resumen datos de diferentes autores[9-13]. Se puede resaltar que el resultado final no se puede considerar ideal, si bien cabe esperar que con las pautas actuales, desde que se dispone de hormona sin restricciones, se logren unos resultados mejores. La cuestión que consideramos más importante, todavía sin respuesta, es si la dosis de GH que empleamos actualmente es la más correcta para aprovechar al máximo el potencial genético[13].

Desde Burns y cols[14] se conoce que los niños afectos de un déficit hormonal múltiple logran una talla final significativamente superior a los que presentan un déficit aislado. Sólo en el trabajo de Cutfield[13] no encuentran un resultado similar, lo que puede deberse sobre todo a la procedencia de los pacientes de diferentes centros (estudio KIGS).

MONITORIZACIÓN DE LA TERAPIA SUSTITUTIVA CON GH

Constituye una práctica habitual administrar una dosis fija de GH (0,025-0,050 mg/kg/día) o una dosis adaptada al área de superficie corporal. Con este régimen, desgraciadamente no todos los niños alcanzan una talla adulta

TABLA 1. **Talla final de niños con pico de GH < 10 ng/mL que recibieron tratamiento**

	Sexo	D.Aislado/ D.Múltiple	Al inicio del tratamiento			Talla final		
			N	Edad (años)	SDS talla (Ti)	Talla final (cm)	SDS talla (Tf)	Tf-Ti (SD)
Price	V	A	39	9,63	–2,9	164,8	–1,26	+1,75
	V	M	16	7,86	–2,8	173,1	–0,22	+2,54
	H	A	33	8,36	–2,82	153,3	–1,45	+1,55
	H	M	7	6,04	–2,32	159,1	–0,52	+2,15
Rikken	V	A	53	12,3	–4,0		–2,3	+1,6
	V	M	41	13,1	–3,7		–1,8	+1,9
	H	A	21	9,2	–4,2		–2,6	+1,6
	H	M	21	13,3	–3,6		–1,8	+1,8
Ranke	V	A	66	10,5	–2,7	166,0	–1,26	+1,3
	V	M	51	9,9	–2,79	171,3	–0,51	+2,3
	H	A	64	9,9	–2,89	155,0	–1,20	+1,7
	H	M	14	6,8	–2,65	157,0	–0,87	+1,7
Tanaka	V	A	76	12,19	–2,78	162,5	–1,36	+1,5
	V	M	11	9,45	–2,84	169,7	–0,12	+2,54
	H	A	52	11,57	–3,02	151,1	–1,34	+1,73
	H	M	13	12,46	–2,8	152,3	–1,11	+1,53
Cutfield	V	A	52	9,6	–2,7	168,7	–0,9	+1,9
	V	M	52	9,5	–3,1	168,1	–1,0	+2,2
	H	A	62	8,5	–3,1	151,4	–1,8	+1,6
	H	M	16	7,5	–3,5	156,8	–0,9	+2,4
Pombo	V	A	5	10,43	–2,91	168,02	–0,99	+1,92
	V	M	1	15,3	–2,05	183,8	1,37	+3,42
	H	A	9	10,8	–2,31	153,82	–0,9	+1,41
	H	M	1	8,4	–3,19	159,30	–0,48	+2,71

A: Déficit aislado de GH; M: Déficit hormonal múltiple.
Ti: talla inicial. Tf: talla final.

normal. Recientemente, se han ideado algoritmos matemáticos basándose en grandes cohortes de niños, que permiten la predicción de la respuesta de crecimiento a la GH en función de múltiples variables, que podrían orientar al médico con respecto a efectuar una prescripción más eficaz y rentable[15-18]. La mayoría de estos modelos de predicción tienen un poder predictivo del 60%[8]. Aunque su empleo no resulta fácil, ya que algunos necesitan de una transformación logarítmica de los parámetros, lo que verdaderamente puede dificultar su empleo en el trabajo clínico diario, consideramos importante resaltar que se observó una correlación entre la velocidad de crecimiento lograda el primer año con el tratamiento y la talla final[15]. Asimismo, se debe enfatizar que los modelos de predicción constituyen una herramienta estadística basada en un grupo representativo y puede llevar a un resultado que no resulta válido en un determinado individuo[8].

MODALIDADES DE TRATAMIENTO PARA INCREMENTAR EL CRECIMIENTO PUBERAL

Por lo que se refiere al crecimiento, la pubertad es una fase crítica ya que lleva al final del proceso de crecimiento. Se ha demostrado que los niños con pubertad ausente o retardada como resultado del déficit de GH y de gonadotrofinas combinados presentan alturas superiores a los niños con déficit de GH aislado que han tenido una pubertad espontánea. Por otro lado, también está bien establecido que una presentación precoz de la pubertad puede condicionar una afectación del crecimiento. Acorde con esto, se ha referido que el tratamiento con dosis elevadas de GH en niños con talla baja idiopática pueden acelerar la edad ósea e inducir un desarrollo adelantado de la pubertad, que podría comprometer el potencial beneficio sobre el crecimiento[19]. La aceleración de la maduración ósea por la GH se debería sin duda, en parte, a su conocida acción estimulante sobre la secreción gonádica. Este efecto también podría ser consecuencia de una estimulación de los receptores de la GH y del IGF-I a nivel de los cartílagos de crecimiento. Además, es posible que una acción directa a nivel hipotalámico constituya el origen de un avance de la puesta en marcha de la pubertad. Los datos anteriores apoyan lo observado en los niños con déficit aislado de GH, ya que la mayoría de los autores actualmente consideran que dosis de GH más elevadas que las habituales durante la pubertad acortarían la duración de ésta sin incrementar la talla final[8].

Otra aproximación, que se está ofreciendo como más sugestiva, para lograr incrementar la ganancia total de talla durante la pubertad, viene dada por la administración combinada de GH y análogo de la hormona liberadora

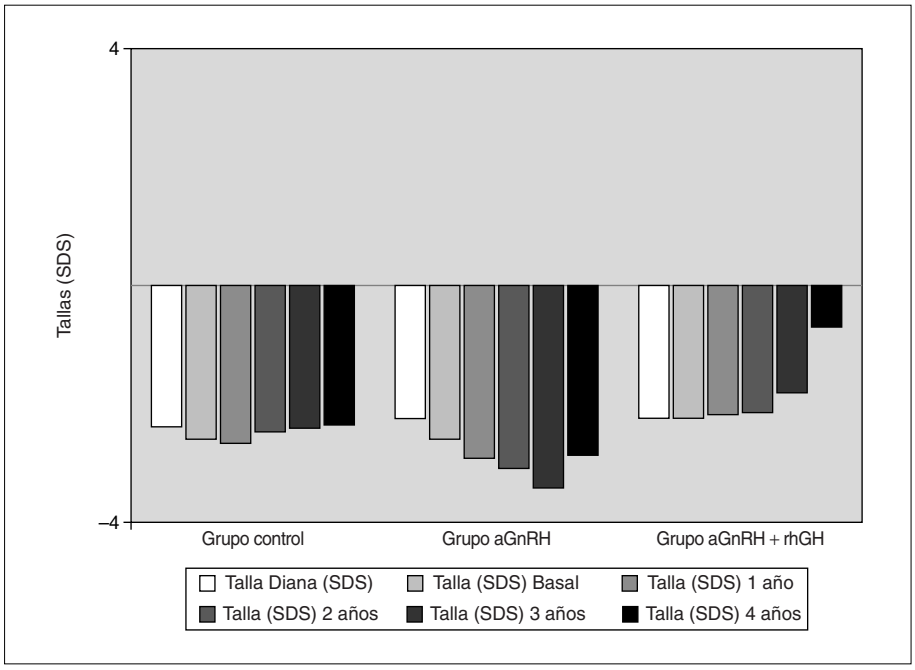


Figura 1. *SDS de la talla diana y evolución del SDS de la talla según grupo de tratamiento.*

de gonadotrofinas (aGnRH). Con este tipo de actuación se inhibe la secreción de gonadotrofinas y esteroides sexuales, que como se sabe tienen una acción directa sobre el cierre de los cartílagos de crecimiento, enlenteciendo el desarrollo puberal y la maduración ósea, pero manteniendo los niveles de IGF-I. En el momento presente constituye un hecho completamente probado que los estrógenos son esenciales para el cierre de las epífisis, tal como demuestran los informes de pacientes con mutaciones del receptor de los estrógenos alfa[20], la deficiencia de la aromatasa[21] o el empleo de inhibidores específicos de este complejo enzimático[22].

Aunque ya han sido publicados varios trabajos en relación con el tratamiento combinado de GH y aGnRH o sólo con este último en niños con talla baja[23-29], todavía se plantean muchas dudas con respecto a la utilidad de su empleo[30]. Antes de llegar a conclusiones definitivas, se mantiene la necesidad de disponer de estudios bien controlados. A tal efecto, nosotros diseñamos un ensayo clínico abierto, prospectivo, aleatorizado y piloto, randomizado, con tres grupos de tratamiento en paralelo[31-32]. Se estudian pacientes puberales de ambos sexos con diagnóstico de talla baja familia y se incluyeron en el estudio con una edad cronológica de 11,5 ± 1 años en niñas y 12.5 ± 1 años en niños (G2 y/o P_2 y volumen testicular > 4 ml para niños; S2 y/o P_2 para niñas). Los pacientes fueron distribuidos aleatoriamente en tres grupos. Grupo I: control, Grupo II: tratamiento con aGnRH, Grupo III: tratamiento con aGnRH + GH. El análisis estadístico efectuado a los cuatro años de seguimiento nos muestra que es el tratamiento con aGnRH + GH el que se perfila como la mejor opción terapéutica, ya que tanto el SDS de la talla como el pronóstico de la talla adulta mejoran significativamente al compararlos con los otros grupos. Además, también presentan una ganancia mayor en la evolución del SDS de talla (fig. 1) y en el pronóstico de talla adulta al compararlos con la talla diana.

En la figura hemos representado en barras consecutivas, agrupadas por grupo de tratamiento, la talla diana, la talla al inicio del estudio y luego la evolución de las tallas durante los cuatro años de seguimiento del mismo. De tal manera que nos permite observar algunos aspectos interesantes del estudio:

1. La homogeneidad de la muestra: ver la similitud en relación al potencial genético (talla diana) de los tres grupos (barras en color blanco).

2. Los pacientes del grupo control han alcanzado la talla final en el cuarto año de seguimiento y como se puede apreciar ésta coincide con la talla diana, lo que reafirma el diagnóstico de talla baja familiar en estos pacientes.

3. Los niños de los grupos tratados con aGnRH y con aGnRH + rhGH están aún creciendo y aunque no está representado en el esquema están en un estadio puberal 3; observar como los del grupo aGnRH + rhGH presentan al cuarto año de seguimiento tallas superiores a las del grupo control y por tanto superiores a la talla diana. El grupo tratado con aGnRH pierde SDS de talla hasta el 3er año de seguimiento cuando suspenden el tratamiento y comienzan los cambios positivos en el SDS de talla; estos pacientes presentan además (no representado en esta gráfica) un enlentecimiento significativo de la maduración ósea que condiciona un mejor PTA (pronóstico de talla adulta).

4. La observación de la evolución del SDS de la talla en los tres grupos nos conduce a pensar que el grupo que recibe tratamiento con aGnRH + rhGH se perfila como la mejor opción terapéutica a seguir en la talla baja familiar.

Consideramos que nuestro estudio, en función de sus características, una vez finalizado, permitirá llegar a conclusiones definitivas en este controvertido terreno de la utilidad o no del tratamiento combinado para mejorar la talla baja.

GH EN ADOLESCENTES

Antes de reconocer el déficit de GH como una enfermedad crónica, los niños sólo recibían tratamiento hasta conseguir la normalización de la talla adulta. Recientemente se está comprobando que no todas las estructuras y funciones corporales dependientes de la hormona se normalizan paralelamente al crecimiento lineal. Además, la interrupción de la sustitución con GH en adolescentes con déficit hará que aparezcan los síntomas graves asociados con la deficiencia hormonal del adulto. De todas formas, si nos encontramos con un adolescente que cumple los criterios bioquímicos de déficit de GH del adulto, pero que no tiene alteraciones en su composición corporal ni en los parámetros metabólicos ni en la esfera psicoemocional, ¿se le debe tratar ya en la adolescencia o se debe esperar a que presente el síndrome clínico? Es evidente que se plantean muchas dudas a la hora de revaluar el estado de déficit de GH de inicio en la infancia, por lo que consideramos que es necesario llevar a cabo más estudios en este sentido. A esto hay que sumarle que ese período de transición pediatría-adulto constituye una etapa realmente muy especial, la etapa de todos y de nadie, que se mantiene como un desafío. La actuación más apropiada durante ese período de transición estará supeditada, en buena medida, a la reacción del paciente ante la posibilidad de continuar con el tratamiento, lo que a su vez dependerá de la información proporcionada por el pediatra[33].

La transición del paciente desde la consulta de endocrinología pediátrica a la de endocrinología de adultos debería realizarse en estrecha colaboración entre ambos grupos, planteamiento que ha sido reflejado en la guía consenso para el diagnóstico y tratamiento del déficit de GH en niños y adolescentes[2] y que nosotros compartimos; siendo además un asunto que ocupa nuestra atención a nivel de investigación en el último año, ya que actualmente estamos realizando un estudio cuyo objetivo principal es la reevaluación de la situación clínica y hormonal de los pacientes atendidos en nuestra unidad que requirieron tratamiento con hormona de crecimiento.

Desde la creación del "Comité para la Administración de Hormona de Crecimiento" hemos diagnosticado y controlado aproximadamente, 500 niños, que fueron tipificados de: déficit aislado de GH, déficit hormonal múltiple, disfunción neurosecretora, GH biológicamente inactiva (GH normal con valores de IGF-I reiteradamente disminuidos y normalización de los mismos tras la administración de hormona de crecimiento), síndrome de Turner, insuficiencia renal crónica y, ya más recientemente, síndrome de Prader Willi. Pensamos que es este el momento de analizar en forma objetiva nuestros resultados en este tipo de pacientes, de contrastar nuestras impresiones diagnósticas iniciales y de valorar su evolución. Asimismo, será necesaria la reevaluación de la situación de los pacientes que hayan culminado su crecimiento, para lo que nos valdremos de los avances acaecidos en los últimos años en la metodología diagnóstica tales como la resonancia magnética nuclear (RNM), fundamental en la valoración de alteraciones morfológicas en la región hipotálamo hipofisaria, la validación de nuevos test diagnósticos como es el caso del test de provocación de GH con GHRH + GHRP-6 con el que nuestro grupo ha trabajado en los últimos años y esa nueva herramienta, la genética molecular, que tantas pistas nos está aportando a los endocrinólogos en la búsqueda de la etiopatogenia de muchas de las patologías que tratamos y que probablemente en el futuro también nos aportará alternativas en cuanto a la terapéutica[34-40].

El motivo de este estudio es obtener respuesta a muchas de nuestras interrogantes: ¿Cuáles son los logros en cuanto a crecimiento? ¿Han alcanzado su pronóstico genético? ¿Ha habido cambios en su composición corporal? ¿Y cambios metabólicos? ¿Han aparecido durante su evolución otros déficits hormonales? ¿Estábamos ante un déficit de hormona de crecimiento transitorio de la infancia? ¿Cuándo es el mejor momento para la reevaluación y cómo se ha de hacer ésta? ¿Cómo debe realizarse, en los casos que sea necesario, el traspaso del cuidado del paciente de la consulta pediátrica a la de adultos? Son sólo algunas de las muchas preguntas que nos hacemos y para responderlas hemos diseñado un plan de trabajo con dos líneas de acción interrelacionadas:

1. En una, evaluaremos las características clínicas de los pacientes que han recibido tratamiento sustitutivo con hormona de crecimiento, en un estudio retrospectivo y utilizando como fuente de información la historia clínica de la que recogeremos datos relacionados con su diagnóstico, antecedentes del parto y perinatales, enfermedades asociadas, datos auxológicos como talla de los padres, talla diana, datos de talla, peso, velocidad de crecimiento, edad ósea y estadio puberal tanto al inicio como al finalizar el tratamiento, aspectos bioquímicos relacionados con el déficit de GH (prueba de estimulación de GH, perfil nocturno, IGF-I) y el de otros déficits, pruebas complementarias (radiológicas), datos sobre el tratamiento (dosis, tiempo) y, por último, se registrará la evolución (complicaciones, otros déficits hormonales que aparezcan posteriores al diagnóstico inicial).

TABLA 2. **Pacientes estudiados y aspectos relacionados con el diagnóstico, evolución del crecimiento y tiempo de tratamiento**

Diagnóstico	Número	TD (SDS)	Ti (SDS)	Tf (SDS)	Tf-ti (SDS)	Tiempo de tratamiento (años)
Déficit aislado de GH	14	–0,9 ± 0,88	–2,53 ± 0,92	–1,06 ± 0,87	1,47	5,3 ± 2,4
Disfunción neurosecretora	9	–1,63 ± 0,73	–2,59 ± 0,27	–1,92 ± 0,49	0,67	5,4 ± 1,5
GH biológicamente inactiva	4	–2,36 ± 0,51	–3,36 ± 0,86	–1,99 ± 0,74	1,37	7,9 ± 1,8
Déficit hormonal múltiple	2	0,156 ± 0,87	–2,62 ± 0,57	0,44 ± 0,92	3,06	6,8 ± 2,7
Síndrome de Turner	2	–0,715 ± 0,31	–2,31 ± 0,39	–2,08 ± 0,70	0,23	5,3 ± 0,8
IRC	3	–1,46 ± 0,16	–3,26 ± 1,29	–2,16 ± 1,78	1,10	4,3 ± 0,9
TU	1	–1,37	–0,81	0	0,81	2,5

Talla diana, tiempo de tratamiento y SDS de la talla antes y después del tratamiento según diagnóstico.
TD: talla diana. Ti: talla inicial. Tf: talla final. IRC: Insuficiencia renal crónica. TU: tumor.

2. La otra fase consiste en la reevaluación de aquellos pacientes diagnosticados de déficit de GH que recibieron tratamiento con rhGH en la infancia y que para el momento de la reevaluación tienen como mínimo un año sin tratamiento. Este estudio prospectivo lo realizamos en colaboración con la Unidad de Endocrinología y Trastornos alimentarios, la Unidad de Endocrinología Molecular y la Unidad de Medicina Molecular de nuestro centro asistencial y Universidad de Santiago de Compostela. Un miembro de la Unidad pediátrica realiza el contacto con el paciente a quién se le explica la motivación del estudio y la necesidad e importancia de la valoración de su estado actual. Tras lo cual se procede a la obtención del consentimiento informado, actualización de la historia clínica, exploración física y programación de las pruebas complementarias:

a) Bioquímica general y hematología.
b) Valoración basal de las diferentes hormonas del eje hipofisario.
c) Dos pruebas de estimulación: GHRH + GHRP-6 e hipoglucemia insulínica.
d) Estudio molecular de los genes GH, RGH, PROP-1 y POU1F-1.
e) RM cerebral para valorar la región hipotálamo-hipofisaria.

Al tener los resultados, cada uno de los pacientes será analizado en forma conjunta entre las unidades de endocrinología pediátrica y la de adultos con la idea de decidir la conducta clínica a seguir en cada caso.

Aunque la puesta en marcha de este estudio es reciente, ya se perfilan resultados interesantes. Algunos de ellos los comentaremos a continuación.

Hasta el momento hemos analizado las historias clínicas de 35 pacientes, 17 (48,6%) mujeres y 18 (51,4%) varones, seleccionados al azar del grupo que ha culminado el tratamiento con r-hGH y que han sido controlados en nuestra unidad.

Los diagnósticos por los cuales requirieron tratamiento con GH aprobados por el respectivo "Comité para la Utilización de la Hormona de Crecimiento" fueron:

a) 14 de los pacientes (40%) déficit aislado de GH.
b) 9 casos (25,7%) disfunción neurosecretora.
c) 4 (11,4%) GH biológicamente inactiva.
d) 2 pacientes (5,7%) fueron diagnosticados de déficit hormonal múltiple.
e) Dos (5,7%) portadoras de síndrome de Turner.
f) Otras causas (11,4%): 3 IRC (insuficiencia renal crónica) y 1 tumor cerebral con déficit de GH posradioterapia.

En relación a los antecedentes perinatales cabe destacar que el 85,6%[30] fueron producto de un parto normal y sin complicaciones. Sólo 2 (5,7%) tuvieron una presentación podálica al nacer, presentando uno de ellos un déficit hormonal múltiple con visualización de neurohipófisis ectópica y ausencia de tallo en la RNM y el otro fue diagnosticado de déficit aislado de GH y no presenta alteraciones en la región hipotálamo hipofisaria. En cuanto al peso al nacimiento sólo 2 pacientes (5,7%) presentaron pesos inferiores a 2500 gr.

Los aspectos relacionados con la evolución de crecimiento en relación al tratamiento con r-hGH en estos pacientes se esquematizan en la tabla 2. En ella podemos observar que son los individuos con déficit hormonal múltiple los que presentan tras el tratamiento una variación más importante en cuanto al SDS de la talla, seguidos de los pacientes con diagnóstico de déficit aislado de GH. Vemos también como en el grupo de las alteraciones de la hormona de crecimiento la ganancia de talla en la disfunción neurosecretora es la menos importante. Resulta interesante también, el hecho de que la talla diana, así como la talla antes de iniciar el tratamiento es muy baja en el grupo al que hemos clasificado como de GH biológicamente inactiva (valores de GH normales con IGF-I reiteradamente disminuidos), con una ganancia posterior al tratamiento expresado en SDS de 1,37. Ob-

TABLA 3. **Diagnóstico, RM de la región hipotálamo hipofisaria y gen de de GH en los pacientes reevaluados que continuarán tratamiento con r-hGH**

Diagnóstico inicial/Diagnóstico actual	RM	Gen GH
Déficit aislado de GH/Déficit hormonal múltiple	Neurohipófisis ectópica con ausencia de tallo hipofisario	*P1 del intrón 4
Déficit aislado de GH/Déficit aislado de GH	Sin alteraciones	*P1 del intrón 4
Déficit aislado de GH/Déficit hormonal múltiple	Neurohipófisis ectópica situada a nivel del tallo	*P1 del intrón 4 *T3A
Déficit hormonal múltiple/Déficit hormonal múltiple	Neurohipófisis ectópica	*P1 del intrón 4
Déficit aislado de GH/Déficit aislado de GH	Neurohipófisis ectópica con ausencia de tallo hipofisario	*–4 (polimorfismo)

RM: resonancia magnética.

servamos además la escasa mejoría de la talla en el síndrome de Turner.

En cuanto a aspectos de bioquímica hormonal relacionados con el diagnóstico, podemos señalar que en los casos de DHM los picos de GH fueron inferiores a 3 ng/mL. En el déficit aislado de GH, 6 de los 14 individuos estudiados presentaron picos de GH ≤ 5 ng/mL, en tres de ellos en la fase de reevaluación se ha realizado RNM de la región hipotálamo hipofisaria encontrando alteraciones a nivel del eje en dos pacientes (neurohipófisis ectópica situada a nivel del tallo y neurohipófisis ectópica con ausencia del tallo hipofisario). En los casos de disfunción neurosecretora el valor promedio en la secreción integrada de GH (12 horas) fue de 2,26 ng/mL ± 0,42. Los pacientes con diagnóstico de GH biológicamente inactiva presentaron un pico de respuesta en los test de estimulación de GH de 34,9 ng/mL ± 15,4 e IGF-I reiteradamente bajas con respuesta satisfactoria tras la administración de GH en el test de estimulación de IGF.

Por lo que respecta a la evolución clínica durante el tratamiento:

1. Dos de las niñas diagnosticadas inicialmente de déficit aislado de GH, presentan luego de la menarquia alteraciones en sus respectivos ciclos menstruales, en un principio irregularidad y luego amenorrea, requiriendo tratamiento sustitutivo. Se les realizó RNM cerebral en la que se evidencia en una de las pacientes neurohipófisis ectópica y en la otra neurohipófisis ectópica con ausencia de tallo hipofisario.

2. Dos pacientes presentan cefaleas frecuentes (existen antecedentes de migraña en sus familias).

3. Uno de los pacientes diagnosticado de GH biológicamente inactiva presentó hipotiroidismo hipotalámico-hipofisario.

4. Una de las pacientes con síndrome de Turner presentó un carcinoma papilar de tiroides (tenía antecedentes de múltiples exploraciones radiológicas y de realización de cateterismo cardíaco para corrección de coartación de aorta).

De los 35 pacientes estudiados hasta el momento, hemos reevaluado la situación clínica y hormonal en 15 de ellos, 9 varones y 6 mujeres, con un promedio de edad 21,8 ± 2,7 años y la siguiente distribución por lo que respecta al diagnóstico inicial:

1. Déficit aislado de GH: 9.
2. Déficit hormonal múltiple: 1.
3. Disfunción neurosecretora: 1.
4. GH biológicamente inactiva: 4.

La reevaluación hormonal con los test de estimulación de GH (ITT y GHRH + GHRP-6) ha mostrado que 5 de estos pacientes cumplen los criterios bioquímicos de déficit de GH según la guía consenso para el diagnóstico y tratamiento del déficit de GH en adultos[41], uno de ellos diagnosticado de DHM y los otros 4 diagnosticados inicialmente de déficit aislado de GH, aunque dos de ellos, que hemos comentado en el apartado anterior, han presentado durante su evolución algún otro déficit hormonal. Los valores de IGF-I en todos estos casos fueron bajos para su edad (56,03 ng/mL ± 22,8). Además 4 de ellos presentaron algún tipo de alteración a nivel del eje hipotálamo hipofisario en la RNM (tabla 3).

El análisis molecular del gen GH en estos pacientes (tabla 3) mostró en cuatro de ellos el cambio P1 del intrón 4, que se asocia con una menor secreción de GH[42], uno de ellos presenta además el cambio + 7(A > G) que origina la sustitución de una alanina por una treonina en el codón 3 del exón 1 (T3A), el cual no ha sido descrito previamente y del que desconocemos su implicación clínica. Uno de los casos que mantiene el diagnóstico de déficit aislado de GH sólo presenta el polimorfismo –4 que no se asocia con ninguna anormalidad. En el paciente inicialmente diagnosticado de déficit hormonal múltiple se estudiaron además los genes PROP-1 y POU1F-1 sin hallazgos relevantes.

Los pacientes comentados en la tabla 3 son, evidentemente, los que cumplen criterios clínicos para continuar tratamiento con hormona de crecimiento según las actuales guías de consenso para el tratamiento en adultos. Queremos sin embargo comentar algunos otros aspectos:

1. De los 9 pacientes con diagnóstico inicial de DGH, 4 (44,4%) (tabla 3) presentan respuestas en los test esti-

mulación de GH < 3 ng/mL. Ahora bien, si utilizaramos como punto de corte el utilizado en las guías consenso para el diagnóstico y tratamiento del déficit de GH en niños (10 ng/mL) serían 5 (55,5%) los pacientes que persistirían con el déficit de GH.

2. Llama la atención los hallazgos obtenidos hasta el momento en los pacientes diagnosticados en la infancia de GH biológicamente inactiva, ya que el 75%[3] mantienen en la reevaluación valores de IGF-I discretamente disminuidas para su edad (promedio: 140 ± 12,7 ng/mL; VN: 182-780 ng/mL). El cuarto paciente de los estudiados hasta ahora con este diagnóstico es el que ha presentado asociado un hipotiroidismo de origen hipotálamo-hipofisario, por lo que recibe tratamiento sustitutivo, y en quien la pruebas realizadas en la reevaluación resultaron normales a pesar de que la RNM mostró la existencia de una neurohipófisis ectópica con ausencia de tallo hipofisario.

Todos estos pacientes en el estudio del gen GH presentan el cambio P1 del intrón 4 que se ha asociado a una menor secreción de GH.

3. Por último, los pacientes con respuesta satisfactoria en los test de estimulación de GH presentaron valores de IGF-I dentro de la normalidad.

Aunque todavía no podemos establecer conclusiones definitivas en relación a este estudio, podemos resaltar algunos hallazgos:

1. Son los pacientes con diagnóstico de DHM los que presentan con el tratamiento con r-hGH una ganancia mayor en cuanto al SDS de la talla, incluso superior a la talla diana, seguidos de los diagnosticados de déficit aislado de GH que alcanzan tallas similares a la esperada genéticamente. Las pacientes con síndrome de Turner y los diagnosticados de disfunción neurosecretora, son los que presentan peores resultados.

2. Un diagnóstico tan discutido como es el de GH biológicamente inactiva ofrece en este estudio, hasta el momento, elementos interesantes para analizar. Observamos que los pacientes que inicialmente fueron tipificados con este diagnóstico continúan presentando en la reevaluación valores bajos de IGFI con valores de GH normales en los test de estimulación de GH. Además han tenido, en cuanto a la variación entre talla alcanzada (SDS) y la talla inicial (al inicio del tratamiento, expresada en SDS) una ganancia similar al déficit aislado de GH, siendo las talla final superior a la talla diana cuya media, llamativamente, es la más baja de todos los grupos estudiados.

3. Durante la evolución clínica se debe estar alerta ante la posible aparición de otros déficits hormonales.

4. La RNM es un método diagnóstico importante en la evaluación de estos pacientes. Observamos que en aquellos donde la respuesta de los test de estimulación de GH es inferior a 5ng/mL existe una probabilidad mayor de encontrar alguna alteración morfológica a nivel del eje hipotálamo-hipofisario, lo que coincide con lo observado por otros autores[43].

5. Existe hasta ahora concordancia entre los resultados obtenidos en los test de estimulación, los diagnósticos y los valores de IGF-I.

6. En cuanto a los resultados genéticos, los mismos no son concluyentes. Aún cuando resulta interesante el hecho de que la mayoría de los pacientes con déficit de GH y GH biológicamente inactiva presenten el cambio P1 del intrón 4 que se ha asociado con una menor secreción de GH.

7. Según los criterios para valorar el déficit de GH en adultos, 5 (33,3%) de los 15 pacientes reevaluados hasta el momento dentro de este estudio son subsidiarios de continuar tratamiento con hormona de crecimiento.

La motivación final de evaluar a estos pacientes es la de valorar su situación actual y decidir el alta, observación, otras pruebas diagnósticas o continuación del tratamiento y supervisión en una unidad de endocrinología de adultos.

La transición del paciente debe realizarse de manera conjunta entre el especialista pediátrico y el de adultos con la idea no sólo de facilitar una mejor atención clínica, sino para que entre ambos grupos se puedan lograr el establecimiento de las pautas de actuación que se deben seguir en la reevaluación del déficit de GH del niño y del adolescente. Además, el estudio e investigación de la situaciones de hipocrecimiento en esta etapa de la vida, especialmente las debidas a alteraciones en el eje GH-IGF-I, nos ayudará a aclarar muchas de las interrogantes que nos hemos planteado.

BIBLIOGRAFÍA

1. Raben MS. Treatment of a pituitary dwarf with human growth hormone. J Clin Endocrinol Metab 1958;18:901-3.

2. GH 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. J Clin Endocrinol Metab 2000;85:3990-3.

3. Drug and Therapeutics Committee of the Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society. Guidelines for the use of growth hormone in children with short stature: a report by the Drug and Therapeutics Committee of the Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society. J Pediatr 1995;127:857-67.

4. American Academy of Pediatrics. Considerations related to the use of recombinant human growth hormone in children. Pediatrics 1997;99:122-9.

5. Saggese G, Ranke MB, Saenger P, Rosenfeld RG, Tanaka T, Chaussain JL, Savage MO. Diagnosis and treatment of growth hormone deficiency in children and adolescents: toward a consensus. Horm Res 1998;50:320-40.

6. American Association of Clinical Endocrinologist. Medical guidelines for clinical practice for growth hormone use in adults and children-2003 update. Endocr Pract 2003;9:65-76.

7. Sizonenko PC, Clayton PE, Cohen P, Hintz RL, Tanaka T, Laron Z. Diagnosis and management of growth hormone deficiency in childhood and adolescence. Part 1: Diagnosis of growth hormone deficiency. Growth Horm IGF Res 2001;11:137-65.

8. Tanaka T, Cohen P, Clayton PE, Laron Z, Hintz RL, Sizonenko PC. Diagnosis and management of growth hormone deficiency in childhood and adolescence-Part 2: Growth hormone treatment in growth hormone deficient children. Growth Horm IGF Res 2002;12:323-41.

9. Price DA, Ranke MB. Final height following growth hormone treatment. En: Ranke MB, Gunnarsson R (eds). Progress in Growth Hormone Therapy-5 years of KIGS. Mannheim: J & J Verlag; 1994; p. 129-144.

10. Rikken B, Massa GG, Wit JM. Final height in a large cohort of Dutch patients with growth hormone deficiency treated with growth hormone. Horm Res 1995;43:135-7.

11. Ranke MB, Price DA, Albertsson-Wikland K, Maes M, Lindberg A. Factors determining pubertal growth and final height in growth hormone treatment of idiopathic growth hormone deficiency. Horm Res 1997;48:62-71.

12. Tanaka T, Takano K, Igarashi Y. Growth hormone (GH) treatment and puberty in GH-treated GH deficient children. Clin Pediatr Endocrinol 1999;8 (supl. 12):37-44.

13. Cutfield WS, Lindberg A, Chatelain P, Price DA, Albertsson-Wikland KA, Wilton P, Ranke MB. Final height following growth hormone treatment of idiopathic growth hormone deficiency in KIGS. En: Ranke MB, Wilton P, editors. Growth Hormone Therapy in KIGS-10 years Experience. Heidelberg: Johann Ambrosius Barth Verlag, 1999; p. 93-109.

14. Burns EC, Tanner JM, Preece MA, Cameron N. Final height and pubertal development in 55 children with idiopathic growth hormone deficiency, treated for between 2 and 15 years with human growth hormone. Eur J Pediatr 1981;137: 155-64.

15. Ranke MB, Lindberg A, Chatelain P, Wilton P, Cutfield W, Albertsson-Wikland K, Price DA. Derivation and validation of a mathematical model for predicting the response to exogenous recombinant human growth hormone (GH) in prepubertal children with idiopathic GH deficiency. J Clin Endocrinol Metab 1999;84:1174-83.

16. Blethen SL, Compton P, Lippe BM, Rosenfeld RG, August GP, Johanson A. Factors predicting the response to growth hormone (GH) therapy in prepubertal children with GH deficiency. J Clin Endocrinol Metab 1993;76:574-9.

17. Mueller V, Holpffner W, Kiess W, Keller E. Prediction of height velocity of prepubertal children with growth hormone deficiency in the first year of treatment with recombinant human growth hormone. J Pediatr Endocrinol Metab 2000;13:893-7.

18. Schönau E, Westermann F, Rauch F, Stabrey A, Wassmer G, Séller E, et al. A new and accurate prediction model for growth response to growth hormone treatment in children with growth hormone deficiency. Eur J Endocrinol 2001;144: 13-20.

19. Kamp GA, Waelkens JJJ, Muinck Keizer-Schrama SMPF de, Delemarre-van de Waal HA, Verhoeven-Wind L, Zwinderman AH, et al. High dose growth hormone treatment induces acceleration of skeletal maturation and an earlier onset of puberty in children with idiopathic short stature. Arch Dis Child 2002; 87:215-20.

20. Smith EP, Boyd J, Frank GR, Takahashi H, Cohen RM, Specker B, et al. Estrogen resistence caused by a mutation in the estrogen-receptor gene in man. N Engl J Med 1994;331:1056-61.

21. Morishima A, Grumbach MM, Simpson ER, Fisher C, Quin K. Aromatase deficiency in male and female siblings caused by a novel mutation and the physiological role of estrogens. J Clin Endocrinol Metab 1995;80:3689-96.

22. Wickman S, Sipilä I, Dunkel L, Ankarberg-Lindgren C, Norjavaara E. A specific aromatase inhibitor and potential increase in adult height in boys with delayed puberty: a randomised controlled trial. Lancet 2001; 357:1743-8.

23. Tanaka T, Satoh M, Yasunaga T, Horikawa R, Tanae A, Hibi I. GH and GnRH analog treatment in children who enter puberty at short stature. J Pediatr Endocr Metab 1997;10:623-8.

24. Toublanc JE, Couprie C, Garnier P, Job JC. The effects of treatment combining an agonist of gonadotropin-releasing hormone with growth hormone in pubertal patients with isolated growth hormone deficiency. Acta Endocrinol (Copenh) 1989; 120:795-9.

25. Saggese G, Cesaretti G, Andreani G, Carlotti C. Combined treatment with growth hormone and gonadotropin-releasing hormone analogues in children with isolated growth hormone deficiency. Acta Endocrinol (Copenh) 1992;127:307-12.

26. Tanaka T, Satoh M, Yasunaga T, Horikawa R, Tanae A, Katsumata N, et al. When and how to combine growth hormone with a luteinizing hormone-releasing hormone analogue. Acta Paediatr Suppl 1999;88:85-8.

27. Mericq MV, Eggers M, Avila A, Cutler GBJr, Casorla F. Near final height in pubertal growth hormone (GH)-deficient patients treated with GH alone or in combination with luteinizing hormone-releasing hormone analog: results of a prospective, randomised trial. J Clin Endocrinol Metab 2000;85:569-73.

28. Mul D, Wit JM, θostdijk W, Van den Broeck J. The effect of pubertal delay by GnRH agonist in GH-deficient children on final height. J Clin Endocrinol Metab 2001;86:4655-6.

29. Yanouski JA, Rose SR, Municchi G, Pescovitz OH, Hill SC, Cassorla FG, Cutler GBJr. Treatment with a luteinizing hormone-releasing hormone agonist in adolescents with short stature. N Engl J Med 2003;348:908-17.

30. Lee MM. Is treatment with a luteinizing hormone-releasing hormone agonist justified in short adolescents? N Engl J Med 2003; 348:942-4.

31. Castro Feijóo L, Barreiro Conde J, Quinteiro García C, Pérez Gallego JM, García Alonso L, Durán Rivas S, Fernández Prieto R, González Lorenzo G, González Lestón D, Buceta Castiñeiras A, Pombo Arias M. Estudio de la eficacia de la hormona de crecimiento y análogos de gonadotrofinas en pacientes afectos de talla baja familiar: Resultados preliminares al tercer año de seguimiento. An Esp Pediatr 2001;54:88-9.

32. Castro Feijóo L, Quinteiro García C; Campbell Cruz J, Barreiro Conde J, Pombo Arias M. Tratamiento con análogos de GnRH y GH en niños con talla baja familiar. An Esp Pediatr 2002;56: 106-12.

33. Drake WM, Howell SJ, Monson JP, Shalet SM. Optimizing GH therapy in adults and children. Endocr Rew 2001;22:425-50.

34. Fracke U. The Human Genome Project: implications for the Endocrinologist. J Pediatr Endocr Metab 2001;14:1395-408.

35. Höppner W. Clinical Impact of Molecular Diagnostic in Endocrinology. Horm Res 2002;58(3):7-15.

36. Binder G, Benz MR, Elmlinger M, Pflaum C-D, Strasburger CJ, Ranke M.B. Reduced human growth hormone (hGH) bioactivity without a defect of the GH-1 gene in three patients with rhGH responsive growth failure. Clin Endocrinol 1999;51:89-95.

37. Cohen LE, Radovick S. Molecular Basis of Combined Pituitary Hormone Deficiencies. Endocr Rev 2002;23(4):431-42.

38. Osorio M, Marui S, Jorge A, Latronico A.C, Lo L, Leite C, Estefan V, Mendonca B, Arnhold I. Pituitary magnetic resonance imaging and function in patients with growth hormone deficiency with and without mutations in GHRH-R, GH-1, or PROP-1 genes. J Clin Endocrinol Metab 2002;87:5076-84.

39. Pombo M, Barreiro J, Peñalva A, Peino R, Dieguez C, Casanueva F. Abscense of growth hormone (GH) secretion alter the administration of either GH-releasing hormone (GHRH), GH-releasing peptide (GHRP-6), or GHRH plus GHRH-6 in children with neonatal pituitary stalk transection. J Clin Endocrinol Metab 1995;80:3180-4.

40. Popovic V, Leal A, Micic D, Koppeschaar H, Torres E, Paramo C, et al. GH-releasing hormone and GH-releasing peptide-6 for diagnostic testing in GH-deficient adults. Lancet 2000;356: 1137-42.

41. Invited report of a workshop: Consensus Guidelines for the diagnosis and treatment of adults with growth hormone deficiency: summary statement of the growth hormone research society workshop on adult growth hormone deficiency. J Clin Endocrinol Metab 1998;83:379-81.

42. Hasegawa Y, Fujii K, Yamada M, Igarashi Y, Tachibama K, Tanaka T, et al. Identification of novel human GH1 gene polymorphisms that are associated with growth hormone secretion and height. J Clin Endocrinol Metab 2000;85: 1290-5.

43. Kemp S, Alter C, Dana K, Baptista J, Blwthen S. Use of magnetic resonance imaging in short stature: Data from national cooperative growth study (NCGS) substudy 8. J Pediatr Endocr Metab 2002;15:675-9.

Estado en la edad adulta y propuesta de optimización terapéutica de la hiperplasia suprarrenal congénita

J.I. Labarta[a], E. Bello[a], M. Ruiz-Echarri[b], C. Rueda[b], P. Martul[c], E. Mayayo[a] y A. Ferrández Longás[a]

[a]Unidad de Endocrinología. Hospital Infantil Universitario Miguel Servet. Zaragoza. [b]Centro Andrea Prader. Gobierno de Aragón. [c]Unidad de Endocrinología. Hospital de Cruces. Bilbao. Vizcaya.

INTRODUCCIÓN

La hiperplasia suprarrenal congénita (HSC) es una de las endocrinopatías más frecuentes en la infancia. Engloba los trastornos hereditarios de la esteroidogénesis suprarrenal del cortisol y se heredan de forma autosómica recesiva. El déficit de cortisol, que es el hecho común a todas las HSC, por un mecanismo de retroalimentación negativa, produce un aumento de la producción de ACTH y secundariamente una hiperestimulación del córtex adrenal, motivando la elevación de los esteroides previos al bloqueo enzimático. La HSC puede estar causada por el defecto de algunas de las siguientes enzimas o proteínas que por orden de frecuencia son (fig. 1): *a)* 21-hidroxilasa (21-OH), necesaria para la conversión de progesterona en desoxicorticosterona y de 17-hidroxiprogesterona (17OHP) en 11-desoxicortisol y *b)* 11β-hidroxilasa (11β-OH), necesaria para la conversión de desoxicorticosterona en corticosterona y de 11-desoxicortisol en cortisol, *c)* 3β-hidroxiesteroide deshidrogenasa/Δ5-Δ4 isomerasa (3-HSD), enzima necesaria para la transformación de los Δ5-3β-hidroxiesteroides en Δ4-3 β-cetosteroides, *d)* 17α-hidroxilasa (17α-OH), necesaria para la conversión de los 17-desoxiesteroides en 17-hidroxiesteroides, y *e) steroidogenic acute regulatory protein* (StAR), proteína esencial para el transporte del colesterol al interior de la mitocondria y su posterior transformación en pregnenolona. Si el defecto afecta a la StAR, 3β-HSD, o a la 17α-OH el trastorno afectará también a la esteroidogénesis gonadal. Los estudios clínicos y genéticos

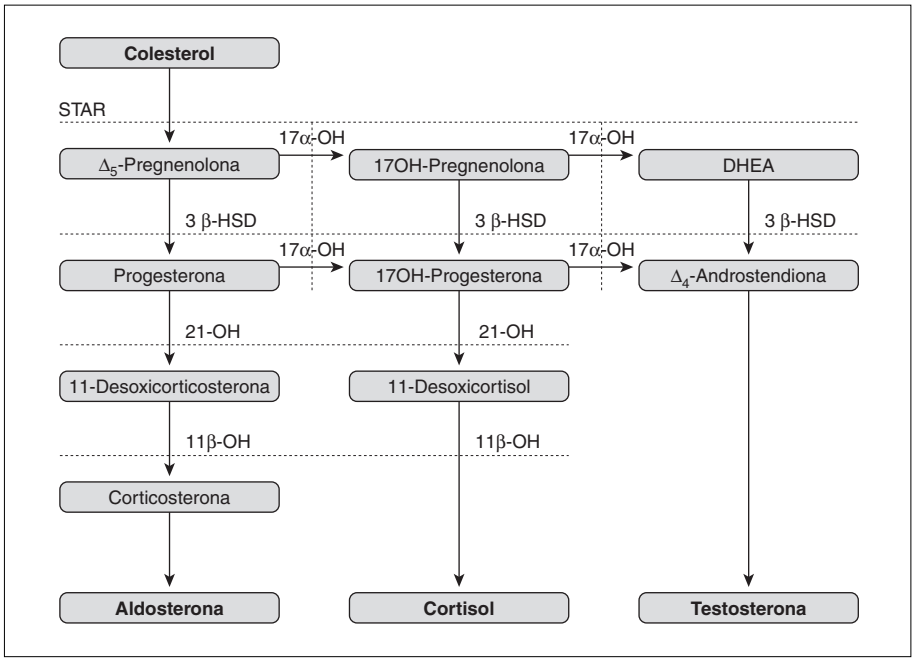


Figura 1. *Esteroidogénesis suprarrenal.*

han demostrado la existencia de formas severas y moderadas en función del grado de afectación de la actividad enzimática. Las formas severas o clásicas inician ya sus manifestaciones en la época fetal, mientras que las formas moderadas o no clásicas inician sus manifestaciones clínicas en la epoca postnatal[1,2].

El déficit de 21-hidroxilasa es con mucho la forma más frecuente de HSC y supone el 90-95 % de las mismas; por ello, a menudo se le considera sinónimo de HSC y en este trabajo nos vamos a referir a esta forma clínica salvo que se especifique lo contrario. El defecto fundamental radica en la incapacidad de estos pacientes para sintetizar cortisol que a su vez produce por retrocontrol negativo un incremento de la producción de CRH y de ACTH. Secundariamente, las glándulas adrenales se hipertrofian e hiperplasian y producen cantidades elevadas de los precursores esteroideos que no requieren la 21-hidroxilación para su síntesis, especialmente de 17OHP. Una vez sintetizados, estos precursores son posteriormente metabolizados hacia andrógenos activos biológicamente como androstendiona, testosterona y dihidrotestosterona y en menor grado hacia estrógenos como estrona y estradiol[3].

La variabilidad clínica del déficit de 21-OH se caracteriza por un espectro muy amplio de síntomas. Esta heterogeneidad clínica está directamente ligada al tipo de afectación de los alelos del gen CYP21. Clásicamente se distinguen 3 formas clínicas en el déficit de 21-hidroxilasa que reflejan el espectro clínico de la enfermedad: clásica con pérdida salina (PS), representa la forma más severa de presentación, clásica virilizante simple (VS), que representa una forma severa-moderada, y la forma llamada no clásica o de aparición tardía, que es la forma leve de la enfermedad[4,5]. El citocromo P450c21, enzima con actividad 21-hidroxilasa, cataliza la tercera etapa de la biosíntesis del cortisol a nivel de las capas fascicular y reticular, y también de la aldosterona a nivel de la capa glomerular. Las formas clínicas se correlacionan con el grado de actividad enzimática; así en las formas clásicas con pérdida salina hay una ausencia de actividad 21-OH, en las formas clásicas virilizantes simples hay un 1-2 % de actividad y, en las formas no clásicas la actividad es variable, superior al 2 % y en ocasiones hasta el 50 %. Debido a que existe una única proteína suprarrenal citocromo P450c21 con actividad 21-OH, las mutaciones del gen CYP21 afectarán a la síntesis adrenal de todos los esteroides que requieran ser 21-hidroxilados; por ello, la diferencia entre las formas clásicas y no clásicas son simplemente diferentes grados de afectación enzimática de un mismo gen[4].

En los últimos 50 años y desde su descripción inicial se han producido avances muy importantes en todos los campos de la enfermedad tanto a nivel diagnóstico-terapéutico como en el seguimiento evolutivo y en los resultados a largo plazo. Todo ello ha motivado, como consecuencia más importante, una significativa disminución de la morbimortalidad asociada. Pero sin duda los principales avances se han producido en el campo de la genética molecular tras la identificación del gen CYP21B como causante de la enfermedad y el conocimiento de las diferentes mutaciones que causan el amplio espectro de manifestaciones clínicas de la HSC. Las delecciones y diez mutaciones puntuales corresponden a más del 90 % de los defectos moleculares del déficit de 21-OH y desde el punto de vista molecular se explican los diferentes grados de severidad clínica en función del grado de actividad enzimática que presente cada uno de ellos. Por ello, en la actualidad sería de enorme interés clasificar a los pacientes además de por su forma clínica, por su genotipo, ya que existe una buena correlación entre el genotipo y el fenotipo[6].

Las cifras publicadas de prevalencia del déficit clásico de 21-OH varían considerablemente en función de si el diagnóstico se hizo por sospecha clínica o si fue por *screening* neonatal. Trabajos realizados retrospectivamente a partir de pacientes diagnosticados clínicamente encuentran una frecuencia de 1/15.500 y de 1/23.044[7,8]. La incidencia mundial del déficit de 21-OH, determinada por estos programas de *screening* es de 1 por 14.554 nacidos vivos, de los cuales aproximadamente el 75 % pertenecen al fenotipo con pérdida salina. La frecuencia de portadores o heterozigotos simples es de 1/50-1/60, aproximadamente el 1-2 % de la población general, con variaciones según las zonas geográficas[9]. El déficit no clásico es mucho más frecuente que la forma clásica y de hecho se le considera la enfermedad o trastorno autosómico recesivo más frecuente en la raza caucásica. Se estima una frecuencia para la población general del 0,1 % (1/1.000) y aproximadamente 1/15 serían heterozigotos o portadores del déficit no clásico[10].

Sin embargo y a pesar de todos estos avances los pacientes continuan planteando problemas a nivel diagnóstico, ya que en ocasiones es difícil diferenciar si se trata de un portador de una forma clásica o si se trata de un afecto de forma no clásica e incluso en varones, las formas virilizantes simples son difíciles de delimitar con algunas formas no clásicas. También existen interrogantes sobre la actitud terapéutica, en lo que se refiere a optimización de la dosis de glucocorticoides, a mejoría de las técnicas quirúrgicas en la reconstrucción de los genitales ambigüos, y de los resultados a largo plazo. Estos pacientes están sometidos a tratamiento corticoideo a largo plazo y a pesar de que se usan dosis lo más fisiológicas posibles son inevitables los períodos de hiperdosificación y de hipodosificación. Uno de los aspectos más complejos de la enfermedad es el control y seguimiento de estos pacientes ya que se plantean diferentes preguntas: ¿es necesario la realización de una amplia batería de determinaciones hormonales? ¿con qué frecuencia? ¿qué marcador hormonal tiene una mejor correlación con un

crecimiento y desarrollo normales? ¿bastaría con la realización de controles clínicos? ¿existen nuevas pautas terapéuticas que permitan reducir las dosis de glucocorticoides? ¿está el adulto con HSC, hombre o mujer, plenamente adaptado personal y socialmente? ¿qué consecuencias tiene un tratamiento corticoideo prolongado con episodios inevitables de hiperdosificación sobre el desarrollo psicoemocional del paciente? En esta presentación se abordan temas en relación a la talla adulta, composición corporal en relación a la masa grasa y a la densidad mineral ósea, fertilidad y función gonadal, aspectos psicológicos del paciente HSC y otros problemas que se pueden plantear en la edad adulta. Igualmente se hace una revisión del tema en relación a la optimización del tratamiento[11,12].

ESTADO EN LA EDAD ADULTA

Crecimiento: talla adulta

Formas clásicas

Uno de los objetivos más importantes del tratamiento es conseguir un crecimiento adecuado que permita alcanzar una talla adulta normal para la población de referencia y para el potencial genético del individuo. Existen pocos trabajos que analicen la talla adulta espontánea de estos pacientes. Brook et al encuentran una talla adulta espontánea de 148,9 cm en mujeres afectas de HSC (n = 10) y de 154,8 cm en varones afectos sin tratamiento (n = 2)[13]. Otros autores encuentran una talla adulta espontánea en la mujeres de 150,9 ± 4,3 cm (n = 23)[14] o de 145,6 ± 8,6 cm (n = 10) y de 160,1 ± 4,7 cm (n = 5) en los varones[15]. New et al reportan una talla adulta media en dos pacientes con HSC forma virilizante simple de –2,9 y –1,2 SDS[16]. Di Martino-Nardi et al encuentran una talla adulta espontánea de 157,5 en dos varones y de 151, 155,8 y 159,0 en tres mujeres con HSC clásica que no recibieron tratamiento[17].

A pesar del cuidadoso control médico y del buen cumplimiento terapéutico por parte de los pacientes, la talla final media reportada en diferentes trabajos se sitúa entre –1 y –2 SDS en relación a la media poblacional e inferior a la talla genética, aproximadamente a –1 SDS[16-19,20-25]. Es importante destacar que no todos los trabajos encuentran los mismos resultados, de manera que hay series con talla final por debajo de –2 SDS[21,26,27], otros entre –1,5 y –2 SDS[17,25], entre –1 y –1,5 SDS[15,19,22] y otros con talla final por encima de –1 SDS[14,28] habiendo mejorado la talla final al ir optimizando el tratamiento[18,19]. Un reciente meta-análisis[18] de 18 trabajos publicados en los últimos 22 años en revistas de impacto ha conseguido reunir las tallas finales de 561 pacientes: la talla adulta media fue de –1,37 SDS mientras que la talla final media para la talla genética fue de –1,21 SDS. La talla adulta de un estudio multicéntrico europeo sobre 124 pacientes se sitúa significativamente por debajo de la media poblacional; la talla adulta de los varones fue de 166,4 cms (–1,55 SDS), 10 cms por debajo de la media poblacional y 9 cms por debajo de su talla genética, mientras que en las mujeres la talla adulta fue de 156,9 (–1,25 SDS), 8 cms por debajo de la media y 5,6 cms por debajo de su talla genética. Hasta un 33% de los pacientes presentaron una talla adulta por debajo del percentil 3[29].

Se han descrito diferentes *factores responsables de la afectación de la talla adulta* entre los que destacan los siguientes: diagnóstico tardío, dosis insuficientes de glucocorticoides que producen un hiperandrogenismo mantenido con aceleración de la edad ósea, dosis altas de glucocorticoides con el consiguiente hipercortisolismo, la diferente severidad clínica y otros factores genéticos. Sin embargo los intentos de correlacionar los resultados finales con factores dependientes de la enfermedad han sido muchas veces frustrantes y no siempre con resultados concordantes. Para algunos autores la dosis de glucocorticoides utilizada, el grado de control hormonal y la edad de inicio de tratamiento ejercen muy poca influencia sobre la talla adulta[13,17,25]. Si bien muchos autores han encontrado unos peores resultados cuando se usaban dosis altas durante la infancia[30] o en relación con la severidad clínica otros no han encontrado los mismos resultados[13,17]. Igualmente a pesar de que existe unanimidad en relación al uso de hidrocortisona debido a su menor efecto supresor del crecimiento existen trabajos, una minoría, que encuentran resultados semejantes con corticoides más potentes como la dexametasona[31]. El hecho de que no todos los trabajos encuentren resultados semejantes tiene mucho que ver con la heterogeneidad clínica y genética de esta enfermedad y con la diferente metodología de estudio.

La *edad de inicio* del tratamiento juega un papel importante en la talla adulta tal y como se refleja en diversos estudios. En este sentido, Klingensmith et al al estudiar un grupo de mujeres afectas de HSC formas clásicas, encuentran diferencias en la talla adulta, en función de la edad de inicio de tratamiento[14]. Las que iniciaron el tratamiento antes del año de edad alcanzaron una talla adulta de 157,4 ± 7,3 cm y si lo iniciaron entre el año y los 6 años la talla adulta fue de 155,9 ± 9,2 cm. Kirkland et al estudian en varones y mujeres la influencia de la edad de inicio de tratamiento; cuando se inicia precozmente, antes de los 3 años, la talla adulta de los varones fue de 171,9 ± 2,8 cm y en las mujeres de 162,5 ± 1,6 cm. Si se inició después de los 3 años de edad, la talla adulta fue respectivamente de 166,0 cm y 159,8 ± 2,5 cm y si llevaron un tratamiento inadecuado con mal cumplimiento y dosis inadecuadas la talla adulta fue de 160,14 ± 2,4 cm y de 145,6 ± 2,89 cm en varones y mujeres, respectivamente[15]. Jaaskelainen et al encuentran igualmente diferencias en función de la edad de inicio de tratamiento, especialmente en los varones. Cuando se inicia el tratamiento antes del año de edad la talla media de los varones es de 173,6 cm (–0,8 SDS), y si se inicia más tarde es de 165,3 (–2,1 SDS); en las mujeres la diferencia no es importante, ya que la talla media final es de

159,9 (–1,0 SDS) y de 162,1 (–0,5 SDS) respectivamente[28]. Otros trabajos encuentran una relación entre la *dosis media* recibida durante los primeros dos años y la talla final, de modo que los pacientes que reciben dosis altas alcanzan una peor talla final y tienen un mayor déficit de talla en relación a la talla genética, además de presentar obesidad con más frecuencia[27].

Se han realizado muchos intentos en la literatura para tratar de correlacionar la talla adulta de estos pacientes con la *forma clínica* (pérdida salina frente a virilizante simple) y grado de control hormonal. Cuando se analizan los resultados de la talla final en función del tipo de HSC (pérdida salina frente a virilizante simple) y el grado de control hormonal no siempre se encuentran diferencias[29] y para algunos autores la talla final dependería de otros factores[16,17]. Una reciente revisión de la talla adulta en varones con deficit clásico encuentran una talla media de 165,6 ± 8,4 cms (situada a –1,6 ± 1,07 SDS de la talla genética) sin econtrarse diferencias significativas entre las formas clínicas (perdida salina versus virilizante simple) ni relación con el grado de control hormonal y maduración ósea[32]. La serie centroeuropea[29] tampoco encuentra diferencias en función de la forma clínica (PS y VS). Estas observaciones indican que a pesar de un buen cumplimiento del tratamiento la talla adulta no alcanza su potencial genético por lo que han sugerido que la baja talla de estos pacientes sería de origen multifactorial.

La talla adulta inferior a lo esperado para la talla genética se ha explicado por presentar un diferente *patrón de crecimiento postnatal*. En algunos estudios se ha documentado un crecimiento deficiente durante el primer año de vida. Ello podría estar relacionado con las descompensaciones clínicas que presentan en esta época, que hace que requieran dosis sustitutivas más elevadas de glucocorticoides o por la existencia de una deficiencia relativa de mineralocorticoides. Un estudio finlandés demuestra la existencia de un enlentecimiento del crecimiento durante el primer año de vida ya que los pacientes pasan de 0,8 SDS al nacimiento a –1,0 SDS al año de edad demostrando la existencia de una pérdida de talla durante el primer año de vida posiblemente relacionado con las mayores dosis de hidrocortisona utilizadas debido a los frecuentes procesos intercurrentes en esta fase del crecimiento; este estudio encuentra también una corelación negativa entre el peso en infancia y la talla adulta, posiblemente en relación con la sobredosificación durante este período de la vida[28]. También se ha descrito como hecho explicativo de una talla final disminuida una menor ganancia de talla durante la pubertad en relación a la población control[24,33-35]. Un estudio retrospectivo multicéntrico canadiense encontró que la velocidad de crecimiento estaba reducida en los dos períodos de máximo crecimiento, como son la primera infancia (pimer semestre) y durante la pubertad[19] por lo que destacan la importancia de optimizar las dosis de corticoides en estos períodos.

TABLA 1. **Déficit 21-OH formas clásicas (talla adulta *vs* talla genética)**

	Talla adulta	Talla genética	Nivel de significación
Clásicas (toda la muestra)	–1,5 ± 1,4	–1,3 ± 0,7	NS
Clásicas varones	–2.0 ± 1,0	–1,1 ± 0,8	0,02
Clásicas mujeres	–0,7 ± 1,5	–1,6 ± 0,6	NS
Clásicas evolución favorable	–1,2 ± 1,3	–1,5 ± 0,6	NS
Clásicas evolución desfavorable	–2,2 ± 1,2	–0,8 ± 0,8	NS 0,052
Clásicas PS	–1,8 ± 1,3	–1,4 ± 0,8	NS
Clásicas VS	–0,4 ± 1,1	–0,9 ± 0,6	NS
Varones PS favorable	–1,6 ± 0,8	–1,4 ± 0,7	NS
Mujeres PS (todas favorable)	–1,0 ± 01,6	–1,7 ± 0,6	NS
Varones PS desfavorable	–2,9 ± 0,8	–0,8 ± 1,0	0,02
Genotipo "null"	–2,1 ± 0,9	–1,9 ± 0,6	NS
Genotipo "no-null"	–0,5 ± 1,4	–1,1 ± 0,5	NS

Déficit de 21-OH formas clásicas. Comparación de la talla adulta con la talla genética. Experiencia del Hospital Infantil Miguel Servet en 22 pacientes (18 pérdida salina y 4 virilizante simple) en función del sexo, forma clínica, genotipo y evolución/cumplimiento del tratamiento.
PS: pérdida salina. VS: virilizante simple. NS: no significativo.

En general, se puede decir que, además del potencial genético de cada paciente, son dos los factores que van a condicionar el crecimiento: *a)* el hiperandrogenismo previo al inicio del tratamiento o en el curso del tratamiento, por no estar suficientemente frenada la función suprarrenal y *b)* el posible hipercortisolismo secundario al tratamiento. Se puede afirmar que en la actualidad una talla adulta cercana a –1 SDS es un objetivo factible a conseguir con la terapia convencional siempre que se mantengan las premisas de un diagnóstico y tratamiento precoz, buen cumplimiento y dosis optimizadas[36]. En la tabla 1 se presenta la experiencia del Hospital Infantil Miguel Servet en 22 pacientes con forma clásica.

Formas no clásicas

Los pacientes con HSC no clásica que no reciben tratamiento se sitúan en una talla final superior a los pacientes con HSC clásica en tratamiento. Hay estudios que refieren una talla inferior a la de la población (–0,99 ± 0,98), aunque no inferior cuando se compara con su talla genética (0,43 ± 0,77)[16] y otros autores no encuentran diferencias entre la talla de los pacientes con la de sus hermanos no afectos[37]. La talla adulta espontánea se sitúa cercana a –1 SDS y si bien la mayoría están dentro del rango familiar existen casos que no alcanzan su potencial genético. Se puede decir que la HSC no clásica, como grupo, no conlleva una talla adulta baja, aunque existe una variabilidad importante. Ello es lógico ya que la severidad del

hiperadrogenismo es diferente en función de si es una forma sintomática u oligosintomática; en este sentido la talla adulta de las formas sintomáticas se sitúa por debajo de la media poblacional e inferior a su talla genética[16,38]. Pocos estudios comparan la talla final de los pacientes con HSC no clásica sin tratamiento en relación a los tratados. Existen datos que indican que el tratamiento en estos pacientes hace que mantengan su pronóstico de crecimiento, mientras que los no tratados empeorarían su pronóstico lo que supondría un argumento a favor del tratamiento en las formas no clásicas[39,40]. La edad de inicio del tratamiento influye en la talla final de manera que los pacientes que iniciaron el tratamiento antes de la pubertad adquieren una talla adulta significativamente superior a la de los pacientes que iniciaron el tratamiento durante la pubertad; ello apoyaría la necesidad de tratamiento precoz en las formas sintomáticas.

Obesidad y metabolismo

Los pacientes con HSC presentan una mayor riesgo de obesidad en la edad adulta ya que están sometidos a un tratamiento crónico con glucocorticoides. Existen trabajos que indican que los niños/as con HSC tienen mayor tendencia a la obesidad ya que comienzan a ganar peso precozmente durante la infancia. Un estudio retrospectivo inglés en pacientes con HSC tratados con unas dosis óptimas (15-25 mgr/m2/día) encuentra un rebote de adiposidad precoz en comparación con la población normal (1,7 años frente a 5,5 años); igualmente en dicho estudio se demuestra un incremento significativo del índice de masa corporal (IMC) a los 5 y 10 años[41]. Estas observaciones son particularmente importantes ya que diferentes estudios demuestran una correlación entre la edad del rebote adiposo y obesidad en la edad adulta de manera que cuanto más precoz sea, más riesgo hay de obesidad adulta. Se ha relacionado la obesidad en la edad escolar con la dosis de hidrocortisona recibida durante los primeros dos años de manera que los que reciben dosis superiores a 30 mg/m^2/día presentan obesidad hasta en un 75 % de los casos frente al 11 % en el caso de que reciban dosis inferiores[27]. Un índice de masa corporal elevado durante la infancia se correlaciona con peor talla final y mayor sobrepeso en la edad adulta y puede ser un buen marcador de hiperdosificación[28,42]. Se ha demostrado que los niños con HSC forma clásica presenta ya en la prepubertad unos niveles elevados de leptina e insulina así como un estado de insulinoresistencia relacionados con el hiperandrogenismo, el tratamiento crónico con glucocorticoides y una hipofunción de la médula suprarrenal. Estos hallazgos son relevantes en tanto en cuanto los niveles elevados de leptina e insulina pueden estimular y potenciar la secreción de andrógenos a nivel ovárico y suprarrenal, disminuir la eficacia terapéutica de los corticoides y contribuir al posterior desarrollo del síndrome de ovarios poliquísticos y/o del síndrome metabólico del adulto[43]. Todos estos estudios indican que el niño/a con HSC tiene un riesgo importante de presentar obesidad y toda la morbilidad asociada en la edad adulta.

Al estudiar el IMC en pacientes adultos con HSC se ha encotrado elevado en la mayoría de los estudios, pero no en todos. Cameron et al estudian una muestra de pacientes con déficit de 21 hidroxilasa con edades comprendidas entre 8 y 32 años y no encuentran diferencias en relación al IMC y únicamente señalan que los varones afectos de déficit de 21 hidroxilasa presentan un cociente masa grasa/masa magra mayor que la población normal[44]. Por el contrario dos estudios demuestran un mayor IMC en las mujeres afectas así como mayor peso y masa grasa[45,46]. En adultos jovenes de 17 a 25 años de edad afectos de déficit de 21-hidroxilasa se ha econtrado en ambos sexos una cantidad de masa magra normal, acorde con su talla, pero una mayor cantidad de masa grasa[47]. De la revisión de la literatura se puede concluir que los pacientes con HSC forma clásica presentan una tendencia al sobrepeso en la edad adulta, expresado tanto en IMC como en porcentaje de masa grasa; ello tiene relevancia clínica por la morbilidad asociada tanto a nivel cardiovascular como metabólica que pueden desarrollar. Entre los factores involucrados destacan, además del tratamiento crónico glucocorticoideo, la supresión que los corticoides ejercen sobre la secreción de GH, y también se han implicado el posible hipogonadismo que pueden presentar y la hipofunción de la médula adrenal descrita en estos pacientes[48]. La HSC no clásica se ha asociado en la edad adulta con intolerancia a los hidratos de carbono y resistencia a la insulina[49-51].

Masa ósea: osteoporosis

Los pacientes con HSC presentan unas condiciones que pueden interferir con la densidad mineral ósea (DMO). Mientras que el hiperandrogenismo se asocia con un incremento de la densidad mineral ósea, el tratamiento crónico con glucocorticoides, el hipogonadismo por frenación del eje hipotalámico, los trastornos menstruales y ciclos anovulatorios con déficit relativo de estrógenos son factores que pueden actuar negativamente sobre la ganancia de masa ósea. El objetivo del tratamiento debe ser, además de conseguir una normalización del crecimiento, garantizar una adecuada mineralización del esqueleto.

Existen trabajos en la literatura que evalúan la masa ósea en la HSC y la mayoría encuentran valores normales[44,47,52-55]. Gussinyé et al, al estudiar la DMO a nivel de la columna lumbar por DEXA no encuentran afectación en los pacientes afectos de HSC forma pérdida salina ni en la edad prepuberal (0,16 ± 1,01 SDS) ni en adultos jovenes (0,06 ± 1,02 SDS)[52]. Cameron et al estudiar la DMO corporal total y a nivel de la columna toracolumbar mediante DEXA en 21 pacientes con edades entre 8 y 32 años no encuentran diferencias en la DMO total en relación a una población control y únicamente señalan una disminución significativa en la DMO toracolumbar en

TABLA 2. **Estudio transversal de masa ósea**

	Edad	Cortical^{SDS}	Diámetro^{SDS}	z-US	z-DEXA
Total n	37	37	37	23	24
CL	18,0 ± 7,4	–0,4 ± 2,1	–0,6 ± 1,4	–0,6 ± 0,8	–1,1 ± 1,5
n	23	23	23	14	18
PS	16,6 ± 5,8	–0,7 ± 2,3	–0,9 ± 1,5	–0,7 ± 0,7	–1,6 ± 0,9
n	18	18	18	12	13
VS	20,6 ± 11,4	0,5 ± 0,6	0,3 ± 0,5	0,6 ± 0,4	0,2 ± 2,0
n	5	5	5	2	5
NC	11,7 ± 4,5	–0,1 ± 1,0	0,04 ± 0,7	0,6 ± 0,8	–0,7 ± 0,3
n	14	14	14	9	6

Estudio de la densidad mineral ósea en el déficit de 21 hidroxilasa. Experiencia del Hospital Infantil Miguel Servet.
CL: formas clínicas. PS: pérdida salina. VS: virilizante simple. NC: formas no clásicas.

los varones. Los resultados de la densitometría corporal total llevan a este grupo a postular que los pacientes con HSC no presentan una mayor incidencia de osteopenia[44]. El estudio de Cameron et al es destacable ya que encuentra mayor afectación a nivel toracolumbar que a nivel corporal total. En este sentido se ha documentado la presencia de osteopenia lumbar en situaciones de hipercortisolismo. La osteoporosis de los glucocorticoides afecta a todo el esqueleto pero más a la columna vertebral que al hueso periférico reflejando mayor afectación del hueso trabecular que del cortical; por ello la región lumbar sería la zona más sensible aunque no reflejaría lo que ocurre a nivel corporal total. Ello tiene interés ya que cuando se mide la masa ósea en un paciente con hipercortisolismo, el estudio de los huesos periféricos, que refleja sobre todo hueso cortical, podría infraestimar la verdadera afectación ósea.

Aunque los diferentes estudios demuestran que la DMO no está afectada en niños y adultos jovenes con HSC ello no descarta una posible afectación en edades adultas más avanzadas. En este sentido hay dos trabajos interesantes. Jääskeläinen et al estudian la DMO en 32 pacientes con HSC por déficit de 21-OH (12 con pérdida salina, 18 virilizantes simples y 2 no clásicas) con edades entre 16 y 52 años y encuentran que la DMO lumbar medida por DEXA a nivel femoral y lumbar está disminuída de manera significativa respecto a los controles, aún sin alcanzar rangos de osteopenia, existiendo una correlación negativa con la dosis a partir de 20 mg/m^2/día[56]. Igualmente Hagenfeldt et al estudian 13 mujeres adultas afectas de déficit clásico de 21-OH con unas edades entre 20 y 29 años y hallan una disminución significativa de la DMO en comparación con la población control y demuestran una asociación negativa entre la dosis de glucocorticoides y la DMO[46].

Nuestro grupo ha estudiado la DMO por tres métodos diferentes; *a)* radiogrametría metacarpiana mediante la medición de la cortical y del diámetro, *b)* ultrasonidos a nivel de las falanges de los dedos, y *c)* DEXA a nivel de la columna lumbar (tabla 2). Se debe considerar que los tres métodos empleados para valorar la DMO estudian diferentes componentes de la masa ósea: la radiogrametría estudia cortical y hueso medular, los ultrasonidos valoran preferentemente hueso cortical periférico y la DEXA lumbar evalua hueso trabecular o esponjoso. Evaluando todos los pacientes en conjunto, tanto varones como mujeres y tanto formas con pérdida salina como virilizantes simples, mediante un corte transversal a una edad media de 18,04 ± 7,4 años, se observa que la cortical se sitúa a –0,42 ± 2,1 SDS, el diámetro a –0,65 ± 1,4 SDS, la densidad mineral ósea por ultrasonidos está a –0,62 ± 0,8 SDS y por DEXA lumbar a –1,13 ± 1,5 SDS. Los resultados del grupo total de nuestros pacientes en relación con la cortical, diámetro metacarpianos y osteosonografía de las falanges concuerdan con lo encontrado por otros autores, ya que se encuentran dentro de la normalidad. Nuestra experiencia indica una situación de osteopenia en el grupo total de pacientes cuando son estudiados por DEXA lumbar, pero no mediante el resto de métodos y se constata una diferente afectación de la DMO en función de la forma clínica ya que se observa una mayor afectación en las formas con pérdida salina para los tres métodos analizados[57]. Diversos estudios han encontrado una correlación negativa entre DMO y la dosis de glucocorticoides recibida[44,56]. En nuestros pacientes se ha observado una correlación negativa y significativa con los parámetros que reflejan la dosis recibida: la cortical con los 17 hidroxiesteroides durante la pubertad (r = –0,7), el diámetro con el índice de cortisol que es un parámetro que refleja la dosis media de hidrocortisona recibida a lo largo de los años de tratamiento (r = –0,6) y la DEXA lumbar con el índice de cortisol (r = –0,67) y con la media de cortisol en orina (r = –0,57)[57].

Se puede concluir que a pesar de la necesidad de un tratamiento crónico con glucocorticoides la DMO no parece estar comprometida en niños y adultos jovenes. Incluso algunos autores encuentran un aumento de la densidad mineral ósea en la edad prepuberal que se interpreta como un mecanismo de protección frente a la osteoporosis que pueden desarrollar en la edad adulta[58]. Sin embargo la

observación de que adultos mayores presentan una afectación de la DMO hace necesario monitorizar la densidad mineral ósea en estos pacientes para evitar la aparición de osteopenia[46,56]. A pesar de que con un tratamiento optimizado los pacientes muestran un correcto crecimiento y mineralización esquelética es importante evitar la hiperdosificación durante la infancia ya que ello puede determinar, además de una baja talla y obesidad, la aparición de una osteopenia[53]. Todo ello indicaría la necesidad de controlar la DMO en la evolución de estos pacientes ya desde la edad pediátrica para garantizar la mineralización más óptima posible de su esqueleto.

Función gonadal y fertilidad

En la HSC el aumento de los niveles de andrógenos suprarrenales en los pacientes no tratados o mal controlados puede alterar el inicio y/o progresión de la pubertad, y en la edad adulta, determinar una disfunción gonadal y una disminución de la fertilidad. El abordaje de los problemas de la función gonadal varía en función del sexo ya que la mujer presenta con más frecuencia disminución de la fertilidad y disfunción gonadal que el varón[59].

Mujeres

Déficit clásico. A diferencia de lo que ocurre en el varón, en la mujer la consecución de una función gonadal y fertilidad normal requiere de una adhesión estricta al tratamiento sustitutivo. Los problemas de la función gonadal en las mujeres afectas aparecen ya durante la adolescencia. La edad de la menarquia está retrasada en comparación a los controles y existe un pequeño grupo de mujeres que no presentan la menarquia ya que son incapaces de frenar los niveles elevados de progesterona, incluso a pesar de tener frenados los niveles de 17OHP[60]. En algunas mujeres existe un menor desarrollo de la glándula mamaria que estaría en relación con un exceso de andrógenos; también se especula si el exceso de andrógenos a nivel fetal en la mujer afecta podría inhibir el desarrollo y la proliferación del disco glandular embrionario que produciría un escaso desarrollo mamario durante la adolescencia[61].

Las irregularidades menstruales son frecuentes y pueden llegar hasta el 70 % de las pacientes[62]. Las pacientes mal controladas presentan hirsutismo, oligomenorrea, amenorrea, menorragia, acné y una constelación de signos y síntomas propios del síndrome de ovario poliquístico. Otras consecuencias del hiperandrogenismo son la aparición de calvicie androgénica, hábito androide en la distribución grasa y muscular y clitoromegalia. Sin embargo, diversos estudios parecen demostrar que aún en ausencia de mal control metabólico y a pesar de un tratamiento adecuado estas pacientes presentan una alta incidencia de hiperandrogenismo ovárico, anovulación e infertilidad[59]. Existen diversas explicaciones fisiopatológicas para esta *disfunción del eje gonadal* en la mujer afecta de forma clásica. El patrón de secreción de las gonadotropinas a nivel hipotalámo hipofisario puede verse modificado por la aromatización de andrógenos en estrógenos, o más directamente, por una acción directa de la progesterona a cualquier edad. Igualmente los niveles elevados de andrógenos en la edad fetal pueden impregnar el gonadostato hipotalámico y modificar su patrón secretor. Ello ha sido sugerido por la observación de que las mujeres con formas clásicas, pero no en las formas no clásicas, presentan una hipersecreción de LH al estímulo con GnRH que se acompaña de una hiperproducción de andrógenos ováricos; la exposición en la mujer afecta a niveles elevados de andrógenos en el período prenatal y perinatal alteraría la función hipotalamo-hipofisaria reprogramando el eje para un mayor secreción de LH tanto en la infancia[63] como en la peripubertad[64]. Ello explicaría la disfunción gonadal y el cuadro similar al síndrome de ovarios poliquísticos que puede aparecer aún en presencia de una adecuada frenación suprarrenal. Igualmente el hiperandrogenismo suprarrenal puede dañar directamente la función ovárica y también es posible que restos embrionarios adrenales localizados en el ovario sean estimulados por la ACTH y puedan potenciar el hiperandrogenismo[65].

En las mujeres adultas con déficit clásico de 21-OH clásicamente se describe una *disminución del índice de fertilidad*[66]. Los índices de infertilidad se correlacionan con la severidad de las formas clínicas de modo que las formas con PS son las que presentan menor fertilidad. La hiperproducción androgénica ejerce un *feedback* negativo sobre la secreción del GnRH hipotalámico que conlleva la aparición de un hipogonadismo hipogonadotropo[59]. Han sido propuestos diversos factores como responsables de esta menor fertilidad que quedan reflejados en la tabla 3, siempre más frecuentes en las formas PS que en las VS[67]. Existe un subgrupo de mujeres con amenorrea e infertilidad que presentan un tratamiento correcto y una frenación suprarrenal adecuada, valorada por los niveles de 17OHP, pero con niveles elevados de progesterona durante la fase folicular que no se frenan con el tratamiento con corticoides; en estas pacientes, este aumento de progesterona de origen suprarrenal produciría una efecto contraceptivo o "efecto mini-pill"[45,60].

El trabajo de referencia principal es el de Mulaikal et al que estudia 80 mujeres afectas de déficit clásico de 21-OH[68]. Un 40 % de las mismas presentaron irregularidades menstruales o amenorrea y un amplio porcentaje de pacientes (35 %) refererían, a pesar de la cirugía correctora, un introito vaginal inadecuado; comparativamente las mujeres con introito vaginal adecuado tenían un mayor índice de relaciones heterosexuales que el resto. El 50 % de la muestra refería un introito vaginal adecuado y relaciones heterosexuales mantenidas; sobre este grupo de pacientes 15 de 25 formas virilizantes y 1 de 15 formas

pérdida salina quedaron embarazadas lo que da un índice de fertilidad para el déficit clásico de 21-OH del 40%, del 60% para las formas VS y del 7% para las formas PS. Este estudio destaca la importancia de una reconstrucción qurirúrgica adecuada, además del seguimiento estricto del tratamiento y de una adecuada supresión adrenal, como elemento importante para conseguir un buen índice de fertilidad. En otros estudios los índices de fertilidad son del 30% para el conjunto de formas clasicas; del 10% para las formas PS y del 40% para las formas VS[62]. Klingensmith et al comunica un índice de fertilidad global del 45% para las pacientes con formas clásicas que aumenta hasta el 63% si se consideran únicamente las pacientes que fueron tratadas precozmente[14]. La experiencia inglesa encuentra que hasta el 25% de las pacientes tienen períodos menstruales irregulares, un tercio presentan hirsutismo y una tasa de ovulación del 40%[69]. El índice de fertilidad al considerar únicamente las pacientes con introito vaginal adecuado y relaciones heterosexuales activas fue del 62%. Los estudios actuales indican pues unos mejores índices de fertilidad que se relacionan sobre todo con el tratamiento precoz, los avances en la reconstrucción genital y el mejor cumplimiento del tratamiento[69,70]. Sin embargo y a pesar de los avances de los últimos años las tasas de fertilidad son bajas cuando se comparan con población control; las mujeres con formas VS presentan una tasa que se corresponde con la mitad de la población control y para las formas PS es mucho más baja[66,71]. En algunos casos y a pesar de un buen tratamiento y de ciclos ovulatorios normales no se consigue una buena fertilidad por la existencia de hiperandrogenismo persistente adrenal o por la coexistencia de patología ovárica; en estos casos se aconseja tratamientos para inducir la ovulación mediante clomifeno o gonadotropinas o acudir a las técnicas de reproducción asistida[72].

No existen datos que indiquen que los hijos de las mujeres afectas de HSC tengan una mayor frecuencia de malformaciones. La gran mayoría de los partos son por cesárea por la desproporción pélvico-cefálica[72,73]. En el manejo de la mujer gestante con HSC se aconseja la utilización de un glucocorticoide que sea metabolizado por la 11 hidroxiesteroide deshidrogenasa tipo II placentaria, enzima que metaboliza el cortisol en el compuesto inactivo cortisona, como por ejemplo hidrocortisona, prednisona, prednisolona o metilprednisolona, de manera que se evite el paso transplacentario de corticoides y la posibilidad de una supresión adrenal fetal. Las dosis suelen ser similares al estado pregestacional pero debido al metabolismo especial durante el embarazo en algunas ocasiones las dosis necesitan ser aumentadas sobre todo en las formas PS. Por el contario, la dexametasona, que es un corticoide más potente, cruza la placenta sin ser metabolizado por ella y no se aconseja su uso en el manejo de la gestante, a no ser que exista riesgo de tener un feto afecto si la pareja es portadora de una mutación severa; se debe tener presente que el tratamiento está dirigido a la madre y no al feto[71-73].

TABLA 3. **Factores involucrados en una menor fertilidad en la mujer con hiperplasia suprarrenal congénita**

Factores anatómicos relacionados con un introito vaginal inadecuado
Estenosis vaginal
Fallos en la reconstrucción de los genitales externos
Factores hormonales
Ciclos anovulatorios por aumento de andrógenos suprarrenales e inhibición de los pulsos de LH relacionados con un insuficiente control hormonal (mal cumplimiento y/o frenación suprarrenal inadecuada)
Aumento de los niveles progesterona durante la fase folicular del ciclo que pueden ejercer un efecto contraceptivo, como alteración en la producción de moco cervical y/o la proliferación del endometrio, a pesar de una correcta ovulación
Insuficiencia luteínica por tratamiento glucocorticoideo inadecuado
Alteración del eje hipotálamo-hipofiso-ovárico: disfunción gonadal
Otros factores relacionados
Severidad del defecto enzimático: las formas pérdida salina tienen peor pronóstico
Menor índice de casamientos y menor interés por la maternidad
Menor frecuencia de de relaciones heterosexuales
Secundario al hiperandrogenismo fetal ("masculinización cerebral")
Secundario a una menor autosatisfacción con su imagen corporal (baja talla, obesidad, hirsutismo, menor desarrollo mamario)

Déficit no clásico. Los problemas de reproducción en la HSC no clásica son más leves y menos frecuentes que en las formas clásicas. La relativa hipofertilidad de las formas no clásicas se debe a un exceso de andógenos suprarrenales y factores hormonales relacionados fácilmente corregibles con terapia corticoidea. Para aquellas pacientes que continuan con anovulación, a pesar de un tratamiento correcto y frecuentemente como consecuencia de una disfunción ovárica secundaria, se aconseja la utilización de inductores de ovulación. Un estudio francés demuestra que casi la mitad de las pacientes afectas de HSC no clásica se pueden quedar embarazadas antes de realizarse el diagnóstico y sin tratamiento previo con hidrocortisona, la otra mitad lo hacen durante el tratamiento con hidrocortisona y un mínimo porcentaje precisa tratamiento adicional con inductores de la ovulación[74,75]. En las mujeres que han concebido sin tratamiento con hidrocortisona no es necesario iniciar el tratamiento durante el embarazo ya que el moderado hiperandrogenismo materno será metabolizado por la aromatización placentaria y no repercutiría en el feto. Por el contrario, en aquellas pacientes que se quedaron embarazadas durante el tratamiento con hidrocortisona se aconseja mantener el tratamiento durante la gestación.

Varones

Los varones con HSC clásica tienen menos frecuentemente afectación del eje gonadal en comparación con las mujeres[59,66]. En relación con la afectación de la fertilidad existen resultados contradictorios. El trabajo de Urban et al indica que la mayor parte de los varones con formas virilizantes son capaces de procrear, o por lo menos de tener un número normal de espermatozoides, y señala que la función e integridad testicular puede ser normal en ausencia de tratamiento y/o mal cumplimiento del mismo[25]. Sin embargo otros trabajos encuentran una función gonadal deficiente en los varones no tratados manifestada por una menor maduración de las espermatogonias, hipoplasia de las células germinales, disminución del tamaño y diámetro de los túbulos seminíferos, hipogonadismo hipogonadotropo e infertilidad que responde favorablemente al tratamiento[76-79]. Un estudio reciente finlandés[80] encuentra que la tasa de fertilidad de varones afectos es significativamente inferior en relación a una población control (0,07 vs 0,34); sin embargo cuando se comparan los niveles de gonadotropinas y de inhibina-B no se encuentran diferencias. Dos estudios recientes encuentran una menor fertilidad: un estudio americano demuestra un 30 % de infertilidad en base al estudio del espermiograma[32] y paralelamente un trabajo aleman encuentra que los varones afectos tienen un significativo menor número de espermatozoides en el espermiograma en comparación con población control y hasta un tercio de los pacientes presentan resultados por debajo de lo considerado normal[81].

De la revisión de la literatura se puede concluir los siguientes aspectos: *a)* el hiperandrogenismo suprarrenal puede alterar el inicio y/o la progresión de la pubertad y en la edad adulta disminuir la fertilidad por una inhibición del eje GnRH, *b)* la infertilidad puede estar producida así mismo por la presencia de nódulos testiculares correspondientes a tejido ectópico suprarrenal, *c)* la fertilidad en el varón mal controlado puede ser normal (especialmente en las formas VS) o estar disminuida (especialmente en las formas PS), *d)* oligospermia no siempre es igual a infertilidad, *e)* existe una menor afectación en las formas VS que en las formas PS, *f)* comparativamente con la población control las tasas de fertilidad son más bajas[66] y *g)* a diferencia de las mujeres, en el varón las formas no clásicas son una causa muy poco frecuente de infertilidad a pesar de que existan casos reportados en la literatura[82].

Nódulos testiculares: tejido ectópico suprarrenal

La asociación entre HSC y tejido ectópico suprarrenal de localización testicular fue descrita por primera vez en 1940 por Wilkins. Posteriormente, fue Prader quién confirmó que estas masas testiculares no eran autónomas sino dependientes de los niveles elevados de ACTH como consecuencia de un tratamiento insuficiente. Según diversos estudios de autopsias en individuos normales se puede encontrar tejido ectópico suprarrenal en diversas zonas del organismo como ligamento ancho, plexo celiaco, cordón espermático o epidídimo[59,66]. A diferencia del tejido ectópico suprarrenal hallado en individuos normales, en la HSC se encuentran casi exclusivamente en varones, si bien también se puede presentar, excepcionalmente, en el ovario de una mujer afecta[65,83], y tienen casi siempre una localización intratesticular (95 %). Clásicamente se les ha denominado tumores testiculares del síndrome adrenogenital.

Se asocian fundamentalmente al déficit de 21-OH forma clásica con pérdida salina (80 %); también se han descrito, pero menos frecuentemente, en las formas virilizante simple, en las formas no clásicas[84] y en otras formas de HSC[59,85]. Igualmente se han descrito en pacientes con enfermedad de Addison o síndrome de Nelson[86]. Estas observaciones junto a la demostración de ser ACTH-dependientes llevaron a la hipótesis de que un pobre control hormonal, un mal cumplimiento del tratamiento y una supresión inadecuada de ACTH serían los factores fundamentales que determinan la aparición de estos nódulos[87-89]. Sin embargo la presencia de nódulos testiculares en varones con tratamiento adecuado y buen control hormonal hacen pensar que un tratramiento insuficiente no sea el único factor involucrado[32,90,91]. La severidad del defecto enzimático puede ser un factor importante ya que son más frecuentes en las formas PS que en las VS y especialmente en aquellos con un genotipo severo (delección en homozigosis o heterozigosis); en este sentido, dentro de las formas clásicas, se ha demostrado que los pacientes con genotipo severo por delección presentan mayor incidencia de nódulos y a su vez de mayor tamaño que el resto[32,91]. Ello significaría que una ausencia completa de actividad enzimática 21-hidroxilasa determinaría ya en la época fetal un aumento de los niveles de ACTH que determinarían una mayor predisposición para desarrollar nódulos testiculares a partir de los restos embrionarios de tejido suprarrenal. Inicialmente se pensó que esos nódulos eran tumores de células de Leydig pero posteriormente se confirmó que eran restos adrenales intratesticulares[92]; excepcionalmente se ha descrito la asociación de HSC y tumor de células de Leydig[93]. En función del tamaño pueden comprimir los túbulos seminíferos vecinos que aparecen atróficos e hialinizados e impedir la espermatogénesis[90,94]. Pueden dañar también la función de la célula de Leydig; un estudio comparativo entre pacientes con nódulos y pacientes sin nódulos demuestra que los primeros tienen tendencia a presentar niveles superiores de LH y FSH e inferiores de testosterona[32].

La incidencia verdadera es desconocida ya que la mayoría de los nódulos no son palpables, en algunas series hasta el 83 %[90], y pueden ser detectables únicamente por ecografía; es decir es una complicación infradiagnósticada mientras no se incluya el estudio ecográfico sistemáti-

co. Las incidencias varían según los diferentes estudios y oscilan entre un 0 % y un 47 %[25,32,90,95] dependiendo de la muestra de pacientes estudiados y del método diagnóstico (palpación vs sonografía). La incidencia pueden aumentar considerablemente cuando se estudian sistemáticamente a todos los varones con forma clásica mediante ecografía especializada; en la serie de Stikkelbroeck et al, 16 de 17 pacientes con edades comprendidas entre 16 y 40 años presentaban nódulos testiculares detectados por ecografía y 6 de 17 tenían nódulos palpables[91]. Existen pocos estudios que analicen la evolución natural de estos nódulos una vez son diagnosticados. El estudio de Avila et al[90] demuestra que estos nódulos pueden permanecer estables, aumentar, disminuir e incluso desparecer y esta evolución parece ser independiente de los niveles de 17 OHP y de los cambios realizados en las dosis de mantenimiento de hidrocortisona. El crecimiento de estos nódulos es bastante rápido y pueden aparecer en un intervalo tan corto como dos meses. Para asegurar su detección se aconseja realizar estudio ecográfico a intervalos de 6 meses-1 año a partir de la pubertad, si bien se han detectado nódulos en la edad prepuberal[59,85,90,94].

Las manifestaciones clínicas aparecen en general después de la pubertad; se pueden presentar como un aumento del volumen testicular, que coincide con períodos de ausencia de tratamiento o de mal control, en ocasiones doloroso y en el 83 % de los casos la afectación es bilateral. En función del tamaño habrá oligospermia, azoospermia o recuento normal. La ecografía es la técnica más utilizada para el diagnóstico ya que la RMN no aporta ningún valor añadido[96]. La imagen suele ser hipoecoica, heterogénea, multifocal y de localización intratesticular en la zona mediastínica. La repercusión de estas lesiones sobre la fertilidad es díficil de valorar ya que no se disponen de series amplias; la reversibilidad de la oligoazoospermia y de la afectación endocrina testicular varía en función del tamaño y del tiempo de evolución del nódulo.

El tratamiento consiste en la reinstauración u optimización de la terapia glucocorticoidea; se prefiere la utilización de dexametasona (0,5-1 mg/día) con objeto de conseguir frenar la ACTH y conseguir la involución de los nódulos[85,89,91,97,98]. Es importante considerar el ritmo circandiano de la secreción de ACTH; los niveles son bajos durante la tarde y aumentan durante la noche y la madrugada alcanzado un pico a las 6:00 am-8:00 am y para conseguir frenar este pico de ACTH es necesario tomar una dosis nocturna adecuada. La respuesta a la dexametasona es variable habiéndose descrito involuciones completas, parciales, que pueden ir o no seguidas de una recuperación de la función testicular y de la fertilidad[99], y ausencia de respuesta. Se describe que hasta el 75 % responden favorablemente al tratamiento. En los casos que no responden al tratamiento se pueden hacer autónomos. En esos casos clásicamente se indicaba la orquiectomía pero en la actualidad y si el resto del parénquima testicular está sano se indica una tumorectomía selectiva que permita conservar la función del resto del parénquima testicular, no habiéndose descrito ningún caso de recurrencia[100]. Si a pesar del tratamiento persiste la oligoazoospermia se debe considerar la posiblidad de otras opciones como la inyección intracitoplásmica de esperma[101].

Incidentalomas suprarrenales

La incidencia de incidentalomas suprarrenales, masas adrenales silentes descubiertas de manera casual, aumenta con la edad. Aproximadamente el 60 % de los pacientes con incidentalomas tienen respuestas exageradas de 17OHP en el test de ACTH y el grado de respuesta es mayor en caso de incidentaloma bilateral[102]. Se ha querido asociar la presencia de incidentalomas con la HSC. La incidencia de masas adrenales parece ser más alta en los pacientes con déficit de 21-OH y en los heterozigotos que en la población general; se ha descrito una asociación positiva entre tamaño del incidentaloma, edad y severidad del defecto enzimático[103,104]. La presencia de una masa suprarrenal respondedora al tratamiento con corticoides puede ser el primer signo de una HSC no diagnosticada y puede ser confundido con un adenoma suprarrenal virilizante[105-107]. La mayoría de las masas detectadas en la infancia son benignas y raramente se ha descrito un carcinoma suprarrenal en pacientes con HSC[108]. Ante un incidentaloma descubierto en la edad pediátrica de manera casual el primer diagnóstico a descartar es la presencia de una HSC. Estas masas deben ser seguidas y controladas por imagen y pueden responder al tratamiento con corticoides. El tratamiento con cirugía está en relación con el tamaño y su evolución. Dentro del programa de seguimiento del paciente con HSC estaría indicado en la edad adulta la realización de un TAC suprarrenal para su detección.

Aspectos neuropsicológicos

El cerebro fetal, al igual que los genitales externos, es bipotencial en su respuesta a los esteroides sexuales ya que las neuronas, al igual que las células genitales, tienen receptores para andrógenos y estrógenos y además tienen 5 α-reductasa, enzima que convierte la testosterona en dihidrotestosterona, y aromatasa, enzima que convierte la testosterona en estradiol. De esta manera, se entiende la plasticidad del cerebro y su bipotencialidad en la edad fetal. En este sentido se ha especulado que los niveles altos de andrógenos en el feto mujer con HSC podrían crear una neuropsicología "masculinizada"[109].

Desarrollo cognitivo

La HSC se asocia con un desarrollo cognitivo normal salvo en los casos de morbilidad neonatal por la pérdida salina; los pacientes que sufrieron episodios de shock e insuficiencia suprarrenal severa pueden presentar menor

rendimiento intelectual, debido al daño cerebral producido por la hiponatremia, acidosis e hipoglucemia. Determinadas capacidades cognitivas pueden estar más potenciadas en las mujeres con HSC que en mujeres control como es el caso de las habilidades espaciales. Otros estudios han sugerido la existencia de trastornos de aprendizaje como discalculia. Todo ello se ha querido relacionar con la exposición prenatal a andrógenos pero es un tema que permanece en discusión. Se ha demostrado experimentalmente que dosis excesivas de glucocorticoides interfieren con la mielinización y ello podría tener consecuencias a nivel cognitivo. Se hipotetiza sobre los efectos que pueden ejercer sobre el desarrollo cognitivo, como memoria o capacidad de atención, otros trastornos hormonales presentes en estos pacientes como la hiperactividad e hipersecreción de CRH y ACTH así como los efectos del tratamiento crónico con corticoides. Estudios de neuroimagen en pacientes con formas severas reflejan zonas de anormalidad de la sustancia blanca con mayor frecuencia que en los controles; la demostración de anomalías en la sustancia blanca y de una moderada atrofia del lóbulo temporal en niños y adultos tratados indica que los efectos a largo plazo del tratamiento con corticoides sobre el SNC son todavía desconocidos[110,111].

Desarrollo psicosexual

La influencia de la exposición prenatal a los esteroides sexuales sobre la personalidad e identidad sexual es un tema de controversia, todavía en investigación, en la neuropsicología de la HSC[112-114]. La severidad enzimática también se manifiesta en esta área ya que las formas PS tienen un mayor grado de afectación que las formas VS. Hay autores que describen cómo las niñas con HSC tienen menos interés por los juegos femeninos durante la primera infancia y más predisposición hacia comportamientos característicos de los estereotipos masculinos con preferencias por juegos y deportes de chicos[115]. Otros autores al analizar la psicopatología (personalidad y carácter) de estas pacientes no encuentran diferencias significativas entre las mujeres afectas y los controles. El comportamiento sexual está determinado en gran parte por el sexo asignado en el nacimiento y por la estimulación, familiar, social y cultural del entorno. En cuanto a la orientación sexual existen diversos estudios que encuentran que un escaso, pero significativo, porcentaje de mujeres con HSC presentan una tendencia homosexual o bisexual e inclinaciones homosexuales en sueños y fantasías[116,117] siendo estos hallazgos más frecuentes en las formas PS que en las VS. Sin embargo, otros autores no encuentran tal tendencia. Todos los estudios destacan que estas pacientes presentan un menor índice de casamientos y de maternidad así como una menor frecuencia de actividad sexual, sobre todo en las formas PS[66,113,118]. Se ha estimado una tasa de casamiento del 31 % para el conjunto de pacientes con HSC siendo significativamente mayor en las formas VS que en las formas PS[68]. Un estudio alemán reporta una tasa de matrimonios del 30 % en las formas VS y del 21 % en las formas PS, mientras que en la población control fue del 41 %[119]. Es díficil en estas mujeres identificar la causa de estos hallazgos que pueden estar en relación con múltiples factores, además de la androgenización prenatal, como son el trauma psicológico de la cirugía genital y de las repetidas exploraciones genitales, la influencia de unos padres mal orientados y "confundidos" con dudas sobre la verdadera identidad sexual de su hija y una defectuosa corrección de los genitales externos con introito vaginal inadecuado que dificulta las relaciones heterosexuales produciendo dispareunia.

En general se puede decir que la mayoría de las mujeres con HSC presentan un desarrollo neuropsicológico normal y, a pesar de tener una tendencia hacia un comportamiento con estereotipos más masculinos, la mayor parte de las mujeres se identifican satisfactoriamente como mujeres y tienen un comportamiento heterosexual. En el futuro será interesante conocer la neuropsicología de las pacientes afectas tratadas prenatalmente con dexamentasona para comprobar el verdadero grado de implicación de la "masculinización" cerebral por los andrógenos, que en este grupo de pacientes estaría ausente, frente al resto de factores.

Calidad de vida

A pesar de las compliaciones que estos pacientes pueden presentar a largo plazo como baja talla, obesidad y menores índices de casamientos y de fertilidad, los estudios sobre calidad de vida demuestran unos índices satisfactorios y en algunos casos incluso mejores que la población control[119,120]. Ello sugiere que estos pacientes son capaces de adaptarse a su realidad y de desarrollar compensatoriamente actitudes y mecanismos que les hacen sentirse satisfechos. Estos estudios tienen la limitación que se basan en cuestionarios dónde no todos los pacientes acceden a participar por lo que puede haber un sesgo en la selección de la muestra en el sentido de que tienden a no participar aquellos que se sienten más aislados o menos satisfechos.

Optimización del tratamiento

Tratamiento convencional

Glucocorticoides

El tratamiento debe corregir la fisiopatología subyacente del trastorno, que es un déficit de cortisol y un exceso de secreción de ACTH que estimula la producción de andrógenos suprarrenales motivando la sintomatología clínica; es decir el objetivo es doble, por un lado evitar las crisis de insuficiencia suprarrenal y por otro lado frenar la hiperproducción androgénica suprarrenal. Ello se consigue con la administración de un glucocorticoide

y si el defecto enzimático lleva asociado un déficit significativo en la síntesis de mineralocorticoides se debe añadir un esteroide retenedor de sal para mantener un balance adecuado de electrolitos[121]. En los niños, la terapia de elección es la hidrocortisona ya que es el corticoide más fisiológico y el que menos complicaciones produce por tener una potencia superponible a la del cortisol endógeno; su vida media corta minimiza la afectación sobre el crecimiento así como otros efectos adversos.

La dosis diaria total ha ido variando; antes se preconizaban dosis altas, posteriormente se han ido ajustando de acuerdo a la producción endógena de cortisol que en función de los diferentes estudios se sitúa entre 5,7 y 10 mg/m^2/día; con métodos de alta precisión se calcula una secreción endógena de cortisol entorno a 5,7 ± 1,5 mg/m^2/día en niños y adolescentes[36]. Actualmente se proponen una dosis de hidrocortisona de 10-15-20 mg/m^2/día[122,123], variable en función de la edad y estadío puberal del paciente. Los neonatos con HSC son tratados habitualmente con un mínimo de 5 mg/día dividido en 3 dosis, que supone aproximadamente una dosis de 25 mg/m^2/día; las dosis suprafisiológicas administradas en el neonato son necesarias para suprimir adecuadamente los andrógenos adrenales y minimizar la posibilidad de desarrollar una insuficiencia suprarrenal. Las pautas recomendadas varían, pero la más habitual es fraccionar la dosis en dos o tres tomas con dosis superiores por la mañana. Otros autores, por el contrario, recomiendan usar al mitad de la dosis por la noche al acostarse, ya que así se suprime el pico nocturno de ACTH, si bien no está demostrado su beneficio a largo plazo[124]. Es importante destacar que ninguna de las pautas establecidas consigue reproducir la relación fisiológica temporal entre la secreción de ACTH y los niveles de cortisol[36,126]. Estudios clínicos y en animales de experimentación han demostrado la existencia de un cierto grado de insensibilidad central al efecto frenador del cortisol sobre el eje CRH-ACTH y una hiperactividad de dicho eje independiente de los niveles circulantes de cortisol. A pesar de que se formulan dosis ideales hay que tener presente la variabilidad clínica, el genotipo y el diferente grado de severidad en el defecto enzimático, ademas de factores relacionados con el metabolismo y la farmacocinética del cortisol y otros factores desconocidos, por lo que es necesario individualizar la dosis. La dosis necesaria se ve influenciada por la absorción intestinal; es conocida la capacidad de la acidez gástrica para destruir parcialmente el cortisol y por ello la dosis administrada debe superar la producción endógena de cortisol. Por todo ello es necesario concluir que no existe una única dosis correcta sino que debe ser siempre individualizada para cada paciente. Adolescentes mayores y adultos pueden ser tratados con dosis moderadas de prednisona o prednisolona (5-7,5 mg/día o 2-5 mg/m^2/día, dividido en dos dosis) o dexametasona (0,25 a 0,5 mg/día o 0,25-0,375 mg/m^2/día, en dosis nocturna) que no excedan el equivalente de 20 mg/m^2/día de hidrocortisona. La prednisona y la dexametasona son análogos de la hidrocortisona pero más potentes y de una acción más duradera por lo que necesitan un ajuste más cuidadoso para evitar la hiperdosificación; igualmente, presentan un efecto supresor sobre el crecimiento cinco y ochenta veces más fuerte que la hidrocortisona respectivamente[123]. Sin embargo un estudio reciente reporta un crecimiento y desarrollo puberal normal en pacientes tratados con dexametasona[125]. Se debe conocer la farmacocinética de la hidrocortisona para poder ajustar mejor el tratamiento sustitutivo a las necesidades de cada paciente y conseguir los niveles pico en los momentos de más actividad del eje hipotámo-hipofiso-adrenal[127]. La hidrocortisona presenta una biodisponibilidad alta que es mayor durante la noche. Durante la pubertad se producen modificaciones en la farmacocinética de la hidrocortisona como aumento del volumen de distribución y del aclaramiento, sin una alteración concomitante de la vida media, que deben ser tenidas en cuenta. Estas observaciones indicarían la necesidad de fraccionar la dosis diaria en más de dos tomas, especialmente en las mujeres, para así conseguir una mejor frenación suprarrenal[128,129]. En los pacientes con HSC no clásica está indicado iniciar tratamiento en las formas sintomáticas, con hidrocortisona a dosis bajas, generalmente a la mitad de dosis. En los niños/as con pubarquia precoz, aceleración de la edad ósea y repercusión sobre la talla final en relación a su talla genética estará indicado el tratamiento[39]. Otras indicaciones de tratamiento son acné severo, hirsutismo, irregularidades menstruales e infertilidad.

Mineralocorticoides

Los pacientes con pérdida salina requieren la administración de un mineralocorticoide. El más utilizado es la 9-α-fluorhidrocortisona (9α-F), habitualmente a una dosis de 0,05-0,2 mg/día, dividido en dos o tres dosis. El recién nacido es parcialmente resistente a los mineralocorticoides por lo que necesita una dosis mayor que puede llegar a 0,3-0,4 mg/día. La dosis de mantenimiento habitual de 9α-F suele ser de 60-90 μgr/m2/día. El mineralocorticoide sólo es útil si el riñón recibe suficiente sodio y es necesario el suplemento de sal en forma de cloruro de sodio (1-3 g/día o 17-51 mEq/día) durante el primer año de vida. En los niños mayores este suplemento se consigue por su preferencia por las comidas saladas y también a esta edad la dosis de 9α-F puede disminuirse. Aunque los pacientes con la forma virilizante simple secretan una cantidad suficiente de aldosterona que consigue evitar la crisis de pérdida salina presentan niveles elevados de renina, indicando un déficit relativo de mineralocorticoides, por lo que necesitan tratamiento con 9α-F. El control adecuado de los niveles de renina ayuda a la supresión adrenocortical ya que actúa frenando la secreción de vasopresina y ACTH y ayuda a reducir la dosis de glucocorticoide necesaria para mantener niveles acep-

tables de 17OHP[121]. La ARP se utiliza para monitorizar el tratamiento sustitutivo con 9α-F y el suplemento de sal. Los signos que indican sobredosificación son hipertensión y ARP suprimida. Una dosificación excesiva de 9α-F también puede retrasar el crecimiento.

Situaciones de estrés

Los pacientes con HSC clásica no pueden afrontar una respuesta suficiente de cortisol al estrés y requieren dosis superiores en situaciones de enfermedades febriles, vómitos, traumatismos, extracciones dentarias y de cirugía mayor. Dicho suplemento debería aproximarse a la secrecion endógena de cortisol que se produce en los pacientes críticamente enfermos. Las directrices de dosificación consisten en duplicar o triplicar la dosis oral de mantenimiento de hidrocortisona en función de la situación y del grado de estrés. Si no se tolera la medicación oral debe administrarse por vía intramuscular o intravenosa. Los pacientes y los padres deberían recibir instrucciones sobre este tipo de situaciones de emergencia y todos los pacientes deberían llevar identificación con información sobre su enfermedad. Para la cirugía mayor es aconsejable administrar hidrocortisona intravenosa a unas dosis aproximadas de 100 mg/m^2/día. Generalmente se aconseja inicialmente administrar un bolus de hidrocortisona seguido por la administración de hidrocortisona en perfusión continua de acuerdo a las siguientes directrices: para niños menores de 3 años, bolus de 25 mg seguidos de la administración en perfusión continua de 25-30 mg/día; para niños entre 3 y 12 años, bolus de 50 mg seguidos 50-60 mg/día; para adolescentes y adultos, bolus de 100 mg seguido de 100 mg/día[123,130]. Los pacientes con HSC no clásica no precisan dosis de estrés de HC, a no ser que presenten una situación de hipoadrenalismo iatrogénico debido a la administración crónica de glucocorticoides[129].

Tratamiento quirúrgico y apoyo psicológico

La actitud terapéutica se inicia con la asignación precoz del sexo lo que obliga a un diagnóstico precoz ya en el período neonatal. La asignación de sexo recomendada debe ser la del sexo genético/gonadal por la posibilidad de tener una función reproductora normal. La cuestión de cómo y cuándo intervenir quirúrgicamente sigue siendo tema de debate. Los objetivos del tratamiento qurúrgico son *a)* conseguir unos genitales externos de apariencia normal y acordes con el sexo asignado, *b)* conseguir un vaciado urinario sin obstrucciones y sin riesgos de infecciones o incontienencia, y *c)* posibilitar en la edad adulta una función sexual y reproductora normal[131].

En la ginecoplastia feminizante suele ser necesario practicar una clitoroplastia, como tratamiento de la hipertrofia de clítoris manteniendo intacto el aporte neurovascular para garantizar una funcionalidad normal, una vaginoplastia o reconstrucción vaginal, que permita la correción del seno urogenital y la exteriorización de la vagina, y una reducción y elongación de los labios mayores escrotalizados. Clásicamente se indicaba la realización precoz de la clitoroplastia, generalmente antes de los 18 meses de edad, y demorar hasta la edad puberal la vaginoplastia. En la actualidad, se están obteniendo buenos resultados con la realización precoz de ambas correcciones en un mismo acto quirúrgico hacia los 2-6 meses de edad ya que ofrece ventajas técnicas y de funcionalidad a largo plazo. En cualquier caso se recomienda evitar la cirugía entre los 12 meses y la adolescencia, salvo indicaciones específicas, y realizar revisión y/o dilataciones vaginales en la adolescencia con la conformidad e implicación activa de la propia paciente. Se está de acuerdo en minimizar al máximo las exploraciones genitales para evitar el trauma psicológico que ello supone y sus consencuenicas sobre el desarrrollo psicosexual a largo plazo. La calidad de la reconstrucción de los genitales externos en una mujer afecta tiene gran trascendencia y repercusión sobre la función sexual y rerproductora, de manera que se aconseja realizar dichas intervenciones únicamente en centros de referencia con suficiente experiencia que se cifra en la realización de 3-4 casos por año. Las nuevas técnicas quirúrgicas permiten aventurar buenos resultados a largo plazo[123,131].

La ambigüedad genital sigue siendo una causa de trastornos psicológicos para la propia paciente y para su familia por lo que es mandatorio un apoyo especializado en este sentido. Se debería informar periódicamente a las pacientes, de un modo apropiado a su edad, así como a las familias, y hacer un seguimiento psicológico de su adaptación psicoemocional[123].

Otras medidas terapéuticas

Farmacológicas

Debido a que las pautas de tratamiento convencional exponen a la mayoría de los pacientes a un hipercortisolismo, a un hiperandrogenismo, o a ambos, se continúan buscando alternativas terapéuticas que mejoren el crecimiento y la evoluación clínica de estos pacientes[11,132]. Una pauta combinada que teóricamente podría restablecer a los pacientes a un estado más fisiológico sería tratar de conseguir una situación de "eucortisolismo", mediante una reducción de la dosis de hidrocortisona, "euandrogenismo", por medio del bloqueo periférico de la acción de los andrógenos con flutamida, y "euestrogenismo", mediante el bloqueo de la conversión periférica de andrógenos en estrógenos con testolactona. Un estudio preliminar de dos años de evolución ha mostrado que los niños que recibieron flutamida, testolactona y dosis reducidas de hidrocortisona presentaron una velocidad de crecimiento y maduración ósea normales a pesar de mostrar unos niveles más elevados de andrógenos suprarrenales[133]. Es necesario realizar ensayos clínicos a largo plazo para deter-

minar si tal estrategia es efectiva y permite conseguir una talla adulta normal y acorde a su talla genética, así como una función gonadal normal. Hasta que los resultados de tales ensayos no estén disponibles no se recomienda su uso excepto en el marco de ensayo clínicos de investigación. El bloqueo periférico de los andrógenos puede también ser útil en mujeres adultas para el manejo y tratamiento del síndrome de ovario poliquístico asociado a la HSC, siempre informando sobre la necesidad de llevar un tratamiento contraceptivo por los potenciales riesgos de teratogenicidad de los antiandrógenos[132,133].

Otra pauta experimental a considerar es la adición de carbenoxolona, un inhibidor de la 11β-HSD. Esta enzima interviene en la inactivación del cortisol en cortisona y el razonamiento sería que la inhibición de la 11β-HSD generaría mayores niveles de cortisol endógeno y disminuiría la necesidad de administrar dosis altas de esteroides. A pesar de los buenos resultados de un estudio preliminar se necesitan más estudios antes de recomendar su utilización[122,134]. Otras líneas de investigación terapéuticas que buscan disminuir las necesidades sustitutivas de glucocorticoides son las relacionadas con el empleo de fármacos que bloqueen la producción intradrenal de esteroides, ketokonazol, inhibidores de la 17-20 liasa, presentaciones de hidrocortisona de liberación retardada y antagnositas de CRH que permitan frenar la intrínseca hiperactividad del eje hipotalamo-hipofisario observada en estos pacientes. Una cuestión importante es como conseguir una mejor frenación del pulso matutino de ACTH y para ello se han ideado diferentes pautas de fraccionamiento de dosis o la posiblidad de añadir una dosis mínima nocturna de un glucocorticoide de acción más potente, como prednisona o dexametasona, vigilando siempre el crecimiento[132].

Una pubertad precoz central puede ocurrir en el marco de un exceso de andrógenos suprarrenales al producir un avance de la edad ósea y una maduración precoz hipotálamo-hipofisaria. Aunque se ha publicado la resolución espontánea, habitualmente requiere tratamiento frenador con análogos de LHRH[135]. Debido a la baja talla adulta que presentan estos pacientes se ha sugerido utilizar la hormona de crecimiento. En este sentido el uso de hormona de crecimiento, bien aisladamente o asociada a análogos de LHRH, en pacientes con déficit de 21-hidroxilasa en tratamiento convencional ha conseguido incrementar significativamente la talla y el pronóstico de crecimiento tras dos años de tratamiento[136].

Adrenalectomía

La adrenalectomía bilateral por laparoscopia puede representar una alternativa al tratamiento médico en determinados pacientes[137]. Las formas severas, especialmente las mujeres, y cuando son resistentes al tratamiento convencional, podrían ser manejadas más fácilmente como si fuesen pacientes addisonianas, con sustitutivas bajas de glucocorticoides y mineralocorticoides. Estas pacientes están en situación de riesgo de desarrollar un hipercortisolismo iatrogénico y presentan una hiperproducción androgénica suprarrenal casi permanente. En estas pacientes refractarias al tratamiento médico se piensa que la presencia de la glándula suprarrenal únicamente sirve para empeorar la situación. Las opiniones en contra de este tratamiento argumentan que es una medida muy radical con los riesgos del procedimiento quirúrgico, más el riesgo de una insuficiencia suprarrenal iatrogénica; sin embargo, en la actualidad está posiblidad se puede considerar muy remota. Los efectos beneficiosos de la adrenalectomía pueden ser enmascarados por el desarrollo de restos adrenales a nivel gonadal secretores de precursores androgénicos[138]. Finalmente, hay que considerar que los efectos beneficiosos de la secreción endógena de DHEA sobre el perfil lipídico, la líbido y la calidad de vida se perderían con la adrenalectomía. A pesar de la radicalidad del tratamiento es una opción a considerar. Debido a los resultados poco satisfactorios a largo plazo en las mujeres adultas (baja talla, tendencia a la obesidad e infertilidad) algunos autores incluso recomendarían la adrenalectomía profiláctica para aquellas pacientes con genotipo severo (mutaciones con ausencia de actividad enzimática) en el primer año de edad y coincidiendo con la intervención quirúrgica genital. Las pacientes deben ser controladas en el marco de protocolos multicéntricos de investigación que definan bien los criterios de indicación y el seguimiento a largo plazo de estas pacientes. Los resultados publicados hasta la fecha, aún limitados, se pueden considerar satisfactorios[139-141] y es necesario disponer de más datos antes de generalizar su uso.

Terapia génica

El déficit de 21-hidroxilasa, al tratarse de una enfermedad monogénica, ha suscitado la posibilidad de su terapia génica[11]. Se han obtenido resultados esperanzadores en un modelo de ratas con déficit de 21-hidroxilasa tratadas por transgénesis con un gen Cyp21 murino[143]. Sin embargo, y a pesar de los prometedores resultados obtenidos en modelos animales, la terapia génica no se muestra prometedora en un futuro próximo para el tratamiento de esta enfermedad ya que por un lado, el tratamiento médico, aunque lejos de ser perfecto, es eficaz, y por otro lado, como el objetivo terapéutico más difícil de alcanzar es una supresión adecuada de los andrógenos adrenales, la expresión del gen transferido debería ser lo suficientemente alta, como para permitir una biosíntesis normal de cortisol tanto en situación basal como en condiciones de estrés, y, además, dichos niveles de expresión deberían ser mantenidos de modo indefinido[11,132].

Seguimiento del paciente con déficit de 21-Hidroxilasa

El buen control terapéutico durante la infancia es fundamental para asegurar un crecimiento correcto, una maduración sexual normal y una ausencia de complicacio-

nes a largo plazo. El objetivo es buscar la dosis mínima eficaz que garantice un buen crecimiento y una adecuada supresión de los andrógenos suprarrenales[1-4,121,123]. Los parámetros de vigilancia incluyen datos clínicos, como edad ósea, peso, talla y velocidad de crecimiento, o la aparición de signos de virilización como clitoromegalia, y hormonales, como determinación de 17-OHP, testosterona, Δ4-androstendiona y ARP, fundamentalmente[143,144]. Los pacientes deben ser rigurosamente controlados en busca de signos de hipercortisolismo, como ganancia excesiva de peso, velocidad de crecimiento lenta, estrías y osteopenia, entre otros. Un índice de masa corporal elevado durante la infancia se correlaciona con peor talla final y puede ser un buen marcador de hiperdosificación[36].

La adaptación del tratamiento a las necesidades del niño se recomienda en base a tres reglas: *a)* hacer la analítica sin ningún estrés y/o enfermedad intercurrente; *b)* no modificar simultáneamente las dosis de glucocorticoides y mineralocorticoides, y *c)* asegurarse de que la dosis de mineralocorticoides es la correcta, con niveles de renina normales, antes de aumentar la dosis de glucocorticoides. Las hormonas deberían ser medidas a una hora adecuada en relación a la pauta utilizada, preferiblemente a las 8 de la mañana, coincidente con el momento del pico fisiológico de ACTH o al menos en el momento en el cual los niveles de hidrocortisona en sangre son los más bajos, es decir, justo antes de la siguiente dosis. Se recomienda realizar los controles cada tres meses en el niño pequeño y a intervalos de 3 a 6 meses después de los 3-4 años. Si el control no parece correcto, algunos autores recomiendan volver a hacer un balance dos semanas después de la modificación terapéutica.

La búsqueda de parámetros hormonales indicativos de frenación del hiperandrogenismo suprarrenal ha sido una constante en la historia de la HSC. Hay gran cantidad de trabajos publicados sobre este tema, pero las opiniones son contradictorias[143]. En la elección de un marcador habrá que tener en cuenta su comportamiento biológico en la HSC. La DHEA es un andrógeno con una débil afinidad por los receptores androgénicos y sus niveles en los pacientes afectos de HSC son siempre normales o inferiores a la normalidad sin que haya, pues, una relación con el grado de control. La 17OHP es el marcador clásico del déficit de 21-OH. Los niveles de 17OHP presentan variaciones circadianas y se está de acuerdo en que la 17OHP no presenta una buena correlación con los criterios de control clínico. La Δ_4-androstendiona es el precursor de los dos andrógenos principales, testosterona y dihidrotestosterona. Presenta una variación circadiana menos importante que la 17OHP y parece ser que es el esteroide sérico que presenta la mejor correlación con los criterios de control clínico, incluso sin tener en cuenta el sexo y el grado de desarrollo puberal. La testosterona es uno de los esteroides finales y efectores de la acción androgénica suprarrenal. Los trabajos que han establecido su correlación con los criterios de control clínico han mostrado su fiabilidad para el control terapéutico de la HSC en el período prepuberal en ambos sexos, y durante la pubertad en el sexo femenino, ya que en el sexo masculino hay una secreción testicular muy importante durante este período. Habrá que tener en cuenta, sin embargo, la transformación periférica de androstendiona en testosterona. La normalización de ACTH, por su importante variabilidad y pulsatilidad, no se considera un objetivo terapéutico, si bien unas cifras elevadas indicarán hipodosificación. La ARP está elevada en los niños que presentan un déficit clásico de la 21-OH, tanto en las formas con pérdida salina como en las virilizantes simples; su determinación es fundamental para un equilibrio correcto del tratamiento mineralocorticoideo y también para el control glucocorticoideo[143-145].

Debido a los efectos adversos de la hiperdosificación no es deseable una supresión completa de la secreción endógena de los precursores adrenales[146]. Un objetivo adecuado sería el de mantener la 17OHP en el rango entre 100 y 1000 ng/dl, junto con unos niveles apropiados de andrógenos para la edad y sexo. Por el contrario, pretender conseguir unos niveles de 17OHP normales supone exponer al paciente a una sobredosificación. Hay experiencia de que niveles de 17OHP por la mañana inferiores a 3 nmol/l (100 ng/dl) indican sobredosificación y superiores a > 25 nmol/l (800 ng/dl) una subdosificación. La monitorización hormonal del tratamiento de la HSC puede realizarse por medio de la determinación de 17OHP en saliva, o en sangre capilar obtenida en papel de filtro como se utiliza en el *screening* neonatal[147,148]. Aunque estas medidas bioquímicas pueden ayudar a identificar los niños que están sobretratados o infratratados no hay consenso sobre su coste/efectividad. Algunos autores dudan de la eficacia de los marcadores hormonales como índice de control del tratamiento de la HSC, ya que no obtienen buena correlación con los hallazgos clínicos, y defienden que sólo el control clínico es útil para el seguimiento de estos niños, debiendo mantener la velocidad de crecimiento y la maduración ósea normales para la edad y sexo. En la tabla 4 se presenta la experiencia del Hospital Infantil Miguel Servet en relación al seguimiento clínico-hormonal-terapéutico de 23 pacientes con formas clásicas en función de la velocidad de crecimiento. Se observa que los períodos de velocidad de crecimiento baja se asocian con una dosis de hidrocortisona significativamente más elevada y diferentes niveles de 17OHP, androstendiona, testosterona y ARP.

Tratamiento prenatal

En las gestaciones con riesgo de tener un hijo afecto de hiperplasia suprarrenal virilizante se ha conseguido frenar la producción de andrógenos suprarrenales fetales y disminuir la ambigüedad genital administrando dexametasona a la madre gestante. En comparación con la hidrocor-

tisona, la dexametasona no tiene actividad retenedora de sal y puede cruzar la placenta, ya que no es metabolizada de manera significativa por la 11-hidroxiesteroide deshidrogenasa placentaria. La dosis que se recomienda es 20 µg/kg/día, dividido preferentemente en dos o tres dosis, sin sobrepasar 1,5 mg/día y comenzando siempre antes de la 7.ª-8.ª semana de gestación. Aproximadamente el 85% de los fetos femeninos tratados nacen con genitales normales o minimamente virilizados. Sin embargo, se han descrito fallos en los resultados del tratamiento en pacientes afectas que han precisado reconstrucción quirúrgica y que han sido atribuídos a un inicio tardío, a la interrupción del tratamiento en mitad de la gestación, al incumplimiento terapéutico o al empleo de dosis subóptimas, pero en algunos casos no se ha encontrado una explicación al fallo terapéutico. Un paso previo al tratamiento prenatal es el consejo genético preconcepcional. El tratamiento prenatal debe ir acompañado siempre de un adecuado diagnóstico genético prenatal mediante amniocentesis (hacia la 15 semana) o biopsia de vellosidades coriales (10 semana) que asocie la determinación del sexo fetal. Si el sexo es varón o el genotipo indica que el feto no es afecto, se debe interrumpir la dexametasona para minimizar los riesgos potenciales de toxicidad; por el contrario si el feto es mujer y es afecta se continúa el tratamiento hasta el final de la gestación[149,150].

Debido a que en las parejas de riesgo la probabilidad de ser un feto femenino afecto es de 1 entre 8, 7 de cada 8 gestaciones serán innecesariamente tratadas durante al menos varias semanas con dexametasona antes de que el sexo y el diagnóstico genético se conozcan. Esta aproximación probabilística del tratamiento hace que algunos autores planteen dudas en la relación riesgo/beneficio y cuestionen la ética del tratamiento[151,152]. No se han comunicado efectos secundarios, el crecimiento prenatal y postnatal es normal, al igual que el desarrollo psicomotor, y la incidencia de complicaciones en la gestación es igual que en las gestantes no tratadas. Sin embargo, todavía no se dispone de resultados a largo plazo con aplicación de tests neuropsicológicos y con población control. Algunas publicaciones llaman la atención sobre las consecuencias a largo plazo, basándose en estudios con modelos animales que muestran los riesgos de la exposición prenatal a los glucocorticoides en relación con afectación del crecimiento somático, desarrollo cerebral y regulación de la tensión arterial[153,154]. La incidencia de complicaciones maternas ocurre en alrededor del 10% de los casos. Al evaluar los datos es importante ver la correlación entre los efectos adversos y la duración del tratamiento ya que se encuentran mayor incidencia de efectos adversos en las gestantes tratadas durante toda la gestación que en las tratadas menos tiempo, si bien los síntomas suelen desaparecer al retirar el tratamiento. El síntoma más frecuente es la ganancia excesiva peso; otros síntomas pueden ser la aparición de estrías, hipertensión o hiperglucemia. Es necesaria una monitorización exhaustiva de la gestante en tratamiento. A pesar de que se necesitan más estudios a largo plazo, con la experiencia acumulada hasta la actualidad, se considera que el tratamiento prenatal es seguro tanto para el feto como para la madre[149,150,155]. Según el consenso actual, la relación riesgo/beneficio es ampliamente positiva y se está a favor de este tratamiento ya que reduce significativamente el grado de virilización hasta tal punto de hacer innecesaia la genitoplastia. Sin embargo se recomienda una farmacovigilancia y un seguimiento estrecho de estos embarazos por un equipo especializado y que aquellos casos tratados prenatalmente sean incluídos en estudios multicéntricos con seguimiento a largo plazo. La misma aproximación al diagnóstico y tratamiento se aconseja en el déficit de 11β-hidroxilasa[150].

TABLA 4. **Seguimiento clínico-hormonal-terapéutico**

	VC baja	VC normal	VC elevada
Número	97	174	51
VC (SDS)*	–1,8 ± 0,8	–0,1 ± 0,5	2,1 ± 1,0
170HP (ng/ml)*	3,1 ± 2,6	3,5 ± 4,5	9,6 ± 7,9
ARP (ng/ml/h)*	4,6 ± 3,7	5,4 ± 6,0	7,3 ± 5,1
ACTH (pg/ml)	78,1 ± 82	120,1 ± 148	142,5 ± 137
s-DHEA (µg/ml)	1,1 ± 1,8	0,9 ± 1,3	0,3 ± 0,2
Δ4-A (ng/ml)*	0,6 ± 0,5	1,8 ± 1,9	3,9 ± 2,6
T varones prepuberal (ng/ml)	0,2 ± 0,2	0,3 ± 0,5	0,6 ± 0,6
T varones puberal (ng/ml)*	2,5 ± 2,0	2,7 ± 1,2	4,3 ± 2,1
T mujeres (ng/ml)*	0,1 ± 0,1	0,2 ± 0,1	0,5 ± 0,6
Dosis HC (mg/m^2/día)*	27,4 ± 5,8	24,5 ± 6,3	22,1 ± 8,7

Experiencia del Hospital Miguel Servet: comparación de períodos anuales de seguimiento en 23 pacientes afectos de déficit de 21-OH forma clásica en función de la velocidad de crecimiento (baja, normal o elevada).
*Diferencia estadísticamente significativa $p < 0,05$.
322 medias anuales (x3) de pacientes HSC-CL (19 PS, 4 VS).
VC: velocidad de crecimiento.

Screening neonatal

Recomendado en 1981 por un comité de expertos del Consejo de Europa, así como por la Socieda Europea de Endocrinología Pediátrica[123], el programa de detección precoz o *screening* neonatal del déficit de 21-OH persigue los siguientes objetivos: *a)* anticiparse a la aparición de una crisis de pérdida salina grave y potencialmente letal y evitar la morbimortalidad derivada de la pérdida salina; *b)* evitar una incorrecta asignación de sexo en una niña con genitales externos virilizados; *c)* diagnosticar precozmente las formas virilizantes simples para evitar la hiperandrogenización durante la infancia que determinará una talla final baja, y *d)* en relación a las forma no clásicas, su detección no es motivo de un programa de *screening* neonatal, pero en ocasiones se pueden detectar con el mismo programa[156].

El programa de despistaje neonatal se basa en la determinación de 17OHP en sangre total en papel de filtro. Este método permite utilizar la misma infraestrucutura y cartu-

linas de papel que el *screening* del hipotiroidismo y la fenicetonuria, lo que implementa su rentabilidad. En los casos positivos se debe medir posteriormente la 17OHP en suero para confirmar o no el diagnóstico y realizar finalmente un diagnóstico genético[157,158]. Los prematuros y los neonatos con enfermedades concomitantes, por estar sometidos a un estrés adicional, tienden a presentar niveles más altos de 17OHP que los recién nacidos a término y pueden generar resultados falsos positivos. Además, se pueden generar falsos positivos cuando la muestra de sangre total se obtiene en las primeras 24 horas de vida. También se han descrito, pero muy raramente, falsos negativos en casos de formas virilizantes simples que motivaron un retraso en el diagnóstico[159]. Se aconseja que cada laboratorio establezca sus propios niveles de corte, preferiblemente ajustados para el peso y edad gestacional. El punto de corte se encuentra en 30 nmol/L, considerando patológicos los valores superiores a 60 nmol/L[156].

A priori, los casos que más se benefician del programa de *screening* son los varones afectos de pérdida salina ya que se detectarán precozmente antes de que se presenten los síntomas. En las series retrospectivas se observa una menor incidencia de varones que de mujeres y ello se debe a que los varones con pérdida salina se diagnostican con mayor retraso y error que las mujeres afectas, ya que carecen de ambigüedad genital, que es el dato clínico que más alerta al pediatra para hacer el diagnóstico. Las mujeres afectas y severamente virilizadas igualmente se benefician, ya que se reduce el tiempo de asignación del sexo definitivo[157,158]. Es más, los varones con formas virilizantes simples también se beneficiarían del programa, ya que en ocasiones se diagnostican tardíamente cuando se demuestra un rápido crecimiento y aceleración de la maduración ósea en la infancia tardía, momento en el que es posible que ya se haya comprometido la talla final. Sin embargo, es discutible si el beneficio sobre este último grupo de pacientes justifica el coste de un programa de *screening*. Los pacientes con HSC con déficit de 21-OH formas no clásicas son detectados ocasionalmente mediante el *screening* neonatal[160].

Una buena parte del gasto empleado para el seguimiento de los casos detectados como positivos, así como la necesidad de controles periódicos y de estudios hormonales de confirmación para descartar los falsos positivos, podrían ser evitados mediante un segundo nivel de *screening* basado en la detección de las mutaciones conocidas. Esto podría ser llevado a cabo mediante la extracción de ADN, a partir de las mismas muestras de papel de filtro utilizadas para el *screening* hormonal. Debido a que el 90-95% de los alelos mutados tienen una o más de las mutaciones previamente conocidas, en aquellos casos donde no se demuestre ninguna de las mutaciones estudiadas se podrá decir con más del 90-95% de confianza que no son afectos. El genotipo de los casos detectados por *screening* ha demostrado que existe una correlación entre la severidad molecular y las cifras de 17OHP obtenidas en la prueba del talón. Los pacientes del grupo más severo (mutación "null") presentan cifras significativamente más elevadas que los pacientes del grupo moderado-severo (intrón 2G) y que las del grupo moderado-leve (Ile172Asn y Val281Leu). La posibilidad de estimar la severidad de la enfermedad con el genotipo, ha hecho que en la actualidad se considere el *screening* genético molecular como una herramienta complementaria de la detección hormonal de la HSC. En cualquier caso, el estudio neonatal del genotipo no evita la necesidad de realizar un seguimiento clínico especializado, incluso en aquellas formas consideradas como leves. En la actualidad existen pocos centros que hayan incluido el *screening* genético pero han demostrado su utilidad como ayuda al *screening* hormonal[6,161,162].

Importancia del diagnóstico genético-molecular

Todas las formas clínicas están asociadas a una anomalía en el gen CYP21B, por lo que en la actualidad todos los pacientes deberían tener un diagnóstico genético, además del diagnóstico hormonal y clínico. La gran mayoría de las mutaciones que causan deficiencia de 21-OH son el resultado de dos tipos de mecanismos entre el gen activo CYP21B y el pseudogen CYP21A: una recombinación asimétrica durante la meiosis y fenómenos de aparente conversión génica que transfieren mutaciones deletéreas presentes en condiciones normales en el pseudogen CYP21A al gen CYP21B. El peculiar mecanismo de producción de mutaciones en el gen CYP21B hace que el estudio de un número limitado de mutaciones permita caracterizar un elevado porcentaje de alelos; en población española ello supondría aproximadamente el 75% de las formas no clásicas y el 90% de las formas clásicas de acuerdo a estudios de Ezquieta et al[163]. El estudio de las mutaciones más frecuentes permite caracterizar la gran mayoría de alelos mutados pero no su totalidad por lo que en ocasiones se deber recurrir a la secuenciación completa del gen[1,6,163].

La clasificación del déficit de 21-OH en pérdida salina, virilizante simple y no clásica es una forma sencilla y simple de clasificar la severidad de la enfermedad y poder así planificar mejor el tratamiento. La importancia de realizar un diagnóstico genético-molecular radica en que la repercusión de estas mutaciones sobre la actividad enzimática es proporcional a su repercusión sobre la severidad clínica. En la figura 2 se exponen las principales mutaciones clasificadas en función de su severidad clínica. Para poder comprender bien las relaciones entre el genotipo y fenotipo hay que recordar que el fenotipo es el resultado de la combinación de las anomalías del gen CYP21B en los dos alelos, uno procedente del padre y otro de la madre; por ello la correlación entre el genotipo y el fenotipo sólo puede hacerse en los pacientes completamente genotipados, es decir, con mutaciones caracterizadas en ambos alelos, paterno y materno[164].

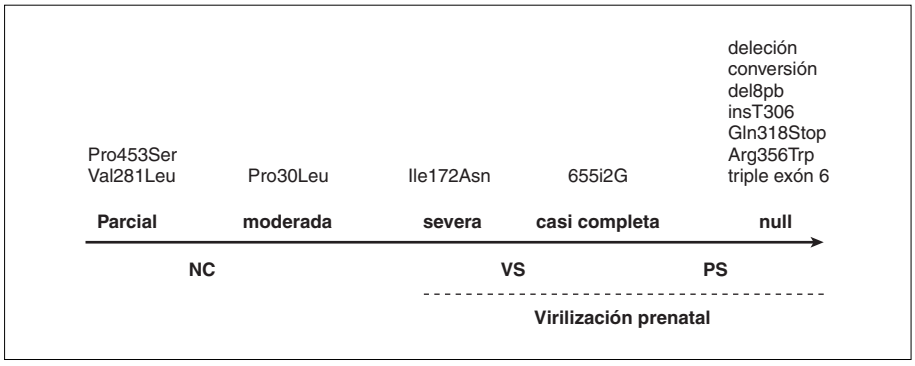


Figura 2. *Esquema de las diferentes mutaciones del gen CYP21B y su relación con las formas clínicas.*

La manera más simple de correlacionar el genotipo con el fenotipo es determinar qué tipo de mutación aparece en el paciente afecto de déficit de 21-OH. Ello se ha mostrado informativo para la mayoría de las mutaciones. Las delecciones y grandes conversiones se encuentran frecuentemente en los pacientes con formas clásicas con pérdida salina; la mutación 656G del intrón 2 se encuentra en formas clásicas con pérdida salina, pero también en las virilizantes simples; la Ile172Asn es característica de las formas virilizantes simples y las mutaciones Val281Leu y Pro30Leu se encuentran en las formas no clásicas. Esta forma de clasificar el fenotipo en función del genotipo es válida si los pacientes son homozigotos para dichas mutaciones. Sin embargo, habitualmente los pacientes son heterozigotos compuestos o dobles heterozigotos, con mutaciones diferentes en los dos alelos; en este caso, y en consonancia con la herencia autosómica recesiva de la enfermedad, la mutación menos severa es la que determina el fenotipo[1,6,165,166]. A pesar de la buena correlación existente encontrada en diferentes series[163,167-169] no siempre se puede establecer una correlación perfecta entre el genotipo y el fenotipo ya que algunas mutaciones se han asociado con más de un fenotipo y no todos los trabajos encuentran el mismo grado de correlación[170,171]. En general, se está de acuerdo en que el estudio genético molecular de los pacientes con déficit de 21-OH permite establecer una estimación de la severidad del déficit y predecir la evolución clínica, si bien en un bajo porcentaje de casos, pueden existir excepciones, especialmente en los pacientes con mutaciones de severidad intermedia como 655i2G, Ile172Asn y Pro30Leu. La fuerte correlación genotipo-fenotipo observada en esta enfermedad ha llevado a algunos autores a considerar al genotipaje de mutaciones como más relevante que la propia categorización clínica de estos pacientes. A pesar de la buena correlación existente, se recomienda que esto sea confirmado por el seguimiento clínico[165,166].

El diagnóstico genético molecular ha supuesto un avance importante en el manejo de esta enfermedad[1-4,6,165,166]. Permite que los pacientes puedan ser diagnosticados y tratados antes de que aparezcan los signos clínicos; es decir realizar un diagnóstico presintomático como es el caso del diagnóstico prenatal o en el período neonatal, tras el cribado bioquímico. En situaciones borderline el estudio molecular permite orientar el diagnóstico como por ejemplo a la hora de diferenciar el estado de portador de una forma clásica de una forma no clásica o diferenciar en el varón una forma virilizante simple de una forma no clásica. Paralelamente a la realización del diagnóstico genético en el probando, tanto para las formas clásicas como no clásicas, se debe hacer siempre un estudio familiar que permite realizar el diagnóstico de portadores o de formas no clásicas oligosintomáticas y/o crípticas. El diagnóstico de las formas no clásicas se ha visto favorecido por los estudios moleculares en dos aspectos básicos: delimitar los hiperandrogenismos funcionales y detectar heterozigotos compuestos con mutaciones graves por las implicaciones que ello tiene para el consejo genético. La correlación con el genotipo ayuda igualmente a plantearse las necesidades terapéuticas y abordar mejor el tratamiento susitutivo y el seguimiento a largo plazo, ya que no es lo mismo una mutación con ausencia de actividad enzimática que otra que tenga una actividad residual del 2-5%, a pesar de que ambas se presenten en pacientes con formas clásicas.

Bibliografía

1. Oliver A, Ezquieta B, Gussinyé M. Hiperplasia suprarrenal congénita. En: Tratado de Endocrinología Pediátrica y de la Adolescencia. 2ª edición. Argente J, Carrascosa A, Gracia R, Rodríguez Hierro F. Eds. Doyma, Barcelona. 2000;995-1042.
2. Forest MG. Hiperplasia suprarrenal congénita. En: Tratado de Endocrinología Pediátrica. Pombo M, ed. Díaz de Santos, Madrid. 1997;901-35.
3. Speiser PW. Congenital adrenal hyperplasia owing to 21-hydroxylase deficiency. Endocrinol Metab Clin North Am 2001;30:31-60.
4. White PC, Speiser PW. Congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. Endocr Rev 2000;21:245-91.
5. Hughes I. Congenital adrenal hyperplasia. A continuum of disorders. Lancet; 1998:352:752-4.
6. Ezquieta B, Cueva López E, Varela Junquera JM, Jariego Fente C. Aportaciones del análisis molecular en la hiperplsia suprarrenal congénita. Acta Pediatr Esp 2001;59:479-96.

7. Werder E, Siebermann RE, Knormurset G, Zimmermann A, Sizonenko PC, Theints P, et al. The incidence of congenital adrenal hyperplasia in Switzerland. A survey of patients born in 1960 to 1974. Helv Pediatr Acta 1980;35:5-10.

8. Bois E, Mornet E, Chompret A, Feingold H, Hochez J, Boulet V. L'hyperplasie congenitale des surrenales (21-OH) en France. Arch Fr Pediatr 1985;42:85-9.

9. Pang SY, Wallace MA, Hofman L, Thuline HC, Dorche C, Lyon IC, et al. Worldwide experience in newborn screening for classical congenital adrenal hyperplasia due to 21 hydroxylase deficiency. Pediatrics 1988;81:866-74.

10. Speiser PW, Dupont B, Rubinstein P, Piazza A, Kastelan A, New MI. High frequency of nonclassical steroid 21-hydroxylase deficiency. Am J Hum Genet 1985;37:650-67.

11. Merke D, Bornstein SR, Avila NA, Chrousos GP. Future directions in the study and management of congenial adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. Ann Intern Med 2002;136:320-34.

12. White PC, Speiser PW. Long term consequences of childhood-onset congenital adrenal hyperplasia. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab 2002;16:273-88.

13. Brook CGD, Zachmann M, Prader A, Murset G. Experience with long term therapy in congenital adrenal hyperplasia. J Pediatr 1974;85:12-9.

14. Klingensmith GJ, García SC, Jones HW, Migeon CJ, Blizzard RM. Glucocorticoid treatment of girls with congenital adrenal hyperplasia: effects on height, sexual maturation and fertility. J Pediatr 1977;90:996-1004.

15. Kirkland RT, Keenan BS, Holcombe JH, Kirkland JL, Clayton GW. The effect of therapy on mature height in congenital adrenal hyperplasia. J Clin Endocrinol Metab 1978;47:1320-4.

16. New MI, Gertner JM, Speiser PW, del Balzo P. Growth and final height in classical and nonclassical 21-hydroxylase deficiency. Acta Paediatr Jpn 1988;30[Suppl]:79-88.

17. Dimartino-Nardi J, Stoner E, O'Connell A, New MI. The effect of treatment of final height in classical congenital adrenal hyperplasia (CAH). Acta Endocrinol 1986;279:305-13.

18. Eugster EA, Di Meglio LA, Wright JC, Freidenberg GR, Seshadri R, Pescovitz OH. Height otucome in congenital adrenal hyperplasia caused by 21-hydroxylase deficiency: a meta-analysis. J Pediatr 2001;138:26-32.

19. Muirhead S, Sellers EAC, Guyda H. Indicators of adult height outcome in classical 21-hydroxylase deficiency congenital adrenal hyperplasia. J Pediatr 2002;141:247-52.

20. Young MC, Ribeiro J, Hughes IA. Growth and body proportions in congenital adrenal hyperplasia. Arch Dis Child 1989;64:1554-8.

21. David M, Sempe M, Blanc M, Nicolino M, Forest MG, Morel Y. Taille definitive chez 69 sujets atteints d'hyperplasie congenitale des surrenales par deficit en 21-hydroxylase. Arch Pediatr 1994;1:363-7.

22. Lim YJ, Batch JA, Warne GL. Adrenal 21-hydroxylase deficiency in childhood: 25 years'experience. J Paediatr Child Health 1995;31:222-7.

23. Hauffa BP, Winter A, Stolecke H. Treatment and disease effects on short-term growth and adult height in children and adolescents with 21-hydroxylase deficiency. Klin Padiatr 1997;209:71-7.

24. Gussinye M, Potau N, Vicens Calvet E, Albisu M, Yeste D, Ibañez L, et al. Talla adulta, patrón de crecimiento y desarrollo puberal en pacientes con hiperplasia suprarrenal congénita, forma perdedora de sal. Med Clin (Barc) 1997;108: 87-90.

25. Urban MD, Lee PA, Migeon CJ. Adult height and fertility in men with congenital virilizing adrenal hyperplasia. N Engl J Med 1978;299:1392-6.

26. Tanae A, Hibi I. Unresolved problems in the treatment of congenital adrenal hyperplasia. Acta Paediatr Jpn 1988;30(suppl): 93-8.

27. Knorr D, Hinrichsen de Lienau SGC. Persistent obesity and short final height after corticoid overtreatment for congenital adrenal hyperplasia (CAH) in infancy. Acta Paediatr Jpn 1988;30(suppl):89-92.

28. Jaaskelainen J, Voutilainen R. Growth of patients with 21-hydroxylase deficiency: an analysis of the factors influencing adult height. Pediatr Res 1997;41:30-3.

29. Hargitai G, Solyom J, Battelino T, Lebl J, Pribilincova Z, Hauspie R, et al. Growth patterns and final height in congenital adrenal hyperplasia due to classical 21 hydroxylase deficiency. Horm Res 2001;55:161-71.

30. Silva IN, Kater CE, Cunha CF, Viana MB. Randomised controlled trial of growth effect of hydrocortisone in congenital adrenal hyperplasia. Arch Dis Child 1997;77:214-8.

31. Young MC, Hughes IA. Dexamethasone treatment for congenital adrenal hyperplasia. Arch Dis Child 1990;65:312-4.

32. Cabrera MS, Vogiatzi MG, New MI. Long term outcome in adult males with classic congenital adrenal hyperplasia. J Clin Endocrinol Metab 2001;86:3070-8.

33. Gussinye M, Carrascosa A, Gussinye MP, Potau N, Vicens Calvet E, Albisu MA, et al. Talla final en pacientes con hiperplasia suparrenal congénita. Endocrinología 1994;41(suppl 2): 35-9.

34. Clayton GW. Patterns of growth from birth to maturity in infants and children with congenital adrenal hyperplasia. Acta Endocrinol 1986;279:295-304.

35. Bergstrand CG. Growth in congenital adrenal hyperplasia. Acta Paediatr Scand 1966;55:463-72.

36. Migeon CJ, Wisniewski AB. Congenital adrenal hyperplasia owing to 21-hydroxylase deficiency: growth, development and therapeutic considerations. Endocrinol Metab Clin North Am 2001;30(1):193-206.

37. Cameron FJ, Tebbutt N, Montalto J, Yong AB, Zacharin M, Best JD, et al. Endocrinology and auxology of sibships with non-classical congenital adrenal hyperplasia. Arch Dis Child 1996;74:406-11.

38. Cutler GB Jr, Underhill LL. Congenital adrenal hyperplasia due to 21 hydroxylase deficiency. N Engl J Med 1990;232: 1806-13.

39. Weintrob N, Dickerman Z, Sprecher E, Galatzer A, Pertzelan A. Non-classical 21-hydroxylase deficiency in infancy and childhood: the effect of time of initiation of therapy on puberty and final height. Eur J Endocrinol 1997;136:188-95.

40. Oliver A, Ezquieta B, Valera JM, Cueva E, Molina MA, Casado I, et al. Estudio auxológico, bioquímico, clínico y puberal en las formas no clásicas de déficits de 21-hidroxilasa. Rev Horm Fact Crecim 1999;4:1-8.

41. Cornean RE, Hindmarsh PC, Brook CG. Obesity in 21-hydroxylase deficient patients. Arch Dis Child 1998;78:261-3.

42. Yu ACM, Grant DB. Adult height in women with early treated congenital adrenal hyperplasia (21-hydroxylase type): relation to body mass index in earlier chidlhood. Acta Paediatr 1995; 84:899-903.

43. Charmandari E, Weise M, Bornstein SR, Eisenhofer G, Keil MF, Chrousos GP, et al. Children with classic congenital adrenal hyperplasia have elevated serum leptin concentrations and insulin resistance: potential clinical implications. J Clin Endocrinol Metab 2002;87:2114-20.

44. Cameron FJ, Kaymakci B, Byrt EA, Ebeling PR, Warne GL, Wark JD. Bone mineral density and body composition in congenital adrenal hyperplasia. J Clin Endocrinol Metab 1995; 80:2238-43.

45. Helleday J, Siwers B, Ritzen EM. Subnormal androgen and elevated progesterone levels in women treated for congenital virilizing 21-hydroxylase deficiency. J Clin Endocrinol Metab 1993;76:933-6.

46. Hagenfeldt K, Ritzen EM, Ringertz H, Helleday J, Carlström K. Bone mass and body composition of adult women with congential virilizing 21 hydroxylase deficiency after glucocorticoid treatment. Eur J Endocrinol 2000;143:667-71.

47. Stikkelbroeck N, Oyen W, Van der Wilt G, Hermus AR, Otten BJ. Normal bone mineral density and lean body mass, but increased fat mass, in yound adults patients with congenital adrenal hyperplasia. J Clin Endocrinol Metab 2003;88:1036-42.

48. Merke DP, Chrousos GP, Eisenhofer G, Weise M, Keil MF, Rogol AD. Adrenomedullary dysplasia and hypofunction in patients with classic 21-hydroxylase deficiency. N Engl J Med 2000;343:1362-8.

49. Azziz R, Dewailly D, Owerbach D. Clinical review 56. Nonclassical adrenal hiperplasia: current concepts. J Clin Endocrinol Metab 1994;78:810-15.

50. Paula FJA, Gouveia LM, Paccola GM, Piccinato CE, Moreira AC, Foss MC. Androgen-related effects on peripheral glucose metabolism in women with congenital adrenal hyperplasia. Horm Metab Res 1994;26:552-6.

51. Speiser PW, Serrat J, New MI, Gertner JM. Insulin insensitivity in adrenal hyperplasia due to nonclassical steroid 21-hydroxylase deficiency. J Clin Endocrinol Metab 1992;75:1421-4.

52. Gussinye M, Carrascosa A, Potau N, Enrubia M, Vicens-Calvet E, Ibañez L, et al. Bone mineral density in prepubertal and in adolescent and young adult patients with the salt-wasting form of congenital adrenal hyperplasia. Pediatrics 1997;100:671-4.

53. Girgis R, Winter JS. The effects of glucocorticoid replacement therapy on growth, bone mineral density, and bone turnover markers in children with congenital adrenal hyperplasia. J Clin Endocrinol Metab 1997;82:3926-9.

54. Mora S, Saggion F, Russo G, Weber G, Bellini A, Prinster C, Chiumello G. Bone density in young patients with congenital adrenal hyperplasia. Bone 1996;18:337-40.

55. Mora S, Weber G, Saggioni F, Russo G, Chiumello G. Effect of long term glucocorticoid therapy on total body bone density in patients with congenital adrenal hyperplasia. Horm Res 1994;41:148.

56. Jaaskelainen J, Voutilainen R. Bone mineral density in relation to glucocorticoid substitution therapy in adult patients with 21-hydroxylase deficiency. Clin Endocrinol (Oxf) 1996;45: 707-13.

57. Labarta JI, Ruiz Echarri M, Bello E, Rueda C, Remirez J, Mayayo E, et al. Estudio transversal y longitudinal de la masa ósea en pacientes con hiperplasia suprarrenal congénita. An Esp Pediatr 2001;54:120-1.

58. Speiser PW, New MI, Gertner J. Increased bone mineral density in congenital adrenal hyperplasia (CAH). Pediatr Res 1993;33(suppl 5):S81.

59. Ibañez Toda L. Hiperplasia suprarrenal congénita: fertilidad. En: Corteza suprarrenal. 4.º Curso de Postgrado de la Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica. ISBN:84-922515-9-X. 1999;117-25.

60. Holmes-Walker DJ, Conway GS, Honour JW, Rumsby G, Jacobs HS. Menstrual disturbance and hypersecretion of progesterone in women with congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. Clin Endocrinol (Oxf) 1995; 43:291-6.

61. Schwarz HP, Jocham A, Kuhnle U. Rapid occurrence of thelarche and menarche induced by hydrocortisone in a teenage girl with previously untreated congenital adrenal hyperplasia. Eur J Pediatr 1995;154:617-20.

62. Jääskelainen J, Hippelainen M, Kiekara O, Voutilainen R. Child rate, pregnancy outcome and ovarian function in females with classical 21-hydroxylase deficiency. Acta Obstet Gynecol Scand 2000;79:687-92.

63. Belgorosky A, Chahin S, Rivarola MA. Elevation of serum luteinizing hormone levels during hydrocortisone treatment in infant girls with 21-hydroxylase deficiency. Acta Pediatr 1996;85:1172-5.

64. Barnes RB, Rosenfield RL, Ehrman A, Cara JF, Cuttler L, Levitsky LL, et al. Ovarian hyperandrogenism as a result of congenital adrenal virilizing disorders: evidence for perinatal masculinization of neuroendocrine funciton in women. J Clin Endocrinol Metab 1994;79:1328-33.

65. Russo G, Paesano P, Taccagni G, Maschio A, Chiumello G. Ovarian adrenal-like tissue in congenital adrenal hyperplasia. N Engl J Med 1998;339:853-4.

66. Jaaskelainen J, Tiitinen A, Voutilainen R. Sexual function and fertility in adult females and males with congenital adrenal hyperplasia. Horm Res 2001;56:73-80.

67. Meyer-Bahlburg HFL. What causes low rates of child-bearing in congenital adrenal hypeplasia? J Clin Endocrinol Metab 1999;84:1844-7.

68. Mulaikal RM, Migeon CJ, Rock JA. Fertility rates in female patients with congential adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. N Engl J Med 1987;316:178-82.

69. Premawardhana LDK, Hughes IA, Read GF, Scanlon MF. Long term outcome in females with congenital adrenal hyperplasia (CAH): the Cardiff experience. Clin Endocrinol (Oxf) 1997; 46:327-32.

70. Lo JC, Grumbach MM. Pregnancy outcomes in women with congenital virilizing adrenal hyperplasia. Endocrinol Metab Clin North Am 2001;30:207-29.

71. Zacharin M. Fertility and its complications in a patient with salt losing congenital adrenal hyperplasia. J Ped Endocr Metab 1999;12:89-94.

72. Lo JC, Grumbach MM. Pregnancy outcomes in women with congenital virilizing adrenal hyperplasia. Endocrinol Metab Clin North Am 2001;30:207-30.

73. Lo JC, Schwitzgebel VM, Tyrrell JB, Fitzgerald PA, Kaplan SL, Conte FA, et al. Normal female infants born of mothers with classic congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. J Clin Endocrinol Metab 1999;84:930-6.

74. Feldman S, Billaud L, Thalabard JC, Raux-Demay MC, Mowszowicz I, Kutten F, et al. Fertility in women with late-onset adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. J Clin Endocrinol Metab 1992;74:635-9.

75. Laohaprasitiporn C, Barbieri RL, Yeh J. Induction of ovulation with the sole use of clomiphene citrate in late-onset 21-hydroxylase deficiency. Gynecol Obstet Invest 1996;41:224-6.

76. Bonaccorsi AC, Adler I, Figueiredo JG. Male infertility due to congenital adrenal hyperplasia: testicular biopsy findings, hormonal evaluation, and therapeutic results in three patients. Fertil Steril 1987;47:664-70.

77. Kirkland RT, Keenan BS, Holcombe JH, Kirkland JL, Clayton GW. Treatment of congenital adrenal hyperplasia in men. N Engl J Med 1979;300:988-9.

78. Valentino R, Savastano S, Tommaselli AP, Scarpitta MT, Dorato M, Gigante M, et al. Success of glucocorticoid replacement therapy on fertility in two adults males with 21 CAH homzygote classic form. J Endocrinol Invest 1997;20: 6909-694.

79. Wischusen J, Baker HWG, Hudson R. Reversible male infertility due to congenital adrenal hyperplasia. Clin Endocrinol (Oxf) 1981;14:571.

80. Jaaskelainen J, Kiekara O, Hippelainen M, Voutilainen R. Pituitary gonadal axis and child rate in males with classical 21-hydroxylase deficiency. J Endocrinol Invest 2000;23:23-7.

81. Wusthof AR, Willig RP. Spermatogenesis is impaired in men with congenital adrenal hyperplasia (abstract). Horm Res 1998;50:104.

82. Ojeifo JO, Winters SJ, Troen P. Basal and adrenocorticotropic hormone-stimulated serum 17-hydroxyprogesterone in men with idiopathic infertility. Fertil Steril 1984;42:97-101.

83. Al-Ahmadie HA, Stanek J, Liu J, Mangu PN, Niemann T, Young RH. Ovarian "tumor" of the adrenogenital syndrome. The first case report. Am J Surg Pathol 2001;25:1443-50.

84. Chrousos GP, Loriaux L, Sherins RJ, Cutler GB. Unilateral testicular enlargement resulting from inapparent 21-hydroxylase deficiency. J Urol 1981;126:127-8.

85. Rutgers JL, Young RH, Scully RE. The testicular tumor of the adrenogenital syndrome. A report of six cases and review of the literature on testicular masses in patients with adrenocortical disorders. Am J Surg Pathol 1988;12:503-13.

86. García García E, López Siguero JP, Gracia Bouthelier R, Martínez Aedo MJ. Hiperplasia de restos suprarrenales en el testículo: presentación de dos casos y revisión de la literatura. Rev Horm Factores Crecim 1999;4:1-4.

87. Blumberg-Tick J, Bodou P, Nahoul K, Schaison G. Testicular tumors in congenital adrenal hyperplasia: steroid mesaurements from adrenal and spermatic veins. J Clin Endocrinol Metab 1991;73:1129-33.

88. Combes-Moukhovsky ME, Kottler ML, Valensi P, Boudou P, Sibony M, Attali JR. Gonadal and adrenal catheterization during adrenal suppression and gonadal stimulation in a patient with bilateral testicular tumors and congenital adrenal hyperplasia. J Clin Endocrinol Metab 1994;79:1390-4.

89. Cutfield RG, Bateman JM, Odell WD. Infertility caused by bilateral testicular masses secondary to congenital adrenal hyperplasia (21-hydroxylase deficiency). Fertil Steril 1983;40:809-13.

90. Ávila NA, Shawker TS, Jones JV, Cutler GB Jr, Merke DP. Testicular adrenal rest tissue in congenital adrenal hyperplasia: serial sonographic and clinical findings. Am J Roentgenol 1999;172:1235-8.

91. Stikkelbroeck NML, Otten BJ, Pasic A, Jager GT, Sweep CG, Noordam K, et al. High prevalence of testicular adrenal rest tumors, impaired spermatogenesis and leydig cell failure in adolescent and adult males with congenital adrenal hyperplasia. J Clin Endocrinol Metab 2001;86:5721-8.

92. Clark RV, Albertson BD, Munabi A, Cassorla F, Aguilera G, Warren DW, et al. Steroidogenic enzyme activities, morphology and receptor studies of a testicular adrenal rest in a patient with congenital adrenal hyperplasia. J Clin Endocrinol Metab 1990;70:1408-13.

93. Davis JM, Woodroof J, Sadavisan R, Stephens R. Case report: congenital adrenal hyperplasia and malignant Leyding cell tumor. Am J Med Sci 1995;309:63-5.

94. Srikanth MS, West BR, Ishitani M, Isaacs Jr H, Applebaum H, Costin G. Benign testicular tumors in children with congenital adrenal hyperplasia. J Pediatr Surg 1992;27:639-41.

95. Vanzulli A, Del Maschio A, Paesano P, Braggion F, Livieri C, Angeli E, et al. Testicular masses in association with adrenogenital syndrome: US findings. Radiology 1992;183:425-9.

96. Ávila NA, Premkumar A, Merke DP. Testicular adrenal rest tissue in congenital adrenal hyperplasia: comparison of MR imaging and sonographic findings. Am J Roentgenol 1999;172:1003-6.

97. Rich MA, Keating MA, Levin HS, Kay R. Tumors of the adrenogenital syndrome: an aggressive conservative approach. J Urol 1998;160:1838-41.

98. Orduña Espinosa R, Fernández Soto M, Vilchez Joya R, Perán Mesa M, Escobar Jimenez F. Asociación de hiperplasia adrenal congénita por déficit parcial de 21 hidroxilasa y tumor testicular bilateral. Med Clin (Barc) 1986;87:417-20.

99. Mostafid H, Nawrocki J, Fletcher MS, Vaughan NJA, Melcher DH. The testicular tumor of adrenogenital syndrome: an unusual cause of male infertility. Br J Urol 1998;81:649-50.

100. Walker BR, Skoog SJ, Winslow BH, Canning DA, Tank ES. Testis sparing surgery for steroid unresponsive testicular tumors of the adrenogenital syndrome. J Urol 1997;157: 1460-3.

101. Murphy H, George C, de Kretser D, Judd S. Successful treatment with ICSI of infertility caused by azoospermia associated with adrenal rests in the testes. Hum Reprod 2001;16: 263-7.

102. Patocs A, Toth M, Barta C. Hormonal evaluation and mutation screening for steroid 21-hydroxylase deficiency in patients with unilateral and bilateral adrenal incidentalomas. Eur J Endocrinol 2002;147:349-55.

103. Jaresch S, Kornely E, Kley HK, Schlaghecke R. Adrenal incidentaloma and patients with homozygous or heterozygous congenital adrenal hyperplasia. J Clin Endocrinol Metab 1992;74:685-9.

104. Baumgartner Parzer SM, Pauschenwein S, Waldhausl W, Polzler K, Nowotny P, Vierhapper H. Increased prevalence of heterozygous 21-OH germline mutations in patients with adrenal incidentalomas. Clin Endocrinol 2002;56:811-6.

105. Bhatia V, Shukla R, Mishra SK, Gupta RK. Adrenal tumor complicating untreated 21-hydroxylase deficiency in a 5 1/2 year-old-boy. Am J Dis Child 1993;147:1321-3.

106. Takahashi S, Minowada S, Tomita K, Katumata N, Tanaka T, Kitamura T. Massive adrenocortical adenoma following long-term treatment of 21-hydroxylase deficiency. J Urol 2002;167:1390-1.

107. Ravichandran R, Lafferty F, McGinniss MJ, Taylor HC. Congenital adrenal hyperplasia presenting as massive adrenal incidentalomas in the sixth decade of life: report of two patients with 21-hydroxylase deficiency. J Clin Endocrinol Metab 1996;81:1776-9.

108. Lightner ES, Levine LS. The adrenal incidentaloma. A pediatric perspective. Am J Dis Child 1993;147:1274-6.

109. McCauley E. Trastornos de diferenciación y desarrollo sexuales: aspectos psicológicos. Clin Pediatr North Am 1990;6: 1465-80.

110. Barenbaum SA. Cognitive function in congenital adrenal hyperplasia. Endocrinol Metab Clin North Am 2001;30:173-92.

111. Nass R, Baker S. Androgen effects on cognition: congenital adrenal hyperplasia. Psychoneuroendocrinology 1991;16: 189-201.

112. Wilson JD. The role of androgens in male gender role behaviour. Endocr Rev 1999;20:726-37.

113. Meyer-Bahlburg HFL. Gender and sexuality in classic congenital adrenal hyperplasia. Endocrinol Metab Clin North Am 2001;30:155-72.

114. Berenbaum SA, Bailey JM. Effects on gender identity of prenatal adrogens and genital appearance: evidence from girls with congenital adrenal hyperplasia. J Clin Endocrinol Metab 2003;88:1102-6.

115. Helleday J, Edman G, Ritzen EM, Siwers B. Personality characteristics and platelet MAO activity in women with congenital adrenal hyperplasia. Psychoneuroendocrinology 1993; 18:343-54.

116. Dittmann RW, Kappes MH, Kappes ME, Borger D, Stegner H, Willig RH, et al. Congenital adrenal hyperplasia. I: Gender-related behavior and attitudes in female patients and sisters". Psychoneuroendocrinology 1990;15:401-20.

117. Dittmann RW, Kappes ME, Kappes MH. Sexual behaviour in adolescent and adult females with congenital adrenal hyperplasia. Psychoneuroendocrinology 1992;17:153-70.

118. Kuhnle U, Bullinger M. Outcome of congenital adrenal hyperplasia. Pediatr Surg Int 1997;12:511-5.

119. Kuhnle U, Bullinger M, Schwarz HP. The quality of life in adult female patients with congenital adrenal hyperplasia: a comprehensive study of the impact of genital malformations and chronic disease on female patients life. Eur J Pediatr 1995;154: 708-16.

120. Jaaskelainen J, Voutilainen R. Long term outcome of classical 21-hydroxylase deficiency: diagnosis, complications and quality of life. Acta Paediatr 2000;89:183-7.

121. Oliver Iguácel A. HIperplasia suprarrenal congénita. Tratamiento. En: Corteza Suparrrenal. 4º Curso de Postgrado de la Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica. ISBN: 84-922515-9-X. 1999;93-104.

122. Speiser PW. Toward better treatment of congenital adrenal hyperplasia. Clin Endocrinol 1999;51:273-4.

123. Joint LWPES/ESPE CAH working group. Consensus statement on 21-hydroxylase deficinecy from The Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society and The European Society for Pediatric Endocrinology. J Clin Endocrinol Metab 2002;87:4048-53.

124. Sandrini R, Jospe N, Migeon CJ. Temporal and individual variations in the dose of glucocorticoid used for the treatment of salt-losing congenital virilizing adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. Acta Paediatr 1993;suppl 388:56-60.

125. Rivkees SA, Crawford JD. Dexamethasone treatment of virilizing congenital adrenal hyperplasia: the ability to achieve normal growth. Pediatrics 2000;106:767-73.

126. Rodríguez Sánchez A, Rodríguez Arnao J, Dobon P, Miguez Navarro S, Rodríguez Arnao MD. Hiperplasia suprarrenal congénita por defecto de 21 hidroxilasa. Acta Pediatr Esp 2001;59:497-510.

127. Charmandari E, Mattews DR, Johnston A, Brook CGD, Hindmarsh PC. Serum cortisol and 17 hydroxyprogesterone interrelation in classic 21-hydroxylase deficiency: is current replacement therapy satisfactory? J Clin Endocrinol Metab 2001;86: 4679-85.

128. Charmandari E, Johston A, Brook CGD, Hindmarsh PC. Bioavailability of oral hydrocortisone in patients with congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. J Endocrinol 2001;169:65-70.

129. Charmandari E, Brook CGD, Hindmarsh PC. Why is management of patients with classic congenital adrenal hyperplasia more difficult at puberty? Arch Dis Child 2002;86:266-9.

130. Charmandari E, Lichtarowicz EJ, Hindmarsh PC, Johnston A, Aynsley Green A, Brook CGD. Congenital adrenal hyperplasia: management during critical illness. Arch Dis Child 2001;85:26-8.

131. Schnitzer JJ, Donahoe PK. Surgical treatment of congenital adrenal hyperplasia. Endocrinol Metab Clin North Am 2001;30:137-54.

132. Merke DP, Cutler GB, Jr. New ideas for medical treatment of congenital adrenal hyperplasia. Endocrinol Metab Clin North Am 2001;30:121-35.

133. Merke DP, Keil MF, Jones JV, Fields J, Hill S, Cutler Jr GB. Flutamide, testolactone, and reduced hydrocortisone dose maintain normal growth velocity and bone maturation despite elevated androgen levels in children with congenital adrenal hyperplasia. J Clin Endocrinol Metab 2000;85:1114-20.

134. Irony I, Cutler Jr GB. Effect of carbenoxolone on the plasma renin activity and hypothalamic-pituitary-adrenal axis in congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. Clin Endocrinol 1999;51:285-91.

135. Pescovitz OH, Comite F, Cassorla F, Dwyer AJ, Poth MA, Sperling MA, et al. True precocious puberty complicating congenital adrenal hyperplasia: treatment with a luteinizing hormone-releasing hormone analog. J Clin Endocrinol Metab 1984;58:857-61.

136. Quintos JBQ, Vogiatzi MG, Harbison MD, New MI. Growth hormone therapy alone or in combination with gonadotropin-releasing hormone analog therapy to improve the height deficit in children with congenital adrenal hyperplasia. J Clin Endocrinol Metab 2001;86:1511-7.

137. Van Wyk JJ, Gunther DF, Ritzen EM, Wedell A, Cutler Jr GB, Migeon CJ, New MI. The use of adrenalectomy as a treatment for congenital adrenal hyperplasia. J Clin Endocrinol Metab 1996;81:3180-90.

138. Zachmann M, Manella B, Kempken B, Knorr-Muerset G, Atares M, Prader A. Ovarian steroidogenesis in an adrenalectomized girl with 21-hydroxylase deficiency. Clin Endocrinol (Oxf) 1984;21:575-82.

139. Gunther DF, Bukowski TP, Ritzen EM, Wedell A, Van Wik JJ. Prophylactic adrenalectomy of a three-year-old girl with congenital adrenal hyperplasia: pre- and postoperative studies. J Clin Endocrinol Metab 1997;82:3324-7.

140. Bruining J, Bootsma AH, Koper JW, Bonjer J, De Jong F, Lamberts SW. Fertility and body composition after laparoscopic bilateral adrenalectomy in a 30-year old female with congenital adrenal hyperplasia. J Clin Endocrinol Metab 2001;86:482-4.

141. Gmyrek GA, New MI, Sosa R, Poppas DP. Bilateral laparoscopic adrenalectomy as a treatment for classic congenital adrenal hyperplasia attributable to 21-hydroxylase deficiency (abstract). Pediatrics 2002;109:301.

142. Warinner SA, Zimmerman D, Thompson GB, Grant CS. Study of three patients with congenital adrenal hyperplasia treated by bilateral adrenalectomy. World J Surg 2000;24:1347-52.

143. Gotoh H, Kusakabe M, Shiroishi T, Moriwaki K. Survival of steroid 21-hydroxylase-deficient mice without endogenous corticosteroids after neonatal treatment and genetic rescue by transgenesis as a model system for treatment of congenital adrenal hyperplasia in humans. Endocrinology 1994;135: 1470-6.

144. Hughes IA. Management of congenital adrenal hyperplasia. Arch Dis Child 1988;63:1399-404.

145. Einaudi S, Lala R, Corrias A, Matarazzo P, Pagliardini S, De Sanctis C. Auxological and biochemical parameters in assessing treatment of infants and toddlers with congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. J Pediatr Endocrinol 1993;6:173-8.

146. New MI. Diagnosis and management of congenital adrenal hyperplasia. Ann Rev Med 1998;49:311-28.

147. Bode HH, Rivkees SA, Cowley DM, Pardy K, Johnson S. Home monitoring of 17 hydroxyprogesterone level in congenital adrenal hyperplasia with filter paper blood samples. J Pediatr 1999;134:185-9.

148. Hughes IA, Read GF. Control in congenital adrenal hyperplasia monitored by frequent saliva 17OH-progesterone measurements. Horm Res 1984;19:77-85.

149. Forest MG, Morel Y, David M. Prenatal treatment of congenital adrenal hyperplasia. Trends Endocrinol Metab 1998;9: 284-9.

150. New MI. Prenatal treatment of congenital adrenal hyperplasia. The United States Experience. Endocrinol Metab Clin North Am 2001;30:1-13.

151. Section on Endocrinology and Committee on Genetics. American Academy of Pediatrics. Technical report: congenital adrenal hyperplasia. Pediatrics 2000;106:1511-8.

152. Miller WL. Dexamethasone treatment of congenital adrenal hyperplasia in utero: an experimental therapy of unproven safety. J Urol 1999;162:537-40.

153. New MI, Carlson A, Obeid J, Marshall I, Cabrera M, Goseco A, et al. Prenatal diagnosis for congenital adrenal hypeplasia in 532 pregnancies. J Clin Endocrinol Metab 2001;86:5651-7.

154. Lajic S, Wedell A, Bui TH, Ritzen EM, Holst M. Long-term somatic follow-up of prenatally treated children with congenital adrenal hyperplasia. J Clin Endocrinol Metab 1998;83: 3872-80.

155. New MI. Prenatal treatment of congenital adrenal hyperplasia: author differs with technical report. Pediatrics 2001;107: 804-5.

156. Rodríguez Sánchez A, Moreno Andrés M, Rodríguez Arnao MD. Screening neonatal y detección prenatal de la hiperplasia adrenal congénita. En: Algoritmos diagnóstico-terapéuticos en Endocrinología Pediátrica. Ferrández Longás A, Pombo Arias M, Rodríguez Hierro F, Yturriaga Matarranz R, eds. SEMFAR, Madrid. 1997;179-85.

157. Therrell BL. Newborn screening for congenital adrenal hyperplasia. Endocrinol Metab Clin North Am 2001;30:15-30.

158. Pang S, Shook MK. Current status of neonatal screening for congenital adrenal hypeplasia. Curr Opin Pediatr 1997;9: 419-23.

159. Cacciari E, Balsamo A, Cassio A, Piazzi S, Bernardi F, Salardi S, Cicognani A, Pirazzoli P, Zappulla F, Capelli M, Paolini M. Neonatal screening for congenital adrenal hyperplasia. Arch Dis Child 1983;58:803-6.

160. Virdi NK, Rayner PHW, Rudd BT, Green A. Should we screen for congenital adrenal hyperplasia? A review of 117 cases. Arch Dis Child 1987;62:659-62.

161. Root AW. Editorial. Neonatal screening for 21-hydroxylase deficient congenital adrenal hyperplasia. The role of CYP21 analysis. J Clin Endocrinol Metab 1999;84:1503-4.

162. Nordenstrom A, Thilen A, Hagenfeldt L, Larsson A, Wedell A. Genotyping is a valuable diagnostic complement to neonatal screening for congenital adrenal hyperplasia due to steroid 21-hydroxylase deficiency. J Clin Endocrinol Metab 1999;84: 1505-9.

163. Ezquieta B, Oliver A, Gracia R, Gancedo PG. Analysis of steroid 21-hydroxylase gene in the Spanish population. Hum Genet 1995;96:198-204.

164. Wedell A. An update on the molecular genetics of congenital adrenal hyperplasia: diagnostic and therapeutic aspects. J Ped Endocrinol Metab 1998;11:581-9.

165. Ritzén EM, Lajic S, Wedell A. How can molecular biology contribute to the management of congenital adrenal hyperplasia? Horm Res 2000;53(suppl 1):34-7.

166. Wedell A. Molecular genetics of congenital adrenal hyperplasia (21-hydroxylase deficiency): implications for diagnosis, prognosis and treatment. Acta Pediatr 1998;87:159-64.

167. Wedell A, Thilén A, Ritzen EM, Stengler B, Luthman H. Mutational spectrum of the steroid 21-hydroxylase gene in Sweden: Implications for genetic diagnosis and association with disease manifestation. J Clin Endocrinol Metab 1994;78:1145-52.

168. Jaaskelainen J, Levo A, Voutilainen R, Partanen J. Population-wide evaluation of disease manifestation in relation to molecular genotype in steroid 21-hydroxylase (CYP21) deficiency: good correlation in a well defined population. J Clin Endocrinol Metab 1997;82:3293-7.

169. Speiser PW, Dupont J, Zhu D, Serrat J, Buegeleisen M, Tusie Luna MT, et al. Disease expression and molecular genotype in congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. J Clin Invest 1992;90:584-95.

170. Wilson RC, Mercado AB, Cheng KC, New MI. Steroid 21-hydroxylase deficiency: genotype may not predict phenotype. J Clin Endocrinol Metab 1995;80:2322-9.

171. Krone N, Braun A, Roscher AA, Knorr D, Schwarz P. Predicting phenotype in steroid 21-hydroxylase deficiency? comprehensive genotyping in 155 unrelated, well defined patients from Southern Germany. J Clin Endocrinol Metab 2000;85:1059-65.

Introducción

E. Vicens-Calvet

Hospital Materno-Infantil Vall d'Hebron. Barcelona.

Hace aproximadamente 30 años que se inició en España la Endocrinología Pediátrica (EP) con consultas especializadas en diversos hospitales de la geografía española (Barcelona, Madrid, Santiago, Zaragoza, etc.). De esta forma, se desgajó la EP de la Endocrinología General que nunca había tenido un gran interés por los procesos que ocurrían durante el crecimiento y la maduración del niño. Lógicamente, dicho interés vino de los pediatras que crearon la Sección y posteriormente la Sociedad de EP en el seno de la AEP.

Muchos de los pacientes que fueron tratados durante la primera época han alcanzado ya la edad adulta, existiendo experiencia de resultados definitivos en las endocrinopatías crónicas que constituyen la inmensa mayoría de los procesos observados en la infancia y adolescencia.

Los resultados obtenidos en ciertas patologías no han sido tan espectaculares como se hubiese deseado por un cúmulo de circunstancias, pero ya en la última década se ha conseguido una optimización del tratamiento en muchas endocrinopatías.

DÉFICIT DE HORMONA DE CRECIMIENTO

En el Déficit de Hormona de Crecimiento (DGH) la escasez de la medicación al disponerse de sólo GH extractiva de la hipófisis hacía imposible no sólo tratar todos los enfermos sino que incluso en muchos casos que pudieron beneficiarse de un tratamiento tanto la dosificación (en general baja), la frecuencia de inyecciones (sólo 2 o 3 veces semana), así como el modo de administración (intramuscular), hicieron imposible realizar un tratamiento no sólo lejos de la optimización sino también de las mínimas necesidades para conseguir una talla adecuada acorde con la cultura del "altismo" que "exige" la sociedad actual[1].

Posteriormente el advenimiento de la GH recombinante (rGH) con posibilidad de tratar todos los casos correctamente estudiados y su facilidad de inyección (subcutánea, viales de un solo uso, plumas, etc.)[2] ha permitido publicar estudios sobre tratamiento optimizado en los que se ha conseguido una talla adulta dentro del rango de la población normal[3].

En el caso de la rGH su campo de aplicación terapéutica se ha visto ampliado de tal modo que tanto la talla corta constitucional, el S. de Turner, las Nefropatías crónicas y el S. de Prader-Willi son tributarios de acogerse a los beneficios de la somatropina consiguiéndose mejorar y aún optimizar la talla y antropometría general de los pacientes al alcanzar la madurez sexual.

HIPERPLASIA SUPRARRENAL CONGÉNITA

La Hiperplásia Suprarrenal Congénita (HSC) ha sido una de las entidades que más se ha beneficiado de los avances en patología adrenal. No sólo la enfermedad se trataba de forma inadecuada sino que en ocasiones casi se desconocía. Recuerdo la conversación mantenida con el Prof. R. François, en Lyon, a los pocos días de iniciar mi estancia en el prestigioso Hospital Edouard Herriot cuando me preguntó cuál era la experiencia en España sobre dicho proceso. Al contestarle que era casi nula, porque en España era una rareza, rápidamente me espetó: "C'est pas vrai non cher: vous ne les diagnostiquez pas".

Evidentemente los recién nacidos hembras con ambigüedad sexual nacían con buen estado general, y se les daba el alta explicándoles que ya se determinaría el sexo en las próximas semanas, momento en que sufrían la crisis de la pérdida de sal y fallecían sin diagnóstico. En el recién nacido varón aún se tardó más en realizar el diagnóstico debido a la normalidad de sus genitales.

Posteriormente la adecuada administración de sodio, hidrocortisona, mineralcorticoides y la cirugía correctora de los genitales ambiguos en las niñas permitieron la supervivencia de estos enfermos. Fruto de una larga experiencia ha sido conseguir un crecimiento, maduración y fenotipo (en las niñas) casi dentro de la normalidad[4].

El tratamiento intraútero en las mujeres en los casos de maternidad en madres tratadas desde la infancia nos ha permitido pensar que casi se ha conseguido la optimización del tratamiento en esta entidad.

DIABETES INFANTIL

El campo de la diabetes infantil se ha beneficiado extraordinariamente durante las últimas décadas de los avances en la purificación y obtención de la Insulina así como de las facilidades del autocontrol mediante los medidores de glucosa. En los años 70 se aisló la Insulina porcina purificada llamada "Monocomponente" y poste-

riormente se obtuvo la Insulina por ingeniería genética. Las reacciones adversas y lipodistrófias tras la administración de Insulina recombinante son ya una rareza. En la actualidad el diabético en su casa y en cualquier momento puede controlar su glucemia con medidores de glucosa cada vez más sencillos y precisos, permitiendo el tratamiento con múltiples inyecciones diarias de Insulina[5].

La optimización del tratamiento de la diabetes infantil mediante el autocontrol es ahora un reto continuo para cualquier endocrinólogo pediatra con gran posibilidad de conseguirlo. Ello nos ha permitido presentar series de diabéticos con crecimiento, maduración y talla adulta completamente normales.

Hipotiroidismo congénito

El hipotiroidismo congénito (HP) –aunque no se comente posteriormente en esta pubicación– es otra endocrinopatía cuyo diagnóstico y tratamiento precoz gracias a los programas de screening neonatal ha cambiado radicalmente su pronóstico en las últimas décadas[6].

Nuestra experiencia nos ha permitido observar la cronología en el diagnóstico de este trastorno.

Hasta los años 70 el diagnóstico era tardío y la subnormalidad la regla. Posteriormente al crearse las consultas de EP en los grandes hospitales, el diagnóstico se hizo más precozmente pero las graves dislexias y las deficiencias psicomotrices aunque de menor intensidad continuaron. Con la instauración del cribaje sistemático en el recién nacido para este proceso el panorama cambió radicalmente. Ha sido este programa uno de los mayores éxitos de la medicina preventiva dentro de la endocrinopatías infantiles. Hoy podemos hablar también de un tratamiento optimizado.

Indudablemente los últimos 30 años han consolidado la EP como una especialidad necesaria con extraordinaria personalidad que debe establecer una estrecha ligazón con la Endocrinología de adultos en la organización de reuniones científicas y en la transferencia de enfermos. Esperemos que el incremento de esta colaboración beneficie el progreso científico y la asistencia a los enfermos que es el fin común de ambas sociedades.

Bibliografía

1. Vicens-Calvet E. Resultados obtenidos en el tratamiento de la deficiencia o insuficiencia de la Hormona de Crcecimiento. Endocrinologia, 1994; 41(supl 1).

2. Vicens-Calvet E, Cuatrecasas-Membrado JM. Spanih multicentric trial of recombinant somatropin. Spanish Collaborative Group. Acta Paediatr Scand suppl. 1988;347:180-3.

3. Audi L, Gilabert A, Lloveras G, Martí-Henneberg C, Rodríguez-Hierro F, Vilardell E, et al. Long-Term GH therapy: epidemiology and auxological outcome. Horm Res 2002; 57: 113-9.

4. Gusinye M, Potau N, Vicens-Calvet E, Albisu MA, Yeste D, Ibañez L, et al. Adult height, pattern of growth, and pubertal development in patients with congenital adrenal hyperplasia, salt losing form. Med Clin (Barc) 1997 Jan 25;108:87-90.

5. Vicens-Calvet E, Gusinye M, Albisu MA, Potau N, Ibañez L. Insulin treatment in adolescence. J Endocrinol Invest 1989;12(suppl 3): 109-12.

6. Vicens-Calvet E, Albisu MA, Bargada M, Rocabayera M, Tomás J, Gil-Gibernau JJ, et al. Estudi evolutiu dels pacients diagnosticats d'hipotiroïdisme congènit mitjantçant el programe de diagnòstic precoç. Bul Soc Cat Pediatr 1995;55:201-4.

Diabetes mellitus

M. Oyarzábal, M. Chueca y M. Berrade

Hospital Virgen del Camino. Pamplona.

Los avances en el conocimiento de la fisiopatología de la diabetes y las mejoras en su tratamiento han sido notables en los últimos años. Ha cambiado el diagnostico; la aportación de la genética molecular está permitiendo clasificar formas juveniles de diabetes nuevas en la diabetología pediátrica, como es el caso de la diabetes tipo Mody. La relación entre la calidad del control metabólico y el desarrollo y/o retraso de las complicaciones vasculares ha cambiado el horizonte de esta enfermedad; las expectativas de un tratamiento curativo en la diabetes tipo 1 aparecen ya, no como una ilusión, aunque quede camino por recorrer.

ESTUDIOS EPIDEMIOLÓGICOS

Desde el inicio de los *estudios epidemiológicos* se ha publicado una amplia variación en la incidencia de diabetes en niños < 15 años, en la que influyen factores ambientales y étnicos. Se constata en los últimos años un incremento lineal de al menos un 3% anual, incremento que se da en todos los grupos étnicos de todas las poblaciones del mundo. Este aumento ha sido espectacular en el grupo de niños < 5 años. Hoy en día es muy preocupante la emergente epidemia de diabetes tipo 2 en niños y adolescentes donde la obesidad y los hábitos de vida juegan un papel importante en el desarrollo de esta forma de diabetes, con el consiguiente riesgo de desarrollar ECV precoz.

INSULINOTERAPIA

Referente a la *insulinoterapia*, todo el esfuerzo científico se ha centrado en encontrar fórmulas y sistemas de inyección que proporcionen un perfil de acción lo más parecido a la fisiología normal de la secreción insulínica por el páncreas humano. El objetivo es conseguir una casi normo glucemia, y una mayor flexibilidad en el estilo de vida. Muchos avances se han producido en este sentido desde la utilización de insulinas porcinas, pasando por la síntesis química de insulina humana y, gracias a la biotecnología, el empleo de análogos de insulina de acción corta y de acción prolongada así como la disponibilidad de bombas de infusión continua de insulina. Todo ello facilita el abordaje de la terapia intensiva insulínica. El tratamiento con insulina es solamente un aspecto del manejo de la enfermedad y necesita integrarse en un complejo e individualizado marco donde se sitúan también la alimentación, el ejercicio y especialmente la educación diabetológica que va a posibilitar el autocontrol de la enfermedad.

En la encuesta sobre el control de la diabetes infantil en España (Dr. Ferragut et al 2002) se comprueba que una gran parte de los niños y adolescentes diabéticos utilizan además de la jeringa convencional, dispositivos o mezclas precargadas, lo que facilita la utilización de suplementos. En el momento actual las bombas de insulina no son un dispositivo de uso común.

MEDICIÓN DE LA GLUCOSA

Los avances en la *medición de glucosa* capilar (glucómetros), y recientemente en el espacio intersticial (CGMS y Glucoday) permiten una mayor información y manejo de la enfermedad.

COMPLICACIONES

La mejoría en el control metabólico se ha traducido en una disminución de *las complicaciones* de la diabetes. Casi todos los pacientes con diabetes tipo 1 al cabo de 20 años tenían algún grado de retinopatía; este panorama está cambiando y en cuanto a la retinopatía los pacientes con debut de la enfermedad reciente (últimos 10 años), actualmente apenas tienen complicaciones. Nosotros hemos recogido datos de 274 jóvenes que han sido controlados en 5 Unidades de Endocrinología Pediátrica y Diabetes con una edad media de 23 ± 3 años, edad al debut de 9 ± 4 y un tiempo de evolución de 13 ± 5 años. En esta muestra solamente un 13% presentaban retinopatía, siendo el grado de la misma fundamentalmente retinopatía incipiente. Gussinyé et al ya habían comunicado un descenso de incidencia de retinopatía de un 50% a un 13,75%. Este descenso coincidió con el cambio de 1 a 2 dosis de insulina.

Estudios como el realizado en 1993 DDCT y posteriormente el UKPDS han puesto de manifiesto que la terapia intensiva en esta patología para corregir los valores de hiperglucemia y mejorar la Hba1c ha sido la clave para evitar o retrasar las complicaciones. La educación diabetológica dirigida desde las unidades de Endocrinología

pediátrica con equipos multidisciplinares, y la atención continuada de la diabetes han sido la clave para alcanzar estos logros. Hoy en día además hay que prestar especial atención al papel de los picos de hiperglucemia postprandial. El conocimiento que el papel del stress oxidativo ejerce sobre el endotelio y las consecuencias de la disfunción endotelial sobre los vasos sanguíneos, está alertando a que cada vez de modo más precoz los equipos diabetológicos pediátricos extremen sus esfuerzos en conseguir el mejor control posible adaptando el tratamiento insulínico a la edad del niño, su crecimiento y especialmente la pubertad sin olvidar que hay que garantizar una adecuada calidad de vida del niño y del entornos; sin una correcta educación diabetológica estos logros son imposibles.

Grado de bienestar

El grado de bienestar social de nuestros pacientes es un indicador más de la calidad de atención en esta patología; the Hvidøre Study Group, estudio multicéntrico internacional llevado a cabo en 1995, evidencia que el mejor control metabólico se asocia con mejor calidad de vida en adolescentes. En una encuesta realizada recientemente en un Hospital de Valencia se concluye que el grado de bienestar de los adolescentes diabéticos es bueno, independientemente del control metabólico.

Tratamiento

Los tratamientos que mejoren u optimicen el control glucémico van a minimizar las complicaciones, lo que va a reducir el coste sanitario a largo plazo. El acceso al tratamiento integral de la diabetes: visitas médicas, educación continuada, aporte del material y de los medicamentos necesarios, son una inversión para el futuro de estos pacientes.

Ya en 1892 Minkowski y Hedon vieron que trasplantando una porción del páncreas debajo de la piel, conservando su pedículo vasculo-nervioso y extirpando el resto del páncreas el animal no se hacía diabético. Las investigaciones continúan y actualmente se centran en la curación de la enfermedad, de la que cada vez estamos más cerca, con ensayos clínicos avanzados en cuanto al empleo de células madre embrionarias y adultas como fuente de islotes/células beta pancreáticos funcionales. Quedan por aclarar ciertas cuestiones legales con relación al empleo de células embrionarias.

El transplante de islotes es actualmente una estrategia terapéutica viable aunque limitada tras los resultados del protocolo de Edmonton, mejorable en un futuro próximo con el empleo de immunosupresores menos tóxicos, y con el apoyo de la terapia génica para conseguir islotes.

Hay que manifestar esperanza en relación a esta enfermedad que conocida hace miles de años antes de J.C., se descubre su tratamiento sólo a mediados del siglo pasado. En los próximos años asistiremos al conocimiento preciso de los factores de riesgo con el fin de evitar la destrucción de las células beta. Hasta el momento actual los ensayos clínicos realizados en pacientes con alto riesgo de desarrollar la enfermedad utilizando insulina subcutánea u oral no han sido exitosos.

Situación actual

1. Incremento lineal de incidencia de diabetes tipo 1, especialmente en niños pequeños.

2. La mejoría del control metabólico está relacionada claramente con el descenso de la microangiopatía diabética (la retinopatía es la más temprana de las complicaciones).

3. La educación diabetológica es clave en el seguimiento y manejo de los niños y adolescentes con diabetes, y esto debe hacerse en Unidades de Endocrinología Pediátrica y diabetes dotadas y reconocidas oficialmente.

4. La calidad de vida de los pacientes es buena según estudios previos pero...

Objetivos a corto plazo

1. Faltan equipos diabetológicos adecuadamente dotados (pediatra, enfermera, dietista etc.) lo que en muchas ocasiones hace que el trabajo sea voluntarista y poco estructurado; se hace necesaria la creación y dotación de Unidades específicas para la diabetes tipo 1.

2. Es necesario un soporte legal y económico por parte de las administraciones públicas para solucionar la problemática educativa y laboral de los niños y adolescentes con diabetes.

3. Garantizar la realización de campamentos para ellos, bajo la dirección del equipo diabetológico pediátrico, como un programa más de la educación diabetológica.

4. Una preocupación especial constituye para nosotros el paso del adolescente diabético a los Servicios de Endocrinología de adultos. Este cambio es poco fluido y no bien organizado. La encuesta realizada en nuestra Sociedad y la ISPAD por la Dra. M.J. López así lo pone de manifiesto.

Estudio de la expresión génica de los factores de crecimiento IGFI y EGFR en tejido placentario procedente de gestaciones con retraso de crecimiento intrauterino

M.T. Calvo[a], A. Romo[b], J.I. Gutierrez[a], E. Relaño[a], E. Barrio[a] y A. Ferrández Longás[c]

[a]Departamento de Genética Molecular. [b]Unidad de Neonatología. [c]Unidad de Endrocrinología. Hospital Infantil Miguel Servet. Zaragoza.

INTRODUCCIÓN

Todo proceso capaz de limitar, interrumpir o interferir durante la vida intrauterina el potencial de crecimiento del feto provocará un crecimiento intrauterino retardado (RCIU)[1,2].

El RCIU es un problema muy importante de salud pública en la mayoría de los países desarrollados. Las causas son múltiples e interactivas y su importancia relativa varía con el tiempo, lugar y población[3,4].

El crecimiento fetal debe estar controlado a nivel celular y tisular por los nutrientes proporcionados y/o por factores activos localmente por ejemplo los IgF[5,6], la GH placentaria[7,8] y otros factores de crecimiento. El hecho de que factores de crecimiento de origen placentario: EGFR (receptor del factor de crecimiento epidérmico), PDGF (factor de crecimiento derivado de las plaquetas), IGF (factor de crecimiento similar a la insulina), TGFα (factor de crecimiento transformador tipo α) actúen localmente favoreciendo el desarrollo y diferenciación de la placenta, y que desde el punto de vista general, actúen se centra en competencias inmunológicas, hacen que se otorgue a la placenta funciones importantes en el desarrollo y regulación del crecimiento fetal.

Todos los tejidos fetales incluida la placenta expresan mRNA mensajero de IGFI[9,10] La concentración de IGFI en plasma materno correlaciona con el crecimiento fetal[11,12] IGFI, IGFII e insulina materna aunque no cruzan la placenta, por lo que no tienen efecto directo en el crecimiento fetal, si que poseen influencia directa en la función placentaria[13,14].

Existen en la bibliografía diferentes trabajos confirmando que la concentración de IGFI en sangre fetal y cordón umbilical se correlaciona con el tamaño del feto. Por otra parte, cuando se trasplantan embriones de ratón que producen gran cantidad de IGFI en embriones de ratón normal se produce un estímulo del crecimiento superior a cuando al ratón normal se le trasplantan embriones con una secreción escasa en IGFI[15].

El factor de crecimiento epidérmico (EGF), es un polipéptido de cadena única, con un peso molecular de aproximadamente 6.000, estimula la proliferación y diferenciación en muchas clases de células y tejidos[16-18]. El EGFR, glicoproteina de 170.000 dalton, ha sido también intensamente estudiada y localizado en el cromosoma 17, en la región p13-q22.

El receptor de crecimiento epidérmico EGFR es un receptor celular de superficie, con un dominio externo, un dominio transmembrana y un dominio intracelular con actividad tirosinkinasa. Pertenece al grupo de receptores transmembrana homólogos con actividad tirosinkinasa como c-erbB2, c-erbB3 y c-erb B4. Los ligandos de este receptor incluyen el EGF, factor alfa de crecimiento transformación (TGFα, la amphiregulina, cripto EGF y EGF que se une a la heparina. De éstos, EGF y TGFα están implicados en la carcinogénesis. *In vitro*, EGFR y sus ligandos están implicados en la transformación maligna vía autocrina y paracrina del mecanismo del crecimiento. *In vivo*, la sobrexpresión de EGFR se ha reportado en numerosos canceres, especialmente en el carcinoma de células escamosas, y se cree que se relacione con el mal pronóstico. Sin embargo, existen publicaciones que muestran que algunos tejidos normales expresan EGFR a más altas concentraciones que sus homólogos malignos[19,20].

El mecanismo primario que regula el nivel de EGFR es la abundancia de su mRNA. Está codificado por un gen con dos transcriptos de RNA de 10,5 kb y 5,8 kb Parece que cada tránscripto se expresa de forma diferente durante diversos estadios del desarrollo placenta-

rio, y además hay otro tránscripto putativo del EGFR de 1,8 kb que codifica solo el dominio de unión del receptor[21,22].

Se han realizado numerosos estudios con EGF y EGFR, y, los aspectos biológicos han alcanzado mucho interés. El importante papel de EGF se ha demostrado en el crecimiento fisiológico y neoplásico de tejido mamario y en la espermatogénesis del ratón. Se ha demostrado que el nivel de EGF se incrementa en glándula submandibular y plasma durante el embarazo y que su deficiencia causa aborto y RCIU en ratón. También se ha demostrado que EGFR y su mRNA se incrementa durante el embarazo en placenta humana y en células trofoblásticas aisladas y sugieren que EGF juegue un papel en el desarrollo feto-placentario[23].

Se expresa fuertemente en placenta humana y se incrementa la expresión a lo largo de la gestación. La diferente expresión de EGFR y sus ligandos sugieren un papel diferente de los ligandos de EGF a lo largo de la gestación. Al comienzo parece estimular la proliferación y poder de invasión del citotrofoblasto implicado en la implantación. Mas tarde, a partir de la 6.ª semana EGF estimula la diferenciación del citotrofoblasto a sincitiotrofoblasto.

OBJETIVO

El objetivo de este trabajo ha sido el análisis de la expresión de los genes del factor de crecimiento similar a la insulina tipo 1 (IGFI) y el receptor de crecimiento epidérmico (EGFR) en tejido placentario de gestaciones normales y de retrasos de crecimiento intrauterino (RCIU) en un intento de aportar explicaciones a la etiología del proceso. Se ha utilizado la RT-PCR relativa como método más sensible del estudio comparativo.

MATERIAL

Grupo control: Constituido por 42 muestras de placenta procedentes de gestaciones normales, sin antecedentes familiares ni personales de interés.

Grupo CIR: Se recogieron 31 muestras de tejido placentario de gestaciones con fetos CIR en los que se descartó el origen genético, malformativo, etc. del retraso de crecimiento.

MÉTODO

Recogida de la muestra

En todas las ocasiones, la muestra placentaria se obtuvo inmediatamente después de producirse el período expulsivo, en el propio paritorio o en quirófano cuando la finalización del parto fue por cesárea.

Se tomaron dos muestras de unos 3 mm^3 (aproximadamente 30-35 mg) Con ayuda de tijeras de disección, se profundizó 1 o 2 cm de la superficie de la placenta para evitar la capa más superficial donde, por el desgarro generado al desprenderse del endometrio, las células pueden estar dislaceradas y, por consiguiente, el RNA mas degradado. El lugar de la muestra se eligió a unos 2 cm desde la inserción del cordón umbilical e intentado evitar las zonas de gran acúmulo sanguíneo.

Rápidamente se lavaron en Na_2Cl estéril y frío para hemolizar hematíes y después se sumergieron en un protector del RNA (RNA later. Ambion) que permite conservarlo hasta 1 semana a temperatura ambiente. No obstante, siempre que fue posible, se procedió seguidamente a la extracción del RNA, o se congeló hasta su extracción en la misma jornada laboral.

Extracción del RNA: Se siguieron las instrucciones del fabricante del kit Qiagen. Este método está basado en hacer pasar a través de una matriz incluida en unas columnas, las células del tejido que previamente ha sido homogeneizado. El RNA queda atrapado en dicha matriz y, después de una serie de lavados, se libera y eluye en agua destilada o TE. Se comprueba la cantidad y calidad del RNA extraído en un gel de agarosa al 2% y se procede seguidamente a la reacción de RT-PCR y el resto de la muestra se conserva a –20 °C.

RT-PCR. Se ha utilizado el kit Ambion siguiéndose las indicaciones del fabricante.

Se mezclan aproximadamente 1-2 mg de RNA con 4 ml de DNTP y 2 ml de oligodecámeros en un pequeño volumen de agua destilada estéril y se colocan a 70-85 °C durante 3 min. e inmediatamente se para la reacción introduciendo el tubo en hielo. Se añade un inhibidor del la RNAsa y el enzima la transcriptasa reversa con su buffer. Permanecerá durante 1 hora a 42-44 °C y luego a 92 °C durante 10 min, para detener la acción del enzima. En este punto, en el tubo ya tenemos cDNA que podremos conservar casi indefinidamente a –20 °C o continuar con la reacción de la PCR.

RT-PCR relativa

La RT-PCR relativa compara la abundancia de transcripto entre múltiples muestras por coamplificación de un control interno con el cADN en estudio, lo que permite una normalización para diferentes cantidades de ARN de las muestras. Para ello se utiliza QuantumRNA Competimer (Ambion). Se utiliza con el control interno 18srRNA como ideal para la mayoría de los experimentos, así se diseña una PCR múltiplex con los primers de 18s, Competimer y específicos del gen en estudio[25,26].

Primers IGFI: 5'- CACGGCTGGACCGGAGACGC-3'
5'- GACCCAGAAGGAAGTACATTTG-3'
EGFR: 5'- GGAGGAAAAGAAAGTTTGCCAAGG-3'
5'- GAAATTTACAGGAAATCCTGCATGG-3'

La PCR se realizó en un volumen final de 25 ml con 1-2 ml de cDNA, 1,2 U de Taq polimerasa, 1-2 ml de la mezcla 18S/competimer y 1-2,5 ml del primer específico.

El programa consistió en 5 min. a 95 °C, 30 ciclos de 20 s a 94 °C, la hibridación fue a 59 °C durante 30 seg. Y la extensión de 72 °C durante 40 seg. seguidos de una extensión final de 5 min a 72 °C.

El producto PCR se hizo correr en un gel de agarosa al 2 % y los resultados se analizaron con un programa informático de análisis de geles que compara áreas de las bandas.

Análisis estadístico

Se utilizó el análisis comparativo de proporciones entre la intensidad de la banda del control interno y la muestra aplicando el test χ^2 de Pearson. Se consideró significativa una $p < 0,05$.

RESULTADOS

La RT-PCR relativa[26] es un método mas sensible que Northern blot o protección de nucleasas para la valoración de la expresión génica. Es capaz de detectar transcriptos moderadamente expresados, incluso con muy pocas células. La RT-PCR requiere que los primers para el gen en estudio sean compatibles con los del control interno y que la tasa de amplificación de ambos genes esté dentro de un rango lineal. Estas condiciones pueden resultar difíciles de optimizar dado que los controles internos comunes se expresan típicamente a un nivel mayor que el tránscripto en estudio.

Teóricamente, la cuantificación relativa por RT-PCR puede establecer diferencias en la abundancia de un tránscripto particular entre distintas muestras si se controla la cantidad de cDNA que se utilice, y si se usa el número de ciclos en la PCR necesarios sin llegar a sobrepasar la fase exponencial de la amplificación.

Como control interno se ha elegido el RNA ribosómico 18S (rRNA). Sin embargo, como se trata de un tránscrito extraordinariamente abundante, es necesario frenar su expresión con un competidor que amplifique con una pareja de primers similares especialmente modificados. Ajustando el porcentaje de 18S/competidor se logra que la coamplificación de lugar a una intensidad de bandas del control y del gen en estudio idéntica.

En gel de electroforesis de la figura 1, en la línea 1 corrió el marcador de peso molecular ϕ X174 RF DNA Hinf. III. En la línea 2 se optimizó la proporción 18S/competidor con la expresión de IGFI normal. En el carril 3 se compara control interno con EGFR.

En la figura 2 se muestran los resultados de la amplificación de IGFI de tres placentas CIR (carriles 2, 3 y 4) evidentemente disminuidas en comparación con la de una placenta normal (carril 5). En la línea 1 el marcador de peso molecular ϕ X174 RF DNA Inf. III.

En la figura 3, de igual modo, en las líneas 2, 3 y 4 son muestras de placentas CIR y la 5 es una placenta de gestación normal. No existen diferencias en la expresión entre ellas.

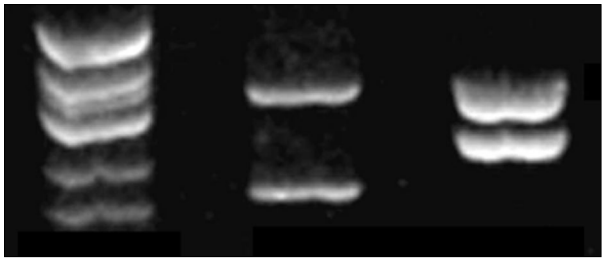


Figura 1. *18s: 495 pb. IGFI: 289 pb. EGFR: 363 pb.*

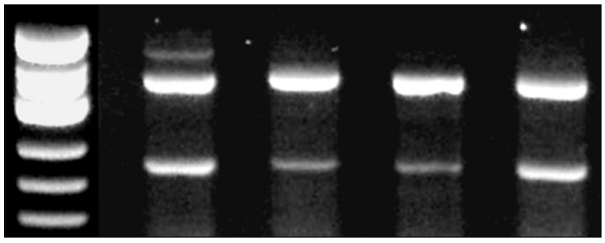


Figura 2. *Línea 1: marcador ϕ X174 RF DNA Hinf. III. Control interno 18S a 495 pb e IgFI a 289 pb.*

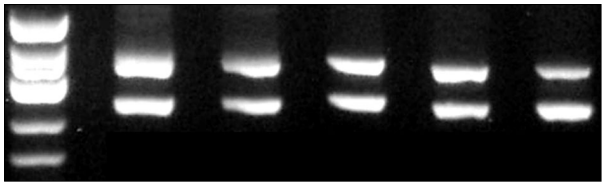


Figura 3. *Línea 1: marcador ϕ X174 RF DNA Hinf. III. Control interno 18S a 495 pb e EGFR a 363 pb.*

El programa informático de análisis de geles, además de otros parámetros determina la altura exacta de la banda en comparación con el marcador de peso molecular, la intensidad de la tinción por bromuro de etidio de la banda, el área de la misma, y posteriormente, halla la razón entre el valor de la banda de 18S y el valor de la banda de IGFI o EGFR de cada muestra.

Expresión de IGFI

Se determinó en cada muestra la razón entre el área de la banda del control interno e IGFI y se consideró como valor de corte 1. Es decir que aquellas muestras con valores de 1 o más de 1 se tomaron como pertenecientes a una expresión disminuida de IGFI. Aquellas placentas cuyo cociente era inferior a 1 fueron consideradas con expresión de IGFI normal (figs. 4 y 5).

Como puede apreciarse en la figura 5, y considerando las columnas gris claro los recién nacidos normales y las gris oscuro los RCIU, se calculó que con una *p* significativa de 0,008 las placentas procedentes de gestaciones RCIU presentan una disminución de expresión de IgFI.

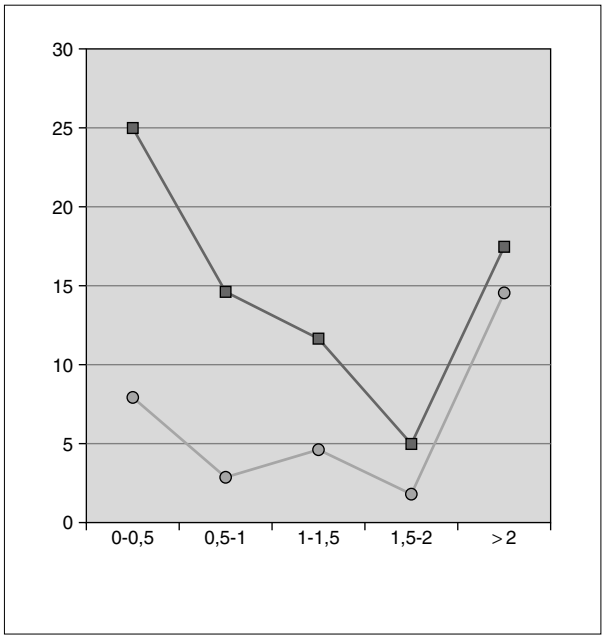


Figura 4. *Agrupación de las muestras según el cociente expresión de 18S/expresión IGFI.*
Línea gris claro: placentas normales.
Línea gris oscuro: placentas RCIU.

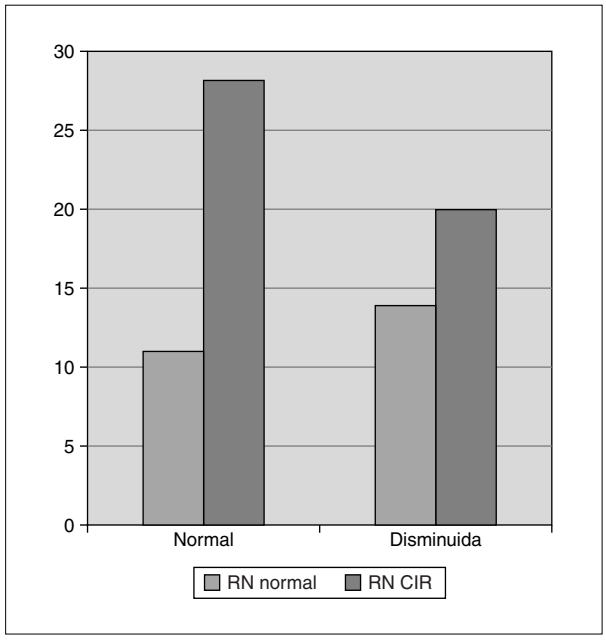


Figura 5. *Expresión IGFI.*

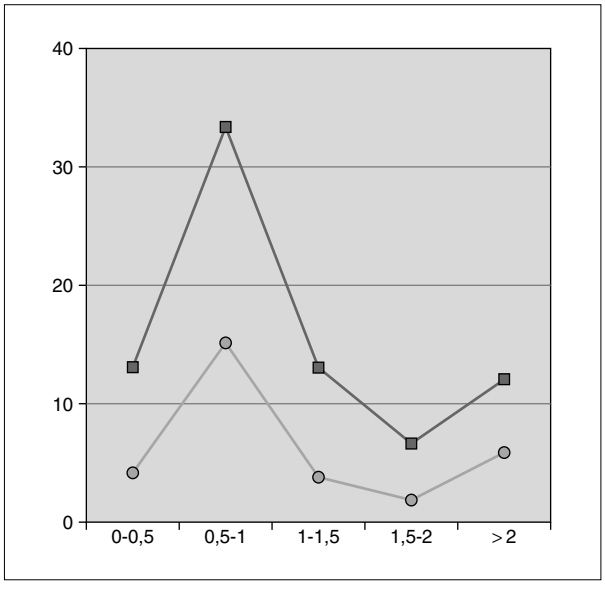


Figura 6. *Agrupación de las muestras según el cociente expresión de 18S/expresión EGFR.*
Línea gris claro: placentas normales.
Línea gris oscuro: placentas RCIU.

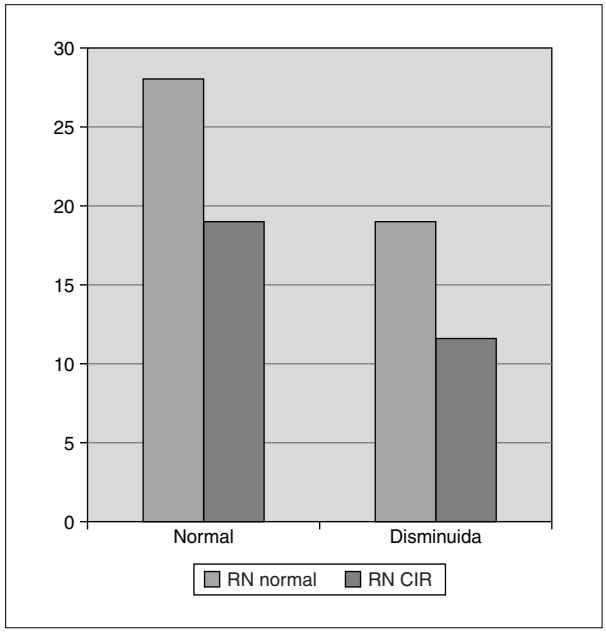


Figura 7. *Expresión de EGFR.*

Expresión de EGFR

En la figuras 6 y 7 del mismo modo se muestran los resultados obtenidos al analizar la expresión de EGFR frente al control 18S. No se han encontrado diferencias significativas entre la expresión de este gen entre unas y otras.

CONCLUSIONES

Hemos querido estudiar dentro de las posibles causas del retraso de crecimiento fetal la expresión de factores de crecimiento, para lo cual se eligieron IGFI por ser un factor que se produce en la propia placenta, que como el resto de IGF no la atraviesan y con evidencias claras de

que son responsables de la regulación de crecimiento fetal y placentario por lo que se asume su origen en la unidad fetoplacentaria y no a la circulación materna.

Respecto a EGFR existen trabajos anteriores relacionando un déficit en particulares situaciones como eclampsia, madres fumadoras, etc.[30-32] En el presente estudio se ha encontrado una expresión similar en el grupo control de recién nacidos normales y el grupo de RCIU.

El presente estudio es parte integrante de la colaboración de un amplio grupo de investigadores y colaboradores para no sólo analizar causas génicas de la grave situación que para la sociedad significa el nacimiento de un niño con retraso de crecimiento intrauterino, sino que se intenta incidir en las gestantes para que con un seguimiento adecuado del embarazo, una nutrición correcta y eliminación de sustancias deletéreas como alcohol y tabaco colaboren a que el niño siga una curva de crecimiento intrauterino óptima. Está establecida la relación estrecha que existe entre el síndrome X del adulto con complicaciones metabólicas: diabetes, obesidad, hipotiroidismo y un claro retraso intelectual con los antecedentes personales de un retraso de crecimiento intrauterino.

Bibliografía

1. Bauer M, Harding J, Basstt N, Breier B, Oliver M, Gallaher B, et al. Fetal growth and placental function. Mol Cell Endocrinol 1998;25,140:115-20.

2. Gluckman PD. Intrauterine growth retardation: future research directions. Acta Paediatrr Sippl 1993;388:96-9.

3. Carrera JM, Izquierdo M, López Lacal S. Etiología del crecimiento intrauterino retardado. Crecimiento normal y patológico. Barcelona. Masson SA, 1997;225-48.

4. Alsat E, Guibourdenche J, Couturier A, Evain-Brion D. Physiological role of human placental growth hormone. 1998;140: 121-7.

5. Gluckman PD. The endocrine regulation of fetal growth in late gestation: the role of insulin-like growth factors. J Clin Endocrinol Metab 1995;80,4:1047-50.

6. Iwashita M. Phisiological significance of IGF-1 and its binding proteins on fetal growth and maduration. Acta Obst Gynaec Jpn 1994;46,8:660-72.

7. Alsat E, Guibourdenche J, Luton D, Frankenne F, Evain-Brion D. Human placental growth hormone. Am J Obstet Gynecol 1997;177:1526-34.

8. Caufriez A, Frankenne F, Hennen G, Copinschi G. Regulation of maternal IGF-I by placental GH in normal and abnormal human pregnancies. Am J Physiol 1993;265 (Endocrinol Metab 28572-577.

9. Han VKM, Lund PP, Lee DC, D'ERCOLE AJ. Expression of somatomedin/insulin like growth factor messenger ribonucleic acids in the human fetus. Identification, characterization and tissue distribution. J Clin Endocrinol Metab, 1988;66: 422-9.

10. Caufriez A, Frankenne F, Hennen G, Copinschi G. Regulation of maternal IGF-I by placental GH in normal and abnormal human pregnancies. Am J Physiol 1993;65 (Endocrinol Metab 28572-577.

11. Mirlesse V, Frankenne F, Alsat E, Poncelet M, Hennen G, Evain-Brion D. Placental growth hormone levels in normal pregnancy and in pregnancies with intrauterine growth retardation. Pediat Res 1993;34,4:439-42.

12. Lytras A, Bock M, Dodd J, Cattini P. Detection of placental growth hormone variant and chorionic somatomammotropin ribonucleic acid expression in human trophoblastic neoplasm by reverse transcriptase-polymerase chain reaction. Endoc 1994;134,6:2461-7.

13. Rall LB, Scott J, Bell GI. Human Insulin-like growth factor I y II messenger RNA: isolation of complementary DNA and analysis of expression. Methods in enzimology, 1987;146:239-41.

14. Lasarre C, Hardouin S, Daffos F, Forestier F, Frankenne F, Bijoux M. Serum insulin-like factors and insulin-like growth factors binding proteins in human fetus. Relationships with growth in normal subjects and in subjects with intrauterine growth retardation. Ped Res 1991;29:219-25.

15. Kroonsberg C, McCutcheon SN, Siddiqui RA, Mackenzie DDS, Blair HT, Ormsby JE. Reproductive performance and fetal growth in female mice form lives divergently selected on the basis of plasma IGFI concentrations. J Reprod Fert, 1989;87: 349-53.

16. Evain-Brion D, Alsat E. Epidermal growth factor receptor and human fetoplacental development J PedEndocrinol 1994;7,4: 295-302.

17. Faxen M, Nasiell J, Black A, Nisell H, Lunell N. Altered mRNA expression pattern of placental epidermal growth factor receptor (EGFR) in pregnancies complicated by preeclamsia and/or intrauterine growth retardation. Am J Perinatol 1998;15,1:9-13.

18. Ferrandina G, Lanzone A, Scambia G, Caroso A, Benedetti Pacini P, Mancuso S. Epidermal growth factor receptors in placentae and fetal membranes from hipertensión-complicated pregnancies. Human Reproduction. 1995;10,7:1845-9.

19. Ulrich A, Coussens L, Hayflick JS, Dull TJ, Gray A, Tam AW, et al. Human epidermal growth factor receptor cDNA sequence and aberrant expression of the amplified gene in A431 epidermoid carcinoma cells. Nature, 1984;309:418-25.

20. Xu Y, Ishii S, Clark AJL, Sullivan M, Wilson RK, Ma D, et al. Human epidermal growth factor receptor cDNA homologous to a variety of RNAs overproduced in A431 carcinoma cells. Nature 1984;209:806-10.

21. Reiter JL, Maihle NJ. A 1,8 kb alternative transcript from the human epidermal growth factor receptor gene encodes a truncated form of the receptor. Nucleic Acids Res 1996;24(20): 4050-6.

22. Ilekis J, Stark B, Scoccia B. Possible role of variant RNA transcripts in the regulation of epidermal growth factor receptor expression in human placenta. Mol Repr Develop 1995;41:149-56.

23. Balaram P, John M, Rajalekshmy TN, Nair B, Schultz G, Nair K. Expression of epidermal growth factor receptor in gestacional trophoblastic diseases. J Cancer Res Clin Oncol 1997;123:161-6.

24. Huch G, Hopn HP, Denker HW. Identification of differentially expressed genes in human trophoblast cells by differential-display RT-PCR. Placenta 1998;19:557-67.

25. Le Bouc Y, Dreyer D, Jaeger F, Binoux M, Sondermeyer P. Complete characterization of the human IGF-I nucleotide sequence isolated from a nemly constructed adult liver cDNA library. Febs Letters 1986;196,1:108-12.

26. Xu Y, Richert N, Ito S, Merlino GT, Pastan I. Characterization of epidermal growth factor receptor gene expression in malignant and normal cell lines. Proc Natl Acad Sci USA 1984;81:7308-12.

27. Tapanainen P, Bang P, Wilson K, Unterman T, Vreman H, Rosenfeld R. Maternal Hypoxia as a Model for Intrauterine Growth Retardation: Effects on Insulin-like Growth factors and their binding proteins. Pediat Res 1998;36:152-8.

28. Erel C, Dane B, Calay Z, Kaleli S, Aydinli K. Apoptosis in the placenta of pregnancies complicated with IUGR Intern J Gyn & Obst 2001;73:229-35.

29. Gabriel R, Alsat E, Evain-Brion D. Alteration of epidermal growth factor receptor in placental membranes of smokers: relationship with intrauterine growth retardation. Am J Obstet Gynecol. 1994;170:1238-43.

30. Fujita Y, Kurachi H, Morishige K, Amemiya K, Terakawa N, Miyake A, et al. Decrease in Epidermal growth factor receptor and its messenger ribonucleic acid levels in intrauterine growth-retarded and diabetes mellitus-complicated pregnancies. J Clin Endocrinol Metab 1991;72,6:1340-45.

31. Erel C, Dane B, Calay Z, Kaleli S, Aydinli K. Apoptosis in the placenta of pregnancies complicated with IUGR Intern J Gyn & Obst 2001;73:229-35.

32. Gabriel R, Alsat E, Evain-Brion D. Alteration of epidermal growth factor receptor in placental membranes of smokers:relationship with intrauterine growth retardation. Am J Obstet Gynecol. 1994;170:1238-43.

Crecimiento intrauterino restringido: estudio de la apoptosis en la placenta

E. Barrio[a], M.T. Calvo[a], A. Romo[b], R. Alvarez[c], J.I. Gutierrez[a] y A. Ferrández Longás[d]

[a]Departamento de Genética Molecular. [b]Unidad de Neonatología. [c]Departamento de Anatomía Patológica. [d]Unidad de Endrocrinología. Hospital Infantil Miguel Servet. Zaragoza.

INTRODUCCIÓN

La muerte celular programada, comúnmente llamada apoptosis[1], es un fenómeno biológico fundamental[2] que sucede bajo una gran variedad de situaciones fisiológicas y patológicas. Las características morfológicas de la apoptosis son descenso del volumen celular, fragmentación nuclear, modificación del citoesqueleto, condensación de la cromatina y degradación del ADN en fragmentos nucleosomales. Como consecuencia de lo anterior se forman cuerpos apoptóticos que son fagocitados rápidamente por macrófagos sin respuesta inflamatoria. Estas características morfológicas de la apoptosis pueden ser detectadas por microscopia de luz, de fluorescencia y microscopia electrónica. Los estudios de apoptosis en placentas de embarazos normales y anormales son cada vez más numerosos, habiéndose identificado núcleos apoptóticos en todos los tipos de células placentarias. El objetivo de este estudio ha sido comprobar la existencia de apoptosis en placentas de embarazos complicados con crecimiento intrauterino restringido (RCIU) y compararla con la de embarazos normales. El RCIU se definió como el de aquellos recién nacidos cuyo peso y talla se hallaban por debajo del percentil 10 para la edad gestacional.

MATERIALES Y MÉTODOS

Las muestras de tejido fueron obtenidas de 21 embarazos no complicados, del tercer trimestre y de 11 embarazos complicados con RCIU. El grupo control fue seleccionado al azar. Las muestras de placenta fueron obtenidas de partos normales y de cesáreas inmediatamente después del nacimiento, cortadas en secciones pequeñas de 2x2x2 cm^3, lavadas para eliminar la sangre y rápidamente fijadas en formol. Después de la fijación las muestras fueron cortadas al azar para cada placenta, incluidas en bloques y embebidas en parafina. Se comprobó que no hay diferencia significativa en la incidencia de apoptosis dentro de las diferentes áreas de cada placenta[6]. Posteriormente se cortaron dos secciones de 4 μm de cada muestra y fijadas en porta-objetos tratados con poli L-Lisina.

La técnica para estudiar la apoptosis fue la denominada TUNEL[9] (*t*erminal deoxynucleotidyl transferase-mediated deoxy*u*ridine triphosphate *n*ick *e*nd *l*abelling) usando el producto Fluorescein FragEL DNA Fragmentation Detection Kit (Oncogene Research Products). Las secciones fueron desparafinadas en xilol, rehidratadas, permeabilizadas en proteinasa K. En esta técnica el enzima terminal deoxynucleotidyl transferase (TdT) une a los extremos 3'-OH de los fragmentos de DNA generados en respuesta a la señal de apoptosis y cataliza la adición de deoxinucleótidos marcados con fluoresceína. Se utilizo también Mounting Media que mantiene la señal de fluorescencia de las muestras en los porta-objetos y ayuda en la evaluación morfológica y la caracterización de las células normales y de las apoptóticas. La inclusión de 4,6-diAmidino-2-PhenylIndole (DAPI) en el Mounting Media permite la visualización de las células marcadas y las no marcadas con una longitud de onda de excitación de 330-380 nm (fig. 1) Como control positivo se usaron células HL-60 incubadas con 0,5 μg/ml de actinomicina D durante 19 horas para inducir la apoptosis y células HL-60 no inducidas como controles positivo y negativo. Cada porta fue examinado con una magnificación de 1000X con el objetivo de aceite de inmersión del microscopio de fluorescencia (Axiskop, Zeiss).

El número de células apoptóticas por núcleo identificado fue expresado como porcentaje del número total de células por núcleo contado.

Análisis estadístico

Los valores fueron expresados en medias y desviaciones estándar. El análisis estadístico entre los grupos fue hecho con el test t de Student y el test U de Mann-Withney, considerando como diferencia significativa $p < 0,05$.

RESULTADOS

Se ha identificado apoptosis en las células de la placenta usando técnicas histológicas[4].

Con la técnica TUNEL demostramos la presencia de apoptosis. La distribución de las células apoptoticas en el tejido

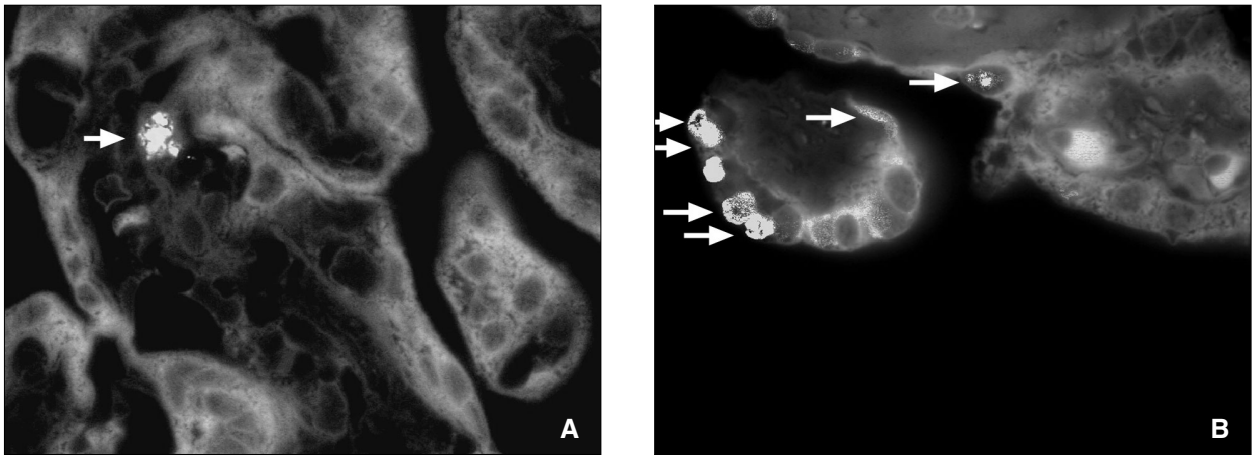


Figura 1. *En esta figura se muestra el aumento de núcleos apoptóticos representados con flechas de una placenta RCIU* ***(B)*** *y una placenta normal* ***(A)****.*

placentario fue la siguiente: citotrofoblastos (36%), sincitiotrofoblastos (61%), células endoteliales y estromales (3%).

Cuantificación de la apoptosis

Los porcentajes de células apoptóticas de placentas normales y placentas de embarazos con RCIU se refleja en la tabla 1.

La apoptosis de células de placentas complicadas con RCIU fue significativamente más alta que en células de las placentas normales (fig. 2).

En el caso de las células endoteliales y estromales la diferencia, aunque aparentemente importante, no es significativa debido probablemente al escaso número de células y la gran dispersión de los valores.

TABLA 1. **Estudio estadístico en el que comparamos los porcentajes de núcleos apoptóticos por núcleos totales**

	% de células estudiadas que muestran apoptosis	
	Placentas normales (N = 21)	**Placentas CIR (N = 11)**
Células totales		
$\bar{X}$	0,8	2,78
Ds	0,52	0,76
P = 0,00		
Células sincitiales		
$\bar{X}$	1,04	3,74
Ds	0,93	2,70
P = 0,00		
Citotrofoblastos		
$\bar{X}$	0,68	2,12
Ds	0,52	1,45
P = 0,00		
Células endoteliales y estromales		
$\bar{X}$	0,62	2,19
Ds	5,36	14,03
P = 0,134		

En nuestro caso contamos entre 1500 y 2000 núcleos para cada muestra; de hecho algunas publicaciones demuestran que la incidencia de apoptosis no difiere si se cuentan muchos más núcleos, entre 5000 y 7000[4-7].

Discusión

El crecimiento intrauterino es un fenómeno biológico muy complejo en el que intervienen gran cantidad de factores entre ellos genes, hormonas, nutrición y placenta. Un aporte adecuado de nutrientes a la circulación fetal y la expresión correcta de factores de crecimiento tisulares son fundamentales para el crecimiento del feto.

La implantación, placentación y desarrollo del lecho vascular uteroplacentario constituyen un aspecto muy importante en el crecimiento fetal. Son muchas las funciones placentarias con relación al crecimiento fetal: inmunológicas, en relación con la tolerancia materna al feto, homeostáticas, con difusión de productos del metabolismo fetal, hormonales, como síntesis de esteroides, hormonas peptídicas y factores de crecimiento. La placenta crece durante toda la gestación. La placenta es, en su mayor parte, de origen fetal y existe una clara asociación entre el peso placentario y el peso fetal. La placenta contribuye al crecimiento fetal aportando nutrientes y oxigeno, regulando la difusión a la circulación materna de los productos del metabolismo fetal y actuando como auténtico órgano endocrino que sintetiza hormonas específicas como el lactógeno placentario humano, la gonadotropina coriónica, la hormona de crecimiento placentaria, esteroides, diversos factores de crecimiento peptídicos y citoquinas relacionadas con la regulación del propio crecimiento placentario y la tolerancia inmunológica fetal.

En los casos de RCIU se encuentra insuficiencia placentaria. Las alteraciones histopatológicas por afectación del espacio intervelloso indica un flujo sanguíneo defectuoso con la aparición de depósitos fibrinoides[12].

Se ha descrito la apoptosis como un fenómeno normal en la placenta[6-9], sobre todo en el tercer trimestre.

El término apoptosis fue descrito por Kerr et al (1972) para describir los distintos hechos morfológicos de la muerte programada frente a la muerte accidental, denominada necrosis. Los mecanismos de inducción de ambos procesos son distintos; la necrosis esta inducida por eventos químicos, físicos o biológicos letales mientras que la apoptosis requiere la coordinación de procesos biológicos dependientes de la expresión de genes (Cotter et al 1990)[17]. La muerte celular por apoptosis implica la acción de activadores, efectores y reguladores negativos. Es una cascada de sucesos que lleva a la célula a la muerte apoptótica. La apoptosis puede ser inducida por varios factores:

1. Ligandos que se unen a sus respectivos receptores, (como ocurre en el caso de células que expresan Fas y que se une al ligando FasL o la unión de TNF a su receptor).

2. Inducción por medio de perforina, proteína cuya función parece ser hacer poros en la membrana y posterior acción de las granzimas A y B, que podrían actuar como caspasas.

3. Presencia o ausencia de factores de crecimiento específicos.

4. Incremento o decrecimiento de los niveles de hormonas especificas.

5. Estímulos no fisiológicos como puede ser la radiación.

Tras los heterogéneos factores de inducción, se llega a la activación de las caspasas que son una familia de proteasas intracelulares (cisteín proteasas con especificidad de aspártico) cuya función es la proteolisis de sustratos entre los que están ellas mismas. Se pueden dividir en caspasas iniciadoras (caspasas 8, 9, 10) que son activadas por los inductores de apoptosis y ejecutoras (caspasas 3, 6, 7) que conducen a la activación de nucleasas y a la degradación de proteínas nucleares.

Para que las caspasas iniciadoras se activen se necesitan unas moléculas llamadas adaptadores (Ej. FADD) y que poseen lo que se denomina dominios mortales. Estas moléculas se unen al receptor por la parte intracelular y a la caspasa de tal forma que son capaces de activar a las caspasas iniciadoras que se autoproteolizan. Como resultado de la activación de las caspasas iniciadoras comienza la modificación del citoesqueleto, empieza a descender el volumen celular y la membrana celular empieza a presentar una especie de burbujeo (blebbing) característico de la apoptosis.

Otra de las vías de apoptosis es la intrínseca, que implica la salida del citocromo c de la mitocondria y provoca el cambio conformacional de otro adaptador, Apaf-1, que, a su vez provoca la proteolisis de la caspasa 9 y que inicia la cascada de activación de las caspasas.

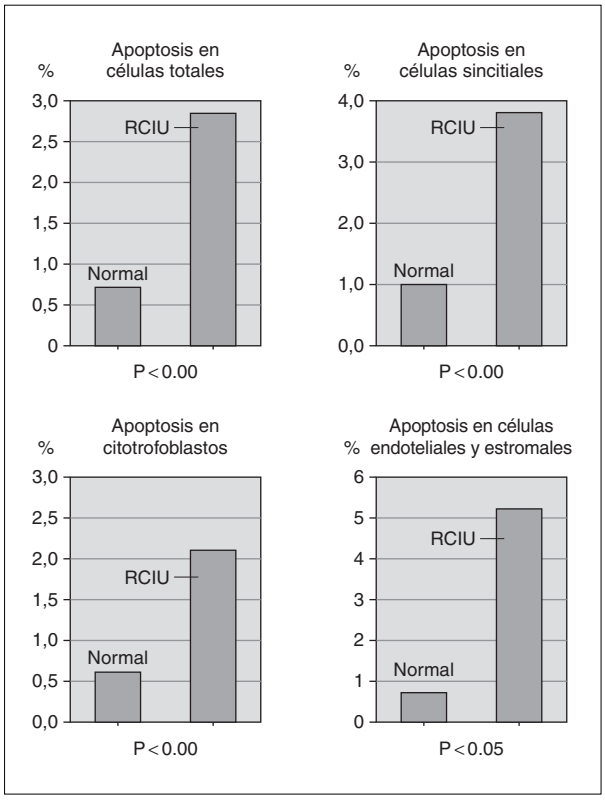


Figura 2. *La incidencia de apoptosis en las células de placentas complicadas con RCIU es significativamente más alta que en las placentas de embarazos normales.*

Cuando se han activado las caspasas ejecutoras (caspasa 3) se llega a un punto de no retorno en el cual la célula muere por apoptosis. Se inicia la degradación de proteínas como la catenina, citoqueratina 18. Se activan las nucleasas que llevan a la degradación del ADN y se produce degradación de proteínas nucleares. La cromatina empieza a condensar. Se forman los cuerpos apoptóticos que son fagocitados por los macrófagos.

Existen genes reguladores de la apoptosis pertenecientes a la familia de bcl-2. En mamíferos se conocen 15 genes pertenecientes a esta familia. Algunos son promotores de la apoptosis (bad, bak, bax, bcl-xs, bid, bik, hrk, mtd) y otros son inhibidores (A1, bcl-2, bcl-w, bcl-xl, bfl-1, brag-1, mcl-1, NR13). Existe otra familia de inhibidores conocida como inhibidores de proteínas de apoptosis (IAP) y son inhibidores directos de las caspasas ejecutoras e iniciadoras[18].

En nuestro estudio queda claramente demostrado que en placentas de embarazos con RCIU la apoptosis está significativamente aumentada respecto a las normales; y las escasas publicaciones que existen al respecto confirman nuestros hallazgos[3-5].

El aumento de apoptosis en el tejido placentario es el resultado de factores etiológicos que conducen a RCIU o

mecanismos compensatorios debido a un transporte defectuoso de nutrientes o de gases. Uno de los factores etiológicos es la hipoxia. La placenta reacciona al estrés hipóxico aumentando el número de células apoptóticas[10]. Este incremento de apoptosis también puede estar relacionado con la menor expresión de bcl-2, conocido gen antiapotótico[16].

En cualquier caso, el alto índice de apoptosis encontrado en los casos de RCIU indica que hay una disfunción placentaria que impide al feto desarrollarse normalmente obligándole a "programarse" para sobrevivir en unas condiciones tales que posteriormente afecta a funciones como el crecimiento, la función ovárica y desarrollo del llamado síndrome metabólico o síndrome X[19].

Los estudios moleculares de la placenta van aportando conocimientos sobre los mecanismos que se observan en el RCIU y sus consecuencias postnatales, contribuyendo en un futuro próximo a una mejor prevención y tratamiento del mismo.

Resumen

Hemos estudiado la presencia de apoptosis en tejido de placenta de embarazos complicados con crecimiento intrauterino restringido (RCIU) y comparado esos resultados con los obtenidos en placentas normales. Nuestros resultados demuestran claramente un fuerte incremento de la apoptosis en placentas de niños nacidos con RCIU demostrando asi una gran disfunción de la placenta. La importancia y repercusión de estos hallazgos debe ser confirmada con otros estudios ya en marcha.

Bibliografía

1. Kerr JFR, Wyllie AH, Currie AR. Apoptosis: a basics biological phenomenon with wide-ranging implications in tissue kinetics. Br J Cancer 1972;26:239-57.

2. Raff MC. Social controls on cell survival and cell death. Nature 1992;356:397-400.

3. Erel CT, Dane B, Calay Z, Kaleli S, Aydini K. Apoptosis in the placenta of pregnancies complicated with IUGR. Int J Gynaecol Obstet. 2001;73:229-35.

4. Smith SC, Baker PN, Symonds M. Increased placental apoptosis in intrauterine growth restriction. Am J Obstet Gynecol. 1997;177:1395-1401.

5. Allaire A, Ballenger K, Wells S, McMahon M, Lessey B. Placental apoptosis in preeclampsia. Obstet Gynecol. 2000;96:271-6.

6. Smith SC, Baker PN, Symonds M. Placental apoptosis in normal human pregnancy. Am J Obstet Gynecol. 1997;177:51-65.

7. Smith SC, Baker PN. Placental apoptosis is increased in post-term pregnancies. Br J Obstet& Gynaecol. 1999;106:861-2.

8. Chan CC, Lao TT, Cheung AN. Apoptotic and proliferative activities in first trimester placentae. Placenta. 1999;20:223-7.

9. Levy R, Nelson DM. To be, or not to be, that is the question: Apoptosis in human trophoblast. Placenta. 2000;21:13.

10. Graeber TG, Osmanian C, Jacks T, Housman DE, Koch CJ, Lowe SW et al. Hypoxia- mediated selection of cells with diminished apoptotic potential in solid tumors. Nature 1996;379:88-91.

11. Gavrieli Y, Sherman Y, Ben-Sasson SA. Identification of programmed cell death in situ via specific labelling of nuclear fragmentation. J. Cell Biol 1992;119:493-501.

12. Nelson DM. Apoptotic changes occur in syncytiotrophoblast of human placental villi where fibrin type fibrinoid is deposited in the villous trophoblast. Placenta 1996;24:715-23.

13. Axt R, Meyberg R, Mink D, Wasemann C, Reitauer K, Schmidt W. Inmunochemical detection of apoptosis in the human term and post-term placenta. Clin Exp Obst & Gyn. 1999;26:56-9.

14. Isihara N, Matsuo H, Murakoshi H, Laoag-fernández J, Samoto T, Maruo T. Increased apoptosis in the syncitiotrophoblast in human term placentas complicated by either preeclampsia or intrauterine growth restriction. Am J Obstet Gynecol. 2002; 186:158-66.

15. Crocker IP, Coopert S, Ong SC, Baker PN. Differences in apoptotic susceptibility of cytotrophoblasts and syncytiotrophoblasts in normal pregnancy to those complicated with preeclampsia and intrauterine growth restriction. Am J Pathol 2003;162:637-43.

16. Thiet MP, Suwanvanichkij V, Hasselblatt K, Yeh J. Apoptosis in human term placenta. A morphological and gene expression study. Gynecol Obstet Invest. 2000;50:88-91.

17. Cotter TG, Lennon SV,Glynn JG, Martin SJ. Cell death via apoptosis and its relationship to growth, development and differenciation of both tumour and normal cells. Anticancer Res. 1990; 10:1153-9.

18. Huppertz B., Frank HG., Kauffmann P. The apoptosis cascade-morphological and inmunohistochemical methods for its visualization. Anat Embryol. 1999;200:1-18.

19. Barker DJP, Sluckman PD, Godfrey KM, Harding JE, Owens JA, Robinson JS. Fetal nutrition and cardiovascular disease in adult life. Lancet 1993;341:938-41.

Crecimiento intrauterino: factores reguladores. Retraso de crecimiento intrauterino

A. Carrascosa

Hospital Infantil Vall d'Hebron. Universidad Autónoma. Barcelona.

INTRODUCCIÓN

El crecimiento intrauterino es un proceso complejo en virtud del cual a partir de una única célula se forma un ser pluricelular con órganos y tejidos bien diferenciados. Comprende dos períodos: la embriogénesis que se extiende hasta la 12.ª semana durante la cual se forman los diferentes órganos del feto y el período fetal en el que prosigue su maduración funcional hasta alcanzar un grado compatible con la adaptación a la vida extrauterina. Se caracteriza por un gran incremento en el número de células y por su diferenciación y maduración funcional para formar los diferentes órganos y tejidos, con la particularidad de que el ritmo de maduración difiere de unos órganos a otros.

El aporte adecuado de nutrientes, su utilización óptima por el embrión y feto y la expresión génica correcta de factores de transcripción y de crecimiento tisulares son fundamentales son los mayores agentes reguladores. La secreción hormonal fetal sin ser un factor limitante del crecimiento fetal global regula el crecimiento y diferenciación de determinados órganos.

El estado de nutrición y bienestar materno junto al desarrollo placentario son agentes limitantes del potencial genético de crecimiento del feto. A través de la placenta difunden desde la madre los nutrientes y hacia ésta los productos del metabolismo fetal. La secreción de hormonas placentarias con efectos anabólicos sobre el metabolismo materno es muy importante para compensar el coste energético que el embarazo y el crecimiento fetal representan.

El retraso de crecimiento intrauterino es el resultado final de varios noxas que pueden actuar desde las primeras etapas de la gestación o durante el último tercio. Sus efectos deletereos no se limitan al período fetal, sino que en algunos casos se prolongan más allá del nacimiento dando lugar a retraso de crecimiento en la infancia y adolescencia y a baja talla y trastornos metabólicos en la edad adulta.

CARACTERÍSTICAS DEL CRECIMIENTO INTRAUTERINO

La gestación normal dura un promedio de 40 semanas y el recién nacido tiene un peso promedio de 3.500 gramos y una longitud de 50 cm. Discretas diferencias entre ambos sexos han sido comunicadas. En promedio las niñas pesan 150 gramos y miden 0.65 cm menos que los niños al nacimiento.

El período de embriogénesis se caracteriza por un gran incremento en el número de células y por el inicio de fenómenos precisos y poco conocidos que permiten una expresión génica diferenciada en determinados grupos celulares que tendrán como consecuencia la morfogénesis de los diversos órganos fetales. Durante la primera semana gestacional la proliferación celular es muy intensa, sin que permitan apreciarse estructuras diferenciadas. Durante la segunda semana la masa celular se diferencia en dos capas: el ectodermo y el endodermo. Durante la tercera aparece una nueva capa, el mesodermo. Durante la cuarta semana aparecen los somitas y se inicia la diferenciación de los órganos fetales, teniendo el feto hacia la octava semana la apariencia humana. Desde la octava a la doceava semana se completa la embriogénesis. El número estimado de células hacia las 8.ª-9.ª semanas de edad gestacional[1,2] es del orden de $1,3 \times 10^9$.

En el curso de estos últimos años se han identificado un gran número de factores de transcripción, así como sus genes. Estos factores regulan la diferenciación de células madre pluripotenciales hacía células con capacidad fenotípica y funcional bien definida. Actúan como iniciadores de una cascada de eventos que llevan a la diferenciación celular y a la formación de órganos y tejidos. Los mecanismos exactos por los que actúan no son aún bien conocidos así como tampoco la regulación de su expresión celular y tisular. No pretendemos realizar una revisión y sólo a título de ejemplo comentaremos algunos de ellos. Los genes homeobox constituyen una familia de genes ampliamente distribuidos en todas las especies desde los metazoos hasta los seres vertebrados que desempeñan un papel regulador en la diferenciación del esqueleto axial, en la morfogenésis de las extremidades, en el desarrollo de los sistemas reproductivo y digestivo, en el desarrollo del cráneo y en el del sistema hematopoyético. En el hombre se han identificado asociados en grupos en diversos cromosomas 2, 7, 12 y 17 o

dispersos en el genoma. Regulan la síntesis de factores de transcripción y sus mutaciones son responsables de diversas malformaciones fetales y de diversos tipos de leucemia y rabdomiosarcomas[3]. Factores de transcripción como el PPAR gamma, la miogenina, el CBFA 1, el SOX9 regulan la diferenciación de una única célula mesenquimatosa pluripotencial común en adipocito, miocito, osteoblasto y condrocito, receptivamente[4-6]. Su expresión no se limita únicamente a un solo tejido, sino que también lo hacen en otros como timocitos, hígado, testículos donde se cree que regulan la expresión de otros genes. Por ejemplo el factor de transcripción SOX9 no sólo regula la condrogénesis (mutaciones de su gen son responsables de la displasia campomiélica), sino que también es fundamental en la diferenciación sexual e incluso se cree que en la neurogénesis ya que esta ampliamente expresado en los tejidos neuronales[6]. Los factores hipofisarios de transcripción (Prop-1,Pit-1, Lhx3, Hesx1) re regulan la diferenciación de la adenohipófisis[7]. La expresión de ARNm para IGFs y para sus receptores ha sido objetivada ya en estadíos muy precoces del desarrollo embrionario[8-10]. Otros factores de transcripción que determinan la diferenciación sexual, la morfogénesis cardiaca e incluso la asimetría de los órganos internos embrionarios, así como mutaciones de sus genes están siendo recientemente identificados[11-13].

El desarrollo embrionario es autónomo, dependiendo fundamentalmente de la propia carga genética y de un aporte adecuado de nutrientes. Experimentos recientes han mostrado la sensibilidad de éste período a ciertos agentes exógenos y su repercusión sobre el desarrollo fetal posterior. Estos experimentos se han realizado en modelos animales y sus datos se han comparado con la clínica humana. La desnutrición materna y la manipulación de embriones previamente a su implantación han sido dos de los factores más estudiados. La desnutrición materna en el período de preimplantación placentaria puede condicionar no sólo un ritmo de crecimiento fetal y expresión de IGFs disminuidos[14]. El ritmo de crecimiento de los embriones previamente a su implantación puede ser manipulado por el aporte de nutrientes y de factores de crecimiento al medio de cultivo en el que estos se desarrollan y tener repercusiones posteriores sobre el crecimiento fetal cuando éstos son implantados. Así se ha comprobado que el cultivo, previo a su implantación, de embriones de oveja con cantidades crecientes de suero fetal condiciona un aumento del peso del feto al nacimiento[14]. Por el contrario el cultivo de embriones de ratón en medios pobres en factores de crecimiento y/o en factores nutricionales resulta en un retraso de crecimiento posterior cuando estos son implantados y en un peso bajo al nacer[14,17]. Si un fenómeno similar puede ocurrir con los embriones humanos cultivados y posteriormente implantados en los programas de fertilización in vitro, es una cuestión a considerar, y el seguimiento posterior de estos recién nacidos deberá realizarse. Un estudio muy reciente de seguimiento durante los primeros 18 meses de vida de recién nacidos procedentes del programa de fertilización in vitro de Suecia ha mostrado que el peso y la longitud al nacimiento y durante los meses de seguimiento, así como la tasa de malformaciones congénitas son similares a las que presenta el grupo recién nacidos concebidos por técnicas naturales[18]. Las malformaciones fetales observadas en los hijos de madre diabética, cuando ésta está mal controlada y el embrión expuesto a altas concentraciones de glucosa, así como todo el conjunto de malformaciones fetales representan ejemplos de la sensibilidad del período embrionario a agentes externos[14].

Durante *el período fetal*, prosigue el ritmo de multiplicación celular pero de una forma mucho menos intensa que durante el período previo aunque mayor que durante el desarrollo postnatal. El número estimado de células en un recién nacido a término es del orden de 2.0×10^{12}. Los órganos fetales adquieren la madurez propia para permitirles adaptarse a la vida extrauterina, a un ritmo que difiere de unos a otros. Así mientras el sistema cardiocirculatorio, pulmón y en gran medida el sistema endocrino alcanzan un grado de madurez compatible con las necesidades de adaptación a la vida extrauterina, otros como el sistema nervioso, el sistema inmunitario, sistema digestivo y riñón, aún presentan importantes grados de inmadurez, madurez que se completará durante el desarrollo postnatal y proseguirá a ritmos también diferentes durante la infancia y adolescencia hasta llegar a la edad adulta. El número estimado de células de una adulto es del orden de 6×10^{13}. La salud y nutrición maternas, el tamaño del útero, la placenta y la circulación fetoplacentaria y el aporte de oxígeno y nutrientes al feto son los mayores determinantes del desarrollo fetal. El desarrollo de algunos sistemas hormonales y su interacción con los factores locales de crecimiento se producen durante este período[19-22].

Valoración del crecimiento intrauterino. Patrones de normalidad

Parámetros antropométricos

El peso, la longitud y el perímetro craneal al nacimiento son los parámetros antropométricos más corrientemente usados para valorar el crecimiento fetal, habiéndose confeccionado diversas tablas en función de la edad gestacional del recién nacido. Las de Lubchenco, elaboradas en Denver, fueron pioneras[23] y su uso se generalizó, aunque fueron criticadas en función de la altitud de la región en la que habían sido obtenidos los datos. Posteriormente otras elaboradas con recién nacidos en diferentes altitudes fueron también publicadas tanto en Estados Unidos[24,25] como en Europa[26-29]. Estos datos han mostrado que el tercer trimestre del embarazo es el período en el cual se produce un mayor incremento en el peso fetal y que existen diferencias entre ellas, aunque no muy im-

portantes, que aconsejan utilizar las de poblaciones similares como patrones de referencia de normalidad. Recientemente, en nuestro país se han obtenido datos de las poblaciones de Zaragoza[30] y de Barcelona, siendo ambos similares.

Técnicas no invasivas: ecografía fetal

La ecografía fetal permite valorar datos antropométricos que informan sobre la edad gestacional y el crecimiento fetal; datos morfológicos que informan sobre la presencia o no de malformaciones fetales, sobre las características anatómicas e implantación placentaria y sobre el volumen del líquido amniótico; y datos funcionales midiendo los flujos de la circulación placentaria y fetal, movimientos fetales, tono fetal, movimientos respiratorios fetales y frecuencia y ritmo cardiaco, que informan sobre el grado de bienestar fetal. El conjunto de estos datos proporciona información sobre el crecimiento y maduración fetal siendo extremadamente útiles no sólo en condiciones fisiológicas sino también en condiciones patológicas y particularmente en la valoración del retraso de crecimiento intrauterino[31-36].

Regulación del crecimiento intrauterino

El crecimiento intrauterino tiene unas características diferenciales respecto al crecimiento extrauterino. El aporte de nutrientes depende del estado nutricional y de la salud materna, del desarrollo de la placenta y del flujo fetoplacentario. Los nutrientes no precisan ser digeridos, ni absorbidos y existe una gran demanda como consecuencia de la tasa rápida de crecimiento. Los mecanismos homeostáticos encargados del mantenimiento del medio pericelular tampoco son autónomos. Las funciones respiratoria, renal y hepática no están totalmente desarrolladas, siendo la placenta quien regula la transferencia de los productos del metabolismo fetal a la circulación materna. La regulación de la multiplicación y diferenciación celular se realiza a través de mecanismos de tipo autocrinos/paracrinos. Se expresan los factores de transcripción y se sintetizan gran cantidad de factores tisulares de crecimiento que actúan localmente, sin regulación endocrina, a diferencia de lo que ocurre en el crecimiento postnatal. La expresión génica diferenciada se establece mediante mecanismos desconocidos. Y finalmente el ambiente en el cual se desarrolla, el lecho materno, a través del tamaño uterino y de su propio estado de salud también condicionan el crecimiento fetal.

Factores genéticos

Los factores genéticos tanto maternos como fetales influencian el crecimiento intrauterino. Modelos matemáticos han estimado que los factores genéticos pueden explicar hasta un 38% de las variaciones observadas en el peso al nacer. De este 38%, un 53% sería debido al genotipo materno, un 39% al genotipo fetal y un 5% al sexo fetal[21,22].

El peso al nacimiento muestra variaciones étnicas y raciales. En el Reino Unido, los recién nacidos hijos de madres irlandesas tienen un peso superior al de los recién nacidos de madres inglesas. En Singapur los recién nacidos de madres europeas tienen un peso superior al de los recién nacidos de madres chinas y el de éstos es superior al de los recién nacidos de madres indias. En Estados Unidos existen diferencias entre blancos y negros de similar situación económica. En general los recién nacidos varones tienen 150 gramos y 0,65 centímetros más que las niñas[23-30]. Hasta un 10% de los casos de retraso de crecimiento intrauterino tienen anomalías génicas específicas y errores congénitos del metabolismo. Las anomalías cromosómicas pueden originar: *a)* interrupción del embarazo; *b)* retraso de crecimiento intrauterino: trisomías 15, 18, 21 y síndrome de Turner; y *c)* exceso de crecimiento: duplicación del brazo corto del cromosoma 11, síndrome de Beckwith-Wiedman[1,2,37].

Factores nutricionales

El crecimiento intrauterino depende del aporte de nutrientes energéticos (glúcidos, lípidos), plásticos (aminoácidos, lípidos estructurales), vitaminas, oligoelementos, minerales, agua y oxígeno. El aporte se hace por difusión previamente al desarrollo de la placenta y posteriormente a través de la circulación utero-placentaria-fetal y depende directamente de la ingesta y reservas maternas. Las necesidades nutricionales fetales dependen del ritmo de acreción tisular o síntesis de novo, y de la tasa de utilización de nutrientes para obtener energía. El estado nutricional del feto puede regular la expresión de genes específicos de los transportadores y de las enzimas involucradas en las vías metabólicas[38-43].

Las necesidades energéticas fetales se han estimado en unas 100 Kcal día y las necesidades energéticas extras maternas para mantener el embarazo en unas 136 Kcal/día. El resultado final son unas necesidades promedio de 240 Kcal/día, es decir unas 80.000 Kcal para todo el embarazo[44]. La malnutrición materna antes de la concepción y durante el primer trimestre del embarazo va a condicionar alteraciones a nivel placentario, con disminución de las vellosidades y consecuente carencia fetal de substratos energéticos y no energéticos durante el período de máxima multiplicación celular teniendo como resultado carencias fetales importantes. Si la malnutrición ocurre durante el tercer trimestre, cuando el ritmo de multiplicación celular es menor y se están constituyendo las reservas energéticas, fundamentalmente tendrá repercusiones sobre el depósito de grasa corporal[44-46]. Los datos obtenidos en la población holandesa durante el período de hambre de los años 1944-1945, correspondiente a la segunda guerra mundial, mostraron que el grado de malnutrición materna tenía que ser muy severo para afectar el crecimiento fetal, indicando estos datos una redistribución de los substratos energéticos y plásticos de la madre hacía el feto con

objeto de mantener prioritariamente el crecimiento y bienestar fetal[47]. De una forma opuesta, la suplementación calórica durante el tercer trimestre de embarazo en poblaciones de Java con poca ingesta calórica mostró un efecto beneficioso sobre el peso al nacimiento[48].

La glucosa es el mayor substrato energético utilizado por el feto, y su aporte está directamente relacionado con las concentraciones maternas. Otro importante substrato energético fetal es el lactato sintetizado por la placenta. El hígado fetal es también capaz de almacenar glucosa y un acumulo hepático de glucógeno ocurre en el tercer trimestre del embarazo. Los aminoácidos prácticamente no son oxidados al ser vitales para el alto grado de síntesis proteica relacionada con las altas tasas de multiplicación y diferenciación celular. Los lípidos son utilizados por el feto de tres formas: los oxida, los almacena como reserva energética, y los utiliza formando parte de las membranas celulares y de la grasa estructural del sistema nervioso y retina. Los triglicéridos maternos son hidrolizados en la placenta a ácidos grasos y glicerol a través de una lipoproteinlipasa placentaria, aunque también pueden atravesar directamente la placenta. La función principal de éstos no sería la de ser oxidados, sino la de formar parte de las reservas energéticas fetales. Estas se constituyen fundamentalmente en el tercer trimestre. Un feto de 28 semanas tiene unas reservas grasas de 47,3 gramos para un peso total de unos 1.000 gramos. Un feto a término tiene unas reservas grasas de 525 gramos para un peso total de 3.500 gramos, siendo el 85 % de estas de distribución subcutánea. El peso total se ha multiplicado por 3,5 y el contenido graso por 11. La composición en ácidos grasos del tejido graso fetal esta influenciada por la ingesta materna[1,2].

Otro aspecto en la nutrición fetal lo constituye el aporte de minerales y oligoelementos. La importancia de un aporte cálcico para la correcta mineralización del esqueleto y para constituir las reservas necesarias para el período neonatal inmediato, es evidente. Un aporte constante de calcio y fósforo es necesario para la correcta mineralización ósea del esqueleto fetal. El esqueleto del recién nacido contiene 30 gramos de calcio y 17 gramos de fósforo. La aposición se realiza fundamentalmente durante el tercer trimestre a un ritmo de unos 150-200 mg de calcio/día. En los recién nacidos prematuros el riesgo de hipocalcemia es evidente al no haberse constituido las reservas. La alimentación materna, la vitamina D, y sus depósitos esqueléticos de calcio constituyen la fuente de este aporte hacia el feto[1,2,49].

La nutrición fetal es un factor regulador del crecimiento fetal. La malnutrición materna no sólo es un factor limitante de la potencialidad de crecimiento fetal, sino que puede estar en origen de anomalías en el desarrollo fetal que pueden ser la causa de patología en la vida adulta. En este sentido los estudios de Barker la han asociado con la aparición en el adulto del llamado síndrome metabólico[50]. La sobrenutrición fetal, hijos de madres diabéticas mal controladas en el tercer trimestre de embarazo, resulta en una macrosomía fetal. Más recientemente también se ha asociado el sobrepeso al nacer y la duración de la gestación con el desarrollo posterior del síndrome de ovario poliquístico[51].

Factores placentarios

La implantación, placentación y desarrollo del lecho vascular uteroplacentario constituyen un aspecto muy importante para el crecimiento fetal. Múltiples son las funciones placentarias en relación con el crecimiento fetal. Inmunologicas en relación con la tolerancia materna del feto. Nutricionales: difusión de nutrientes. Homeostáticas: difusión de productos del metabolismo fetal. Hormonales con efectos sobre la madre, sobre el feto y sobre la propia placenta: síntesis de esteroides, hormonas peptídicas y factores de crecimiento. La placenta crece durante toda la gestación incluso de una forma mucho más rápida que el feto hasta la semana 33, existiendo una clara asociación entre peso placentario y peso fetal. La placenta contribuye al crecimiento fetal al menos desde tres aspectos diferentes: aportando nutrientes y oxígeno, regulando la difusión a la circulación materna de los productos del metabolismo fetal y actuando como un auténtico órgano endocrino con repercusiones sobre el metabolismo materno y fetal.

En la transferencia de nutrientes, oxígeno, macromoléculas y productos del metabolismo fetal intervienen procesos de difusión pasiva, transporte activo y endocitosis a nivel de las microvellosidades del sincitoblasto. Estos fenómenos están directamente relacionados con el tamaño placentario. La carúnculectomía experimental en ovejas claramente ha conducido a un retraso de crecimiento intrauterino en el que la hipoxia, la reducción del aporte fetal de nutrientes y de la transferencia de productos del metabolismo fetal y la deficiencia en la síntesis de hormonas placentarias, desempeñan un papel combinado. La disminución del flujo placentario, directamente relacionado con el flujo uterino y con la volemia materna puede conducir a situaciones similares, tal como se observa en la clínica humana en ciertos casos de retraso de crecimiento intrauterino. La oxigenación *in útero* es esencial para el desarrollo fetal y está directamente relacionada con la capacidad de difusión del oxígeno y con el flujo placentario. La reducción del aporte de oxígeno en el feto condiciona una limitación en su capacidad genética de crecimiento, así como alteraciones de la secreción hormonal estando la síntesis de hormonas esteroideas, triiodotironina, e IGF I disminuidas junto a un incremento en el cortisol plasmático[52].

La placenta como órgano endocrino

La placenta es un auténtico órgano endocrino que sintetiza hormonas específicas como el lactógeno placentario y la gonadotrofina coriónica, y que duplica la síntesis

de otras hormonas tanto maternas como fetales. La placenta sintetiza factores hipotalámicos liberadores de hormona de crecimiento, de gonadotrofinas, de ACTH y de TSH; hormonas hipofisarias: (hormona de crecimiento y ACTH) y hormonas sistémicas (esteroides). Además la placenta sintetiza diversos factores de crecimiento y citocinas relacionadas con la regulación del propio crecimiento placentario y la tolerancia inmunológica fetal[53-55]. La implantación, mantenimiento y parto dependen un complejo sistema hormonal en el que interaccionan madre, placenta y feto, formando una única unidad funcional. La primera señal endocrina necesaria para la implantación es la secreción de gonadotrofina coriónica por el trofoblasto, siendo éste a su vez es una fuente importante de citocinas y factores de crecimiento. El soporte hormonal de la gestación se transfiere progresivamente desde el cuerpo lúteo a la placenta ya desarrollada. Hacía finales del primer trimestre de la gestación la placenta asume la responsabilidad de la secreción de estrógenos, progesterona y gonadotrofina coriónica. Durante el segundo y tercer trimestres la placenta es la única fuente de producción hormonal al haber desaparecido completamente el cuerpo lúteo[53,54].

Lactógeno placentario

El lactógeno placentario humano (LPh) es una hormona péptidica, relacionada con la hormona de crecimiento que es sintetizada exclusivamente por la placenta. El gen del lactógeno placentario pertenece a la familia del gen de la hormona de crecimiento[56,57]. La síntesis de lactógeno placentario puede ser detectada en el sincitotrofoblasto tan temprano como entre el 5.º y 10.º días postimplantación. En la sangre materna sus niveles se incrementan con el desarrollo del embarazo, siendo detectable desde la 6.ª semana. La mayor parte circula en la madre siendo en el feto las concentraciones 100 veces inferiores. En la madre actúa como una hormona anabólica: incrementa la secreción de insulina, mejora la tolerancia a la glucosa, favorece la retención de nitrógeno y ha sido relacionada con el aumento en las concentraciones plasmáticas de IGF-I. Su objetivo sería incrementar la cantidad de glucosa y aminoácidos disponibles en la circulación materna para ser transferidos a la circulación fetal, es decir aumentar la biodisponibilidad de nutrientes para el feto. Además tiene una acción lipolítica en la madre que facilitaría la utilización de sus reservas grasas y un menor consumo de glucosa y aminoácidos durante el ayuno, con el consiguiente incremento en la oferta de éstos al feto. En resumen es una hormona con efectos anabólicos en la madre que tiene como objetivo final incrementar la biodisponibilidad de glucosa y aminoácidos en la circulación placentaria y fetal[58]. Se han descrito receptores y acciones biológicas en diversos tejidos fetales donde estimula la glucogenogénesis hepática, la captación de aminoácidos por parte de los tejidos fetales, la proliferación de mioblastos y fibroblastos[58-60]. Nosotros hemos podido comprobar un efecto directo sobre condrocitos fetales humanos en cultivo en el sentido de estimular la síntesis de ADN[1].

En resumen el lactógeno placentario sería una hormona con acciones anabolizantes a nivel materno y fetal, y con posibles acciones directas sobre diversos tejidos fetales, entre ellos el cartílago de crecimiento. Regularía el crecimiento fetal de una forma global incrementando la biodisponibilidad de glucosa y aminoácidos en la circulación materna y fetal y facilitando su captación por las células fetales. Además de esta acción global sobre el crecimiento un posible efecto directo sobre el crecimiento del sistema esquelético también ha de contemplarse a raíz de sus efectos sobre síntesis de ADN en el cartílago epifiseal. Sin embargo, se han descrito deleciones de su gen que no han condicionado retraso de crecimiento intrauterino y han dado lugar a recién nacidos normales[61].

Hormona de crecimiento placentaria

En las células del sincitotrofoblasto placentario se expresa el gen de la hormona de crecimiento (GH2), sintetizándose hormona de crecimiento[62,63]. La hormona de crecimiento placentaria difiere de la hormona de crecimiento hipofisaria en 13 aminoácidos y es más básica. Es sintetizada en dos formas una glicosilada de 25 kDa y otra no glicosilada de 22 kDa. Se han obtenido anticuerpos monoclonales específicos que permiten diferenciarla en los radioinmunoensayos de la hormona hipofisaria. Sus niveles en plasma materno comienzan a incrementarse a partir de las 15.ª-20.ª semanas de gestación. Hasta ese momento la única hormona de crecimiento detectable en plasma materno es de origen hipofisario, mostrando el patrón típico de secreción en forma pulsátil. A partir de las 15.ª-20.ª semanas de gestación, los niveles plasmáticos de hormona de crecimiento placentaria comienzan a aumentar progresivamente, disminuyendo al mismo tiempo los de la hormona hipofisaria hasta su desaparición total. El incremento en los niveles de hormona placentaria conlleva un incremento paralelo de IGF-I plasmático materno. Al inicio de trabajo del parto los niveles plasmáticos comienzan a disminuir hasta su total desaparición tras éste. No se han detectado niveles circulantes en la sangre del cordón ni en la circulación fetal. Los efectos biológicos de la hormona de crecimiento placentaria no son aún bien conocidos. Es capaz de unirse a las proteínas de transporte de la hormona hipofisaria, así como a sus receptores y sus concentraciones en plasma guardan buena relación con las de IGF-I materno. Una función anabolizante en la madre en el sentido de permitir la biodisponibilidad de nutrientes en la circulación fetoplancentaria y regular de esta forma el crecimiento fetal ha sido sugerida. Los factores que controlan su secreción son igualmente desconocidos y un efecto directo sobre los tejidos fetales no ha sido demostrado, tal como sugiere el hecho de que no esté presente en la

circulación fetal. Sin embargo, el hecho de que sea sintetizada por la placenta y que ésta exprese receptores para la hormona de crecimiento, sugiere que podría estar implicada también en la regulación del crecimiento placentario. Sus efectos irían en el mismo sentido que el lactógeno placentario actuando como hormona anabólica a nivel materno con objeto de facilitar la biodisponibilidad de nutrientes en la circulación fetal, aparte de poder estar involucrada también en la regulación autocrina/paracrina de crecimiento placentario[64-70].

Gonadotrofina coriónica

Las células del cuerpo lúteo y del sincitotrofoblasto sintetizan gonadotrofina coriónica, hormona estructuralmente similar a la hormona luteotropa hipofisaria, que circula en el compartimento materno y en el fetal. Entre sus funciones estarían mantener el cuerpo lúteo durante el primer trimestre, particularmente durante las primeras 4-6 semanas, regulando la síntesis de estrógenos y progesterona. Su síntesis estaría regulada por el factor hipotalámico liberador de gonadotrofinas sintetizado por las células del citotrofoblasto. Sus niveles en la circulación materna se incrementan progresivamente alcanzando un pico máximo hacia los 120 días de gestación, pico que no se modifica hasta el parto. En el feto regula la síntesis testicular de testosterona y contribuye a la diferenciación sexual. Concentraciones plasmáticas elevadas se han encontrado en embarazos con trisomía 21[1].

Esteroides placentarios

La placenta sintetiza progesterona a partir del colesterol, siendo parte de ésta utilizada por la suprarrenal fetal y el resto eliminada por la madre. La placenta expresa también las actividades enzimáticas 16 alfa-hidroxilasa y sulfotransferasa. A través de ellas metaboliza la mayor parte de la DHA sintetizada por la suprarrenal fetal en un estrógeno biológicamente inactivo, el estriol y cuya cuantificación en la clínica es un índice de actividad placentaria. La placenta también expresa las actividades enzimáticas sulfatasa y P-450-AROM, sintetizando grandes cantidades de estrona y estradiol a partir del sulfato de DHA; así como la actividad 11-betahydroxiesteroidehidrogenasa tipo 2 metabolizando el cortisol a corticosterona. Estos esteroides estarían implicados en la regulación del crecimiento uterino y del flujo sanguíneo placentario y consecuentemente en el crecimiento fetal[71].

Factores de crecimiento placentarios

La placenta sintetiza varios factores de crecimiento, que están implicados mediante un mecanismo de acción autocrino/paracrino en el crecimiento y diferenciación de las células del sincitotrofoblasto. Entre ellos el factor de crecimiento epidérmico (EGF), los factores de crecimiento similares a la insulina (IGFs), los factores transformadores de crecimiento- beta (TGF-beta), el factor de crecimiento fibroblástico, el factor de crecimiento endotelial y el factor de crecimiento derivado de las plaquetas son los mejor caracterizados. La placenta no sólo sintetiza estos factores sino que también expresa sus receptores sugiriendo estos datos que su mecanismo de acción es autocrino/paracrino[53,72,73]. Estos factores regulan el crecimiento de la placenta, sus interacciones con el endometrio matero, y de una manera indirecta el crecimiento del feto. Los receptores para el EGF se incrementan a lo largo de la gestación y su expresión guarda relación con la diferenciación de los citotrofoblastos en sincitotrofoblastos en experimentos in vitro. Además una alteración en la expresión de los receptores del EGF ha sido encontrada en placentas de recién nacidos con retraso de crecimiento intrauterino. Estos datos sugieren la importancia del EGF en la regulación del crecimiento placentario y secundariamente en la del crecimiento fetal[74]. Los IGFs actuarían localmente y estarían implicados en la regulación autocrina/paracrina del crecimiento placentario, no considerándose que influencien los niveles de la circulación materna ni fetal.

Factores maternos

Al menos por tres mecanismos diferentes los factores maternos regulan el crecimiento fetal. *1)* Provee el oxígeno y los nutrientes plásticos, energéticos y no energéticos necesarios para el crecimiento fetal y elimina los productos del metabolismo fetal a través de sus propios sistemas homeostáticos: hígado, pulmón y riñón fundamentalmente. *2)* Aparecen nuevas hormonas en su sangre: lactógeno placentario y hormona de crecimiento placentaria; se incrementa la tasa de secreción de insulina; y aumentan significativamente los niveles de IGF-I y de su proteína de transporte IGFBP-3. Todos estos cambios tienen un marcado carácter anabolizante con objeto de retener los nutrientes y proveer el gasto energético necesario para el crecimiento de la unidad fetoplacentaria[1,2]. Es interesante señalar el trabajo de Reece[75], en el que se estudiaron simultáneamente durante la gestación (21-40 semanas) las concentraciones de IGF-I e IGFBP-3, en plasma materno, en plasma fetal (obtenido por funiculocentesis) y en líquido amniótico. Las concentraciones plasmáticas de IGF-I e IGFBP-3 aumentan significativamente en la circulación materna durante la gestación al igual que lo hacen sus concentraciones en líquido amniótico y en plasma fetal. Sin embargo los valores maternos son mucho más elevados que los encontrados en sangre fetal y en liquido amniótico. Los valores de estos dos últimos compartimentos son similares. Estos datos indican que la síntesis de IGF-I es regulada independientemente en la madre y en el feto, no existiendo transferencia entre ambas circulaciones, y al mismo tiempo que las concentraciones en líquido amniótico reflejan las concentraciones fetales. *3)* Durante el embarazo el tamaño uterino aumenta progresivamente y de una forma especial durante

TABLA 1. **Relación entre las concentraciones promedio en plasma de GH y de IGFs y los valores promedio de incremento en longitud y peso, durante el desarrollo fetal y el primer año de vida**

Edad gestacional (semanas)	GH (ng/ml)	IGF-I (ng/ml)	IGF-II (ng/ml)	Longitud (cm/semana)	Peso (g/semana)
16-26	100	56	209	1,8	90
27-32	50	56	209	1,3	75
33-36	50	70	308	1,0	290
36-40	25	79	208	0,7	185
Años edad posnatal					
0-1	5	150	400	0,48	135

el tercer trimestre, siendo éste un factor limitante del crecimiento fetal, tal como ha sido comprobado en embarazos múltiples.

Los factores maternos son tan importantes que su disfunción no sólo puede alterar el crecimiento uterino sino cambiar la llamada programación genética fetal en el sentido de producir alteraciones funcionales en el feto que posteriormente pueden tener repercusiones sobre la expresión de patología durante la infancia, adolescencia y edad adulta. En este sentido se ha señalado la asociación de retraso de crecimiento intrauterino con retraso de crecimiento postnatal, con insulinorresistencia en la infancia y adolescencia, con el síndrome × (insulinorresistencia, diabetes mellitus tipo II e hipertensión arterial) en el adulto (ver más adelante). Por el contrario el sobrepeso fetal se ha asociado con hipoglucemia neonatal y con el desarrollo de poliquistosis ovárica[51] y obesidad en la edad adulta[76].

Hormonas y factores de crecimiento fetales

Ya desde las primeras divisiones celulares, más tarde durante la embriogénesis y posteriormente durante el desarrollo fetal se expresa la síntesis de múltiple factores de crecimiento que de una forma autocrina/paracrina van a regular la multiplicación y diferenciación celular. Al mismo tiempo, en sangre fetal comienzan a detectarse secreciones hormonales como consecuencia de la diferenciación del sistema hipotálamo-hipofisario-órgano periférico. De estas secreciones hormonales algunas son fundamentales para el crecimiento y diferenciación de sus órganos diana, tal es el caso de la testosterona, de las hormonas tiroideas, del ACTH, del cortisol y de la insulina. Otras hormonas como la hormona de crecimiento tienen un papel más discutido en relación con el crecimiento global fetal. Finalmente los niveles en sangre de ciertos factores de crecimiento como el IGF-I y el IGF-II son detectables y se modifican durante la gestación en relación con el tamaño fetal.

Hormona de crecimiento (GH)

El papel de la hormona de crecimiento en la regulación del crecimiento fetal es materia de discusión. Está presente en la hipófisis fetal a partir de la 12.ª semana de gestación, pasando a la circulación sanguínea y alcanzando valores tan elevados como 100 ng/ml hacia la mitad de la gestación para ir disminuyendo posteriormente. Sin embargo, hacia el final de la gestación y durante el período neonatal inmediato las concentraciones plasmáticas de hormona de crecimiento siguen siendo aún elevadas no alcanzándose las concentraciones propias del niño prepuberal hasta el segundo mes de vida. Se ha especulado que durante el desarrollo fetal existe una resistencia periférica a la acción de la GH. Sin embargo es curioso señalar que las concentraciones plasmáticas más elevadas de hormona de crecimiento se corresponden con la época del desarrollo fetal en la que el incremento en longitud es mayor (tabla 1),[77,78-81].

Receptores para la hormona de crecimiento han sido identificados en células precursoras de la médula ósea durante la embriogénesis[82] y en diversos tejidos fetales humanos[60,83]. Igualmente las proteínas de transporte de la hormona de crecimiento están presentes en sangre fetal[84]. Acciones biológicas estimulando la síntesis de ADN han sido demostrados en sistemas *in vitro* de cultivo hepatocitos fetales humanos[85], en células de la corteza cerbreal (neuronas y células de la glía)[86] y nosotros mismos los hemos evidenciado en condrocitos fetales humanos. Una acción directa sobre las células beta pancreáticas estimulando la replicación de ADN también ha sido observada en fetos de ratas[87]. Esta acción es también sugerida por el hecho de que en los fetos anencefálicos hijos de madres diabéticas mal controladas no se produce la hiperplasia de las células beta ni la hiperinsulinemia fetal[88].

Estos datos indican que el feto produce cantidades elevadas de hormona de crecimiento, que sus proteínas de transporte están presentes en sangre fetal, que en los tejidos fetales existen receptores para esta hormona, y que ejerce efectos biológicos sobre la multiplicación celular en varios tejidos fetales. Sin embargo, los datos clínicos obtenidos en recién nacidos con hipopituitarismo congénito y aplasia pituitaria, mostrando una longitud y peso normales al nacimiento hicieron dudar del papel de la hormona de crecimiento en la regulación del crecimiento fetal, aunque es preciso señalar que este tipo de patología no presupone una deficiencia total de hormona de

crecimiento[89]. Más recientemente el análisis de la longitud al nacimiento en recién nacidos con deleciones del gen de la hormona de crecimiento, en el síndrome de resistencia periférica a la acción de la hormona de crecimiento, e incluso en otras series con déficit congénito idiopático de hormona de crecimiento ha mostrado que estos recién nacidos presentan una longitud inferior a la de los recién nacidos normales, replanteándose el efecto de la hormona de crecimiento en el crecimiento fetal global y en el crecimiento del esqueleto óseo[39,90-92]. Nosotros mismos hemos observado talla baja al nacer en algunos pacientes con mutaciones del gen de la GH, GH1.

Tal como discutiremos más adelante el crecimiento fetal es el resultado de múltiples factores, la ausencia o deficiencia de uno de ellos puede ser compensado por los otros. Esta es la razón por la cual los modelos clínicos de deficiencias hormonales fetales reguladoras del crecimiento no se expresan de la misma manera que durante el crecimiento postnatal, durante el cúal su regulación depende de una forma mucho más directa de la GH. Durante el desarrollo fetal la nutrición y factores tisulares de crecimiento sus principales agentes reguladores y la deficiencia de GH puede ser compensada por otros factores.

Factores de crecimiento con acción similar a la insulina: IGF-I e IGF-II

A diferencia de lo que ocurre durante el crecimiento postnatal donde el IGF-I es sintetizado fundamentalmente en el hígado y en menor grado en otros tejidos, durante el desarrollo fetal prácticamente todos los tejidos tienen la capacidad de sintetizar IGF-I e IGF II y sus proteínas de transporte[8-10,39,52,73,77,93-111]. En animales de experimentación IGF II y su receptor son expresados ya en estadíos de desarrollo tan precoces como en el de dos células y los receptores de IGF I e insulina en el estadio de ocho células. El IFG II sería el principal factor de crecimiento durante el desarrollo previo a la implantación y ejercería sus efectos tanto a través del receptor de IGF I como el suyo propio. En estadíos posteriores del desarrollo embrionario y fetal se expresaría de manera mucho más importante el IGF I y éste sería el principal factor regulador del crecimiento estimulando la síntesis de proteínas y la multiplicación celular. Sus efectos serían ejercidos a través de su propio receptor.

Niveles de ARNm para el IGF-I han sido detectados ya en el primer trimestre de gestación y aumentan considerablemente en el segundo y tercer trimestre, expresándose su gen en los tejidos conectivos y células de origen mesenquimatoso. No todos los tejidos expresan ARNm para IGF-I de manera similar. Los niveles más elevados se han detectado en intestino, piel, riñón y pulmón. Niveles menores se han detectado en cerebro e hígado. Algo similar ocurre para el IGF-II, expresándose en cartílago, hígado, riñón, músculo, suprarrenal, corteza cerebral y pulmón. Los niveles de expresión tisular del ARNm para IGF II, a diferencia de lo que ocurre para el IGF I, disminuyen al incrementarse la edad fetal en todos los tejidos excepto en el cerebro donde se expresan de una forma predominante a nivel de las células gliales, leptomeninges y plexos coroideos.

La importancia de IGF-I e IGF-II en la regulación del crecimiento fetal ha sido de una forma brillante puesta de manifiesto al valorarlo en modelos animales en los que se ha manipulado la expresión génica de estos factores y la de sus receptores. La manipulación genética del gen de IGF-II ha permitido demostrar que aquellos ratones que expresan el gen de IGF-II una diez veces menos que los ratones normales, presentan un retraso de crecimiento fetal y placentario de un 40% en relación a los que expresan completamente el gen para IGF-II. Algo parecido ocurre cuando la expresión del gen para IGF-I es bloqueada. El bloqueo de la expresión génica del gen de IGF-I y el de su receptor conduce a un severo retraso de crecimiento prenatal y postnatal, con afectación importante del crecimiento del esqueleto óseo y del tejido muscular. Los experimentos de bloqueo combinado de genes para IGF-I, IGF-II y de sus receptores han permitido establecer que los efectos biológicos de IGF-I e IGF-II están mediados fundamentalmente a través del receptor para IGF-I, que en el ratón IGF-II es esencial para el crecimiento del embrión, y que IGF-I regularía el desarrollo de estadios fetales posteriores. En resumen la limitación de la expresión génica de IGF-I e IGF-II y del receptor de IGF-I tiene como consecuencia un severo retraso de crecimiento intrauterino[8,96,97]. Además también se han observado diferencias en el patrón de crecimiento en relación a la cantidad de IGF-I sintetizada. Así cuando los embriones de ratones genéticamente seleccionados para expresar niveles altos y bajos de IGF-I son trasplantados en un ratón normal, aquellos embriones que expresan niveles elevados de IGF-I crecen más que los que expresan niveles bajos de IGF-I[98].

La reciente descripción de un paciente con una deleción parcial del gen de IGF I ha permitido comprobar en clínica humana la importancia del IGF I tanto en el crecimiento intrauterino como en el postnatal, así como el papel relevante de IGF I en la diferenciación y crecimiento de órganos fetales. El paciente tenía un severo retraso de crecimiento intrauterino con una longitud de 37,8 cm (–5,4 DE), un peso de 1.360 gramos (–3,9 DE) y un perímetro craneal de 27 cm (–4,9 DE) al nacer tras 37 semanas de gestación. Además asociaba malformaciones como micrognatia, microcefalia, sordera sensorial, clinodactilia bilateral y línea palmar única. El retraso de crecimiento se acentúo de forma severa durante el desarrollo postnatal[112,113]. Más recientemente se ha sugerido también una relación entre polimorfismos del gen del IGF I y retraso de crecimiento intrauterino[114].

IGF-I e IGF-II tienen receptores específicos en múltiples tejidos fetales, donde actúan por un mecanismo au-

tocrino/paracrino regulando la multiplicación y diferenciación celular. La expresión del receptor tipo I, para el que IGF-I presenta mayor afinidad es esencial para la aparición de los efectos promotores del crecimiento y ya se expresa tan tempranamente como en la embriogénesis. La expresión del receptor tipo II, para el cual IGF-II tiene más afinidad, es más precoz que la del IGF I y disminuye de forma paralela a la expresión de ARNm para IGF-II a lo largo de la gestación. Las concentraciones plasmáticas de IGF-I e IGF-II son muy bajas durante el desarrollo fetal y se incrementan progresivamente en relación con el tamaño del feto (tabla 1). Estos datos sugieren que la síntesis tisular y la acción local mediante un mecanismo autocrino/paracrino son sin duda los hechos más importantes durante el desarrollo fetal, confiriendo poca relevancia a un posible mecanismo de acción endocrino tanto en la regulación de su síntesis, como para su mecanismo de acción. En efecto tal como queda reflejado en la tabla 1, concentraciones plasmáticas bajas de IGF I e IGF II corresponden al período de desarrollo fetal en el cual el incremento en longitud es mayor (semanas 16.ª-26.ª). Sin embargo estas concentraciones, y particularmente las de IGF I se incrementan de forma paralela al ritmo de incremento ponderal fetal. Estos datos sugerirían que a medida que aumenta la diferenciación y la hiperplasia celular (reflejadas mejor por el incremento en peso que por el incremento en longitud) a lo largo de la gestación, cantidades mayores de IGFs tisulares serían sintetizadas, ejercerían su acción localmente y pasarían a la circulación sanguínea.

IGF-I e IGF-II circulan en plasma unidos a proteínas específicas de transporte de las que se han identificado hasta el momento actual seis tipos. Niveles detectables de los tipos 1, 2 y 3 se han cuantificado en el suero fetal[75,102,107]. Los niveles de IGFBP 3 parecen no cambiar a partir de la 25 semana de edad gestacional hasta el nacimiento[107]. Su significación biológica durante el desarrollo fetal no es conocida. Sin embargo, niveles disminuidos de IGFBP 3 en sangre del cordón se han descrito en recién nacidos a término con retraso de crecimiento intrauterino en relación a los que presentan los recién nacidos a término con crecimiento normal y en éstos, a su vez, los valores de IGFBP 3 también son inferiores a los que presentan los recién nacidos a término con sobrepeso. Es interesante destacar que en estos tres grupos de recién nacidos los niveles de IGFBP 1 tienen un patrón contrario: son mayores en los retrasos de crecimiento intrauterino que en los que tienen un crecimiento normal y a su vez en éstos son mayores que en los nacidos con sobrepeso, en relación con la regulación de sus niveles de forma opuesta por la secreción de insulina[107].

En el cartílago epifiseal fetal, tal como posiblemente ocurra también en otros tejidos, el IGF-I, el IGF-II y sus proteínas de transporte IGFBP-3 e IGFBP-4 son sintetizadas localmente y ejercen efectos biológicos tal como nosotros hemos comprobado sirviéndonos de un modelo in vitro de cultivo de condrocitos fetales humanos[103,115]. Es posible que cada uno de estos factores ejerza efectos diferentes según el grado de diferenciación celular. Poco se conoce sobre los factores que regulan la síntesis de IGF-I e IGF-II durante la vida fetal. A diferencia de lo que ocurre en el desarrollo postnatal donde la hormona de crecimiento y el aporte de nutrientes regulan los niveles plasmáticos de IGF-I, y en consecuencia la expresión tisular de su ARNm y posiblemente también sus efectos biológicos, las bajas concentraciones plasmáticas de IGF-I observadas durante el desarrollo fetal poco tienen que ver con las elevadas concentraciones de hormona de crecimiento de este período (tabla 1). Otra cuestión diferente y aún por resolver es, si a nivel tisular y concretamente a nivel del cartílago epifiseal, la hormona de crecimiento puede regular la expresión de ARNm para IGF-I y/o alguna de sus proteínas transportadoras. El aporte de nutrientes y el estado nutricional del feto parecen ser los mayores agentes reguladores de los IGFs y al menos de dos de sus proteínas de transporte IGFBP 1 e IGFBP 3. En efecto niveles bajos de IGF I, IGF II e IGFBP3 se han observado en la sangre de cordón de recién nacidos a termino con bajo peso al nacer y valores elevados de estas mismas hormonas en los recién nacidos a término con sobrepeso, en relación con los valores que presentan los recién nacidos a término con peso normal. Interesantemente, en estos mismos grupos de recién nacidos los niveles de insulina en sangre de cordón estaban disminuidos en aquellos que presentaban retraso de crecimiento intrauterino y eran elevados en los recién nacidos con sobrepeso. Una evolución inversa siguieron los valores de IGFBP1[77,80,81,107].

Todos estos datos indican la estrecha relación que existe entre aporte de nutrientes al feto, expresividad de IGFs, de IGFBPs, insulinemia y crecimiento fetal. Al mismo tiempo que señalan a la nutrición fetal como uno de los agentes más importantes en la regulación del crecimiento fetal. Durante el desarrollo fetal parece ser que la disponibilidad tisular de nutrientes, y particularmente de glucosa desempeñarían un papel en la regulación de la síntesis de IGF-I. Poco se conoce sobre los factores que regularían la síntesis de IGF II[73,75]. Sin embargo, los datos clínicos expuestos en la tabla 1 sugieren que los factores nutricionales posiblemente desempeñen el papel más importante en la expresión de los niveles tisulares de IGF I e IGF II, al asociarse sus concentraciones plasmáticas más elevadas, particularmente para el IGF-II, con las épocas del desarrollo fetal en las que el incremento ponderal es mayor.

Insulina

La insulina es considerada como una hormona clave en la regulación del crecimiento fetal. Regulación que realiza a través de sus efectos promotores del anabolismo tisular.

Estimula la síntesis proteica, la síntesis de glucógeno y regula la lipolisis durante el desarrollo fetal. Además durante el desarrollo embrionario estimula la síntesis de ADN, efecto que no es retenido durante el desarrollo fetal a concentraciones fisiológicas[116]. Numerosos datos clínicos avalan la importancia de la insulina en la regulación del crecimiento fetal, a diferencia de lo que ocurre con otras hormonas, como la hormona de crecimiento. Estos datos apoyan la idea de que el crecimiento fetal es regulado fundamentalmente por el aporte nutricional a unas células con gran capacidad de multiplicación y diferenciación, y que los mecanismos hormonales de regulación endocrina del crecimiento se instauran durante la vida extrauterina. Efectivamente, en situaciones de hipoinsulinemia crónica que comportan una mala utilización de los nutrientes aportados al feto, un retraso de crecimiento evidente se ha observado, tal como ocurre en la agenesia de páncreas, en el leprechaunismo y en los recién nacidos con diabetes neonatal transitoria. Lo contrario ocurre en las situaciones de hiperinsulinemia fetal crónica. Un exceso de crecimiento relacionado fundamentalmente con incremento del tejido adiposo se ha observado en hijos de madre diabética mal controlados y en el síndrome de Beckwith-Wiedemann. Los niveles de insulinemia y de IGFBP 1 en la sangre de cordón de recién nacidos con retraso de crecimiento intrauterino, con peso normal y con sobrepeso, ya comentados, añaden nuevos datos al papel relevante de la insulina en el crecimiento, así como a su regulación por el aporte de nutrientes al feto[107].

Esteroides gonadales

La síntesis de testosterona por el testículo fetal es fundamental para el desarrollo correcto de genitales internos y externos masculinos. El efecto de la testosterona sobre el crecimiento global del feto no se cree que sea importante. Sin embargo, es posible que ciertos grupos celulares, como el conducto de Wolf, el seno urogenital, el músculo y el cartílago epifiseal humano sean órganos diana para la acción androgénica durante el desarrollo fetal. Concretamente en un modelo in vitro de cultivo de condrocitos, nosotros hemos observado la metabolización de testosterona a dihidrotestosterona y la presencia de receptores y efectos biológicos para la dihidrotestosterona, efectos que tenían una intensidad diferente según el sexo fetal, es decir según el ambiente previo de exposición fetal a la testosterona. La significación de estos datos no es bien conocida, aunque sugieren que las células del cartílago epifiseal poseen los mecanismos necesarios y son capaces de responder a concentraciones de andrógenos circulantes en la sangre fetal[117,118].

El feto se encuentra así mismo expuesto a concentraciones de estradiol durante la gestación. El útero y glándulas mamarias fetales son capaces de responder al estradiol y posiblemente éste regule su crecimiento al ser órganos diana. Otra cuestión diferente es si el estradiol regula el crecimiento fetal global. Tal como ya comentamos (ver más arriba) los niveles de estradiol materno regulan el crecimiento fetal al regular el crecimiento y flujo plasmático uterino. Sin embargo poco se conoce sobre los efectos del estradiol fetal sobre los tejidos fetales. A nivel del cartílago de crecimiento, nosotros hemos observado en condrocitos fetales humanos cultivados un efecto inhibidor del estradiol sobre la síntesis de ADN junto a un efecto estimulador de parámetros relacionados con la mineralización de la matriz extracelular. Estos datos sugieren que el estradiol estimularía la mineralización del cartílago fundamentalmente, dato que está en concordancia con las observaciones clínicas relativas a los efectos de estradiol sobre el cartílago de crecimiento en la vida postnatal. Sin embargo, su significación en el contexto de la regulación del proceso de osificación endocondral durante el desarrollo fetal es desconocida, aunque parece ser claro que el cartílago epifiseal sería un órgano diana para la acción del estradiol durante el desarrollo prenatal al igual que ocurre durante el desarrollo postnatal.

Hormonas tiroideas

El feto es considerado autónomo desde el punto de vista de su función tiroidea a partir de la segunda mitad de la gestación. La falta de hormonas tiroideas no influencia la longitud del feto aunque sí y de una manera importante la mineralización del esqueleto óseo y el desarrollo del sistema nervioso central. En condrocitos fetales en cultivo, nosotros demostramos la presencia de receptores para la T3, así como efectos biológicos de esta hormona. Concentraciones plasmáticas fetales de T3 estimulan parámetros relacionados con la mineralización del cartílago y no tienen efectos sobre la síntesis de ADN. Estos datos experimentales se corresponden con las observaciones clínicas en el hipotiroidismo congénito[119].

Otros factores de crecimiento

El factor de crecimiento epidérmico (EGF) ya ha sido comentado en relación a su importancia en el desarrollo de la placenta. Igualmente parece desempeñar un papel importante en el desarrollo fetal. Muchos tejidos fetales lo sintetizan y expresan su receptor, habiéndose implicado en la diferenciación de estructuras epiteliales del feto. Se ha localizado en las glándulas del estómago, píloro, duodeno, en el epitelio traqueal, en los túbulos renales y en la hipófisis. Estimula la maduración pulmonar, promueve el desarrollo del paladar y además estimula la secreción de gonadotrofina coriónica y lactógeno placentario[120-122].

La familia de los factores de crecimiento transformadores beta (TGF-beta) constituyen un grupo de factores de crecimiento que tanto ellos como sus receptores son ampliamente expesados en todos los tejidos embrionarios y fetales. Se ha sugerido que estos factores junto con los retinoides, oncogenes y otros genes supresores constituirían un sistema de información utilizado por la célula para

regular su proliferación y diferenciación. Son factores que influencian el desarrollo de una amplia gama de tejidos como el músculo, cartílago, hueso, sistema inmunitario, ovario, testículos, intestino, suprarrenal, hígado, capilares sanguíneos, células de la glia, y neuronas[122-124]. El factor de crecimiento de los queratinocitos ha sido implicado en la maduración del tejido pulmonar y su expresión tisular es regulada por los glucocorticoides[125].

El factor de crecimiento fibroblástico (FGF) y sus receptores son expresados también por los tejidos fetales, siendo particularmente importantes en la diferenciación del cartílago y del hueso. Es interesante señalar que existen tres tipos de receptores y que mutaciones en cada uno de sus genes se han asociado con diversas malformaciones del esqueleto como craneosinostosis, acondroplasia y nanismo tanatofórico tipo I[126,127]. Otros factores de crecimiento como el plaquetario, el factor estimulador de granulocitos, el factor de crecimiento de los endotelios, el factor de crecimiento nervioso, son también expesados por los tejidos fetales y desempeñan sin duda un papel singular en la regulación de su crecimiento mediante mecanismos de acción autocrinos/paracrinos[122].

Leptina

El feto humano sintetiza leptina y varios trabajos han mostrado que está presente en el líquido amniótico y en el plasma de cordón de gestaciones a término, que la placenta expresa receptores y sintetiza leptina y que los valores de leptina fetal son independientes de los valores de leptina materna, considerándose a los tejidos fetales y a la placenta como órganos productores de leptina[128-134]. En un reciente estudio realizado por nuestro grupo valorando los niveles de leptina en el cordón de 126 recién nacidos de peso adecuado entre 26 y 42 semanas de edad gestacional, y en 256 niños y niñas de edades comprendidas entre 1-20 años de edad, pudimos observar que la leptina se encuentra presente ya en el cordón de edades gestacionales tan tempranas como la 26 semana, que sus valores se incrementa progresivamente con la edad gestacional y con el peso fetal, que existe un dimorfismo sexual siendo los valores de leptina superiores en las niñas que en los niños y que los valores de leptina al final de la gestación son tan altos como en el adulto, cayendo durante el primer mes de vida a valores del orden del 50 %, valores que permanecen estables hasta el inicio del desarrollo puberal, momento en el que se produce un incremento particularmente en las adolescentes[128].

El crecimiento del tejido adiposo fetal se realiza durante el tercer trimestre y una estrecha relación hemos observado entre éste y los niveles de leptina en el cordón fetal. Estos datos sugieren que la leptina del cordón podría reflejar la síntesis por el tejido adiposo fetal y estar directamente implicada en la regulación de su crecimiento, de forma similar ha como ha sido sugerido que puede ocurrir durante la infancia, adolescencia y vida adulta. Sin embargo, los altos valores de leptina alcanzados al final de la gestación, sugieren que o bien otros tejidos fetales diferentes del adiposo contribuyen al pool circulante de leptina, o que el tejido adiposo sintetiza leptina de una forma cuantitativamente mucho más importante que durante el desarrollo postnatal. Esta segunda posibilidad a su vez, podría indicar que existiría un cierto grado de resistencia periférica a la acción de la leptina durante el desarrollo fetal ligada a una inmadurez funcional de sus receptores en el sistema nervioso central, o que la actividad del adipocito fetal es mucho más intensa que durante la vida postnatal. Sean estas u otras las interpretaciones de este hecho, lo cierto es que la leptina es sintetizada durante el desarrollo fetal y que sus niveles circulantes guardan relación con el crecimiento fetal global, y con el crecimiento del tejido adiposo fetal. Otro hecho a señalar es que el dimorfismo sexual en los niveles circulantes de leptina que tan claramente se observan en la edad adulta, están ya presentes durante el desarrollo fetal. En fetos a término con retraso de crecimiento intrauterino los valores de leptina en el cordón están disminuidos siendo del orden del 50 % de los valores de los recién nacidos con crecimiento intrauterino normal[133,135].

MODELOS CLÍNICOS Y EXPERIMENTALES DEL CRECIMIENTO INTRAUTERINO

Existen diversas situaciones clínicas que cursan con exceso y retraso de crecimiento intrauterino; éstas junto a los modelos experimentales animales nos informan sobre la regulación del proceso global del crecimiento fetal, sin perjuicio de que éstos y/u otros factores intervengan en la regulación del crecimiento de un órgano o tejido en concreto. En la tabla 2 están resumidas estas situaciones. La expresión génica correcta de los factores de crecimiento IGF-I, IGF-II y la de sus receptores a nivel de los tejidos fetales son un factor fundamental. Una expresión alterada condiciona un retraso de crecimiento tal como han mostrado los experimentos de bloqueo de la expresión génica y la deleción del gen de IGF I en humanos. La carencia crónica de nutrientes fetales condiciona también un retraso de crecimiento, regulando posiblemente junto a otros factores la expresión génica de los factores de crecimiento tisulares. La carencia de hormona de crecimiento y de lactógeno placentario no influencian de una forma importante el crecimiento fetal al igual que tampoco lo hacen la carencia de otras hormonas como esteroides gonadales y hormonas tiroideas, aunque las primeras (andrógenos) son limitantes para la diferenciación sexual y las últimas son limitantes para la maduración funcional del sistema nervioso y del cartílago epifiseal. La carencia de insulina claramente condiciona un retraso de crecimiento fetal, posiblemente asociado a una mala utilización de nutrientes, lo contrario ocurre en las situaciones de hiperinsulinismo. El bloqueo de la expresión génica del substrato-1 del receptor de la insulina

TABLA 2. **Factores limitantes del crecimiento fetal. Expresión en modelos clínicos y experimentales**

Factor	Expresión	Modelo
1. Malnutrición fetal	Retraso de crecimiento	Humano
2. Déficit de insulina	Retraso de crecimiento	Humano
3. Exceso de insulina	Macrosomía (peso)	Humano
4. Expresión génica bloqueada IGF I, IGF II, IRS-1. Receptores IGF I; IGF II	Retraso de crecimiento	Ratón
5. Deleción gen IGF I	Retraso de crecimiento	Humano
6. Sobreexpresión de IGF II	Macrosomía	Humano
7. Déficit de GH y defectos receptor	Retraso de crecimiento poco importante	Humano
8. Mutaciones gen proteína Rad3	Retraso de crecimiento	Humano
9. Déficit de lactógeno placentario	Crecimiento normal	Humano
10. Déficit T3/T4	Crecimiento normal Retraso maduración ósea Retraso maduración SNC	Humano
11. Déficit de andrógenos	Crecimiento normal Dif. Sexual anómala	Humano
12. Cromosomopatías	Retraso de crecimiento	Humano
13. Displasias óseas	Retraso de crecimiento	Humano

(IRS-1) produce así mismo un retraso de crecimiento fetal y postnatal en el ratón. Este substrato es un substrato común del receptor de insulina y del receptor de IGF I[136]. Muy recientemente una mutación en el gen de la proteína Rad3 localizado en el cromosoma 3q22 ha sido asociada al Síndrome de Seckel que cursa con un gran retraso de crecimiento intrauterino[137]. Finalmente, en algunas cromosomopatías y displasias óseas también se observa retraso de crecimiento.

Estos datos indican que únicamente las situaciones clínicas o modelos animales en los que existen alteraciones cromosómicas, deficiencias en el aporte de nutrientes al feto, mala utilización de éstos como consecuencia de un hipoinsulinismo, o una deficiente expresión génica de factores tisulares de crecimiento (IGF-I, IGF-II entre otros), se acompañan de un grado mayor o menor de retraso de crecimiento intrauterino. La carencia de otros factores hormonales presentes en la sangre fetal no es un factor limitante para el crecimiento global del feto, aunque sí puede serlo para el de ciertos órganos y tejidos fetales, tal como muestran las malformaciones asociadas a deleciones del receptor del factor de crecimiento fibroblástico y de algunos factores de transcripción.

Retraso de crecimiento intrauterino

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. Desde un punto de vista practico, 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 postnatal). En los primeros 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[1,2,37].

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 postnatal normal durante la infancia, adolescencia y vida adulta. El retraso de crecimiento intrauterino puede asociarse con retraso de crecimiento postnatal y con cambios metabólicos y en la composición corporal que pueden estar en el origen del síndrome metabólico en el adulto[37,50,138-144].

Retraso de crecimiento postnatal. Tratamiento con GH

Aproximadamente entre un 85%-90% de todos los recién nacidos con retraso de crecimiento intrauterino recuperan un peso y una longitud normal durante los dos-tres

primeros 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 disminuída[2,37]. Diversos estudio[140-144], entre ellos un estudio multicéntrico realizado en nuestro país, analizando el crecimiento espontáneo de este grupo, han permitido afirmar que la talla adulta alcanzada en esta población es inferior a –2 DS de los valores de la población normal. En efecto en nuestro estudio que incluyó a 277 varones y 276 mujeres, la talla adulta alcanzada fue 160,8 +/–2,8 cm en los varones y 146,6 +/–2,5 cm en las mujeres.

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 postnatal, 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 estimulo para valorar la secreción de hormona de crecimiento. En un 26% el valor máximo de secreción de GH fue inferior a 10 ng/ml[142]. Estos datos coinciden también con los de otras bases de datos más numerosas como el estudio KIGS, donde sobre un total de 1769 pacientes con déficit aislado e idiopático de GH, en 244 (14%) se observo al nacer un retraso de crecimiento intrauterino[145].

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 peso/día, se observa una respuesta positiva y similar a la de otros déficit idiopáticos de GH durante el tratamiento.

Sin embargo, el mayor porcentaje de niños nacidos con retraso de crecimiento intrauterino presentan unos valores de GH normales o incluso exagerados tras los estímulos de su secreción. Alteraciones del estado nutricional, de la función renal, de la función gastrointestinal, u otros problemas endocrino metabólicos, 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.

Los modelos animales de bloqueo de la expresión génica de IGFs y de sus receptores ha puesto claramente de manifiesto sus implicaciones en el crecimiento fetal[96,97]. A partir de estos datos se están evaluado en clínica humana si mutaciones génicas con pérdida de función en el sistema GH-IFGs y/o en sus receptores podrían explicar algunos casos de retraso de crecimiento intrauterino. En este sentido se ha descrito que los pacientes con mutaciones en el gen del receptor de GH y con deficiencia congénita de GH presentan menor longitud al nacer[89-92,109]. Un hecho similar ha sido observado por nosotros en algunos casos de mutaciones del gen GH1. Algo similar ocurre para los IGFs, la deleción del gen IGF1 presenta retraso de crecimiento intrauterino[112,113] y ciertos polimorfismos de este gen también han sido asociados con retraso de crecimiento intrauterino[114]. Más recientemente ciertos síndromes malformativos con retraso de crecimiento intrauterino y microcefalia han sido asociados a anomalías génicas. El Síndrome de Silver Russell con hipofunción del gen del receptor de IGF 1[110] y el Síndrome de Seckel con mutaciones un gen situado en el cromosoma 3q22.1-q24 codificador de la proteína Rad3[137]. De forma similar un disminución en la capacidad de unión del IGF 1 a su receptor ha sido evidenciada en pacientes con retraso de crecimiento intrauterino[146].

Los trabajos del grupo de Job fueron pioneros en el uso de la GH para tratar el retraso de crecimiento postnatal que presentaban algunos de estos niños nacidos con retraso de crecimiento intrauterino y sentaron las bases de otros trabajos posteriores[147]. 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 incremento 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[37,147-150]. En general, dosis de GH de 33 μg/Kg/día mantenidas durante seis años permiten una ganancia de 2,0 DS de talla. Dosis superiores del orden de 66 μg/kg/día permiten la misma ganancia a los tres años de tratamiento y una ganancia de 2,7 DS a los seis años de tratamiento. La discontinuación del tratamiento conlleva una pérdida aproximada de 0,2 DS por año. La edad ósea avanza un promedio de siete años en los seis años de tratamiento. Estos datos sugieren que para ganar 2 DS de talla en un período de seis años podríamos elegir dos vías. La primera consistiría en administrar 66 μg/kg/día durante cuatro

años (ganancia estimada 2,3 DS), seguidos de dos años más de discontinuación del tratamiento (pérdida estimada 0,4 DS). La segunda consistiría en administrar 33 μg/kg/día de forma continua durante seis 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 si se ha observado cierto grado de hiperinsulinismo reversible tras discontinuar la terapia[147-151].

Síndrome metabólico

El síndrome metabólico implica alteraciones funcionales múltiples y debuta clínicamente en la edad adulta, aunque puede originarse en la infancia y adolescencia. Los pacientes con retraso de crecimiento intrauterino han sido señalados como una población de riesgo para desarrollarlo en la edad adulta[37,50,138-144]. Los posibles factores implicados en esta asociación son motivo de investigación.

En este sentido se ha observado que en la edad adulta la disfunción del eje GH-IGFs es responsable de algunas alteraciones metabólicas que también están presentes en el síndrome metabólico. Tal como comentamos más arriba en los pacientes con retraso de crecimiento intrauterino anomalías del eje GH-IGF1 están ya presentes desde la infancia y adolescencia[152]. La relación causa efecto es objeto de discusión[111].

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 etiopatogenia[1-5]. Nosotros, de igual forma que otros grupos de trabajo hemos identificado cierto grado de resistencia a la acción de la insulina en la infancia y en la adolescencia. Recientemente alteraciones en la expresión en tejido muscular del gen del factor de transcripción "coactivador 1 del receptor gamma proliferador de perixosomas" han sido comunicadas en modelos animales de retraso de crecimiento intrauterino[153]. Este factor de transcripción es clave para la expresión de un gran número de genes de enzimas implicados en el metabolismo lipídico y en la actividad carnitina palmito transferasa. Más recientemente una reducción en la actividad 11beta-hidroxiesteroide deshidrogenasa 2 placentaria que transforma el cortisol en cortisona ha sido descrita en embarazos con retraso de crecimiento intrauterino y se ha implicado como responsable de insuficiencia suprarrenal neonatal. Las repercusiones de este hecho en el desarrollo posterior de síndrome metabólico son objeto de evaluación[154]. Recientemente la posibilidad de que la intolerancia a la glucosa y alteraciones en la secreción de GH puedan ser expresiones fenotípicas un genotipo compartido asociado al cluster del gen de GH, ha sido también sugerida[155].

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 efecto 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 postnatal de talla alcanzan una talla adulta inferior a –2 DS 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 déficits idiopáticos de GH. Existe un segundo grupo con secreción normal o elevada de GH. En estos pacientes la 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.

El estudio de los mecanismos etiopatogénicos que conducen al desarrollo del síndrome metabólico en pacientes con retraso de crecimiento intrauterino es objeto de interés. Anomalías en factores de transcripciópn reguladores del metabolismo de lípidos e hidratos de carbono han sido observados. Así mismo la posibilidad de un genotipo asociado al cluster del gen GH1, compartido entre trastornos de secreción de GH y el síndrome metabólico ha sido sugerida.

BIBLIOGRAFÍA

1. Carrascosa A, Ballabriga A. Crecimiento intrauterino. En Argente J, Carrascosa A, Gracía R, Rodríguez-Hierro F, editores. Tratado de Endocrinología Pediátrica y de la Adolescencia. Segunda Edición, Ed. Doyma, Barcelona 2000; pág. 131-153.

2. Ballabriga A, Carrascosa A. Nutrición fetal: retraso de crecimiento intrauterino. En: Ballabriga A, Carrascosa A, editores. Nutrición en la infancia y adolescencia. Segunda Edición. Ed. Ergón, Madrid 2001; pág. 1-481.

3. Mark M, Rijli FM, Chambon P. Homeobox genes in embryogenesis and pathogenesis. Pediatr Res 1997;42:421-9.

4. Vidal-Puig, AJ. Nuevos aspectos moleculares de la obesidad. An Es Pediatr 1998;111:29-35.

5. Rodan GA, Harada S. The missing bone. Cell 1997;89:677-80.

6. Zhao QI, Eberspaecher H, Lefebvre V, Crombrugghe B. Parallel expression of Sox9 and Col2a1 in cells undergoing chondrogenesis. Dev Dyn 1997;209:377-86.

7. Rhodes SJ, DiMattia GE, Rosenfeld MG. Transcriptitional mechanism in anterior pituitary cell differentiation. Curr Opi Genet Dev 1994;4:709-17.

8. Baker J, Liu JP, Robertson EJ, Efstratiadis A. Role of insulin like growth factors in embryonic and postnatal growth. Cell 1993;75:73-82.

9. Kaye PL, Bell KL, Beebe LF, Dunglison GF, Gardner HG, Harvey MB. Insulin and the insulin-like growth factors (IGFs) in preimplantation development. Reprod Fertil Dev 1992;4:373-86.

10. LeRoith D, Werner H, Beitner-Johnson D, Roberts CT Jr. Molecular and cellular aspects of the insulin-like growth factor I receptor. Endocr Rev 1995;16:143-63.

11. Swain A, Narvaez V, Burgoyne P, Camerino G, Bovell-Badge R. Dax 1 antagonizes Sry action in mammalian sex determination. Nature 1998;391:761-7.

12. Schott JJ, Benson DW, Basson CT, et all. Congenital heart disease caused by mutations in the transcription factor NKX2-5. Science 1998;281:108-11.

13. Ryan AK, Blumberg B, Rodróguez-Esteban C, et all. Pitx2 determines left-right asymmetry of internal organs in vertebrates. Nature 1998;394:545-51.

14. Robinson JS, Hartwich KM, Walker SK, Erwich JJHM, Owens JA. Early influences on embryonic and placental growth. Acta Paediatr 1997;423:159-63.

15. Walker S, Hartwich K, Seamark RF. The production of unusually large offspring following embryo manipulation concepts and challenges. Theriogenology 1996;45:111-20.

16. Kleeman DO, Walker SK, Seamark RF. Enhanced fetal growth in sheep administered progesterone during the first three days or pregnancy. J Reprod Fertil1994;102:411-7.

17. Walker SK, Heard TM, Bee CA, Frensham AB, Warnes DM, Seamark RF. Culture of farm embryos. In: Lauria A. Gandolfi F, editors. Embryonic development in animal production. London: Portland Press. 1992:77-92.

18. Wennerholm UB, Albertsson-Wikland K, Bergh Ch. et all. Postnatal growth and health in children born after cryopreservation as embryos. Lancet 1998;351:1085-90.

19. Reisman LE. Chromosomal abnormalities and intrauterine growth retardation. Pediatr Clin North Am 1997;17:101-10.

20. Cross JC, Werb Z, Fisher SJ. Implantation and the placenta: key pieces of the developmental puzzle. Science 1994;266:1508-18.

21. Howe DT. Maternal factors, fetal size and placental ratio at 18 weeks: their relationship to final size. In: Ward RHT, Smith SK. Donnai D. Editors. Early fetal growth and development. London: RCOG Press. 1994;345-54.

22. Godfrey K, Robinson S, Barker DJP, Osmond C, Cox V. Maternal nutrition in early and late pregnancy in relation to placental and fetal growth. BMJ 1996;312:410-4.

23. Lubchenco LO, Hansaman C, Dressler M, Boyd E. Intrauterine growth as estimated from live born birth-weight data of 24 to 42 weeks of gestation. Pediatrics 1963;32:793-800.

24. Usher RH, McLean FH. Intrauterine growth of liveborn Caucasian infants at sea level: standars obtained from measurements in 7 dimensions of infants born between 25 and 44 weeks after gestation. J Pediatr 1969;74:901-10.

25. Brenner WE, Edelman DA, Hendricks CH. A standard of fetal growth for the United States of America. Am J Obstet Gynecol 1976;126:555-64.

26. Largo RH, Wailli R, Duc G, Fanconi A, Prader A. Evaluation of perinatal growth. Helv Pedaitr Acta 1980;35:419-36.

27. Gairdner D, Pearson J. A growth chart for premature and other infants. Arch Dis Child 1971;46:783-7.

28. Malvehy J, Fontán F, Iglesias J, et al. Relación entre el peso de nacimiento y la edad de gestación en una población de recién nacidos del Hospital Maternal Valle de Hebrón. An Esp Pediatr 1988;28:497-502.

29. Niklasson A, Ericson A, Fryer JG, Karlberg J, Lawrence C, Karlberg P. An update of the swedish reference standars for weight, lenght and head circunference at birth for given gestational age. Acta Paediatr Scand 1991;80:756-62.

29. Ballabriga A, Carrascosa A. Retraso de crecimiento intrauterino. En: Nutrición en la infancia y adolescencia. Ballabriga A, Carrascosa A (editores). Ergon. Madrid. 1998;1-32.

30. Ferrandez A, Rueda C, Labena C, Ouga B. Estándares longitudinales normales del crecimiento, edad ósea y maduración intelectual de los niños aragoneses. Diputación General de Aragón. Zaragoza 1998.

31. Marsal K, Persson PH, Larsen T, Lilja H, Selbing A, Sultan B. Intrauterine growth curves based on ultrasonically estimated foetal weights. Acta Paediatr 1996; 85:843-848.

32. Riazuelo Fantova G. Crecimiento fetal: técnicas de diagnóstico por imagen. Endocrinologia 1995;42:6-11.

33. Carrera JM. Torrents M, Muñoz A, et al. Biometría fetal ecográfica. En: Crecimiento fetal normal y patológico. Carrera JM, (editor). Masson. Barcelona 1997;123-88.

34. Laurin J, Marsal K, Persson PH, Lingman G. Ultrasound measurement of fetal blodd flow in predicting fetal outcome. Br J Obstet Gynecol 1987;94:949-8.

35. Almström H, Axelsson O, Cnattingius S, et al. Comparison of umbilical-artery velocimetry and cardio-tocography for surveillance of small-for-gestational-age fetuses. Lancet 1992; 340:936-40.

36. Gaziano EP, Knox H. Ferrera B, et al. Is it time to reassess the risk for the growth-retarded fetus with normal Doppler velocimetry of the umbilical artery? Am J Obstet Gynecol 1994;170:1734-43.

37. Job JC. Retraso del crecimiento e hipocrecimientos de comienzo prenatal. En Argente J, Carrascosa A, Gracía R, Rodríguez-Hierro F (editores). Tratado de Endocrinología Pediátrica y de la Adolescencia. Segunda Edición, Ed. Doyma, Barcelona 2000, pág. 155-75.

38. Harding JE, Johnston BM. Nutrition and fetal growth. Reprod Fertil Dev 1995;7:539-47.

39. Gluckman PD. Endocrine and nutritional regulation of prenatal growth. Acta Paediatr 1997;423:153-7.

40. Clarke S, Abraham S. Gene expression. Nutrient control of pretranscriptional and posttranscriptional events. FASEB J 1992;6: 3146-52.

41. Vaulont S, Kahn A. Transcriptional control of metabolic regulation genes by carbohydrates. FASEB J 1994;8:28-35.

42. Girard J, Hauguel-de MousonS, Chatelain F, et al. Regulation of gene expression by nutrients during the perinatal period. En: FC Battaglia (ed) Placental Function and Fetal Nutrition. Workshop Series Vol. 39, Lippincott-Raven, Philadelphia 1997; 103-21.

43. Reik W, Constancia M, Fowden A, et al. Regulation of suplí and demand for maternal nutrients in mammals by imprinted genes. J Physiol 2003;547:35-44.

44. FAO/WHO/UNU: Energy and protein requirements. WHO Tech Rep Ser n.º 724, WHO Geneva, 1985.

44b. Dayton DH, Filer LJ, Canosa C. Cellular changes in the placentas of undernourrished mothers in Guatemala. Ped Proc 1969;28:488-91.

45. Ballabriga A. Nutrición peri y neonatal. An Esp Pediatr 1988; 29:280-6.

46. Johansson M, Glazier JD, Sibley CP, Jansson T, Powell TL Activity and protein expression of the Na +/h* exchanger is reduced in syncytiotrophoblast microvillous plasma membranes isolated from preterm intrauterine growth restriction pregnancies. J Clin Endocrinol Metab 2002;87:5686-94.

47. Stein Z, Susser M. The Dutch famine 1944-1945 and the reproductive process II. Interrelations of caloric rations and six indices at birth. Pediatr Res 1975;9:76-83.

48. Kusin JA, Dardjati S, Houtkooper JM, Renqvist UH. Energy supplementation during pregnancy and postnatal growth. Lancet 1992;340:623-6.

49. Ballabriga A, Carrascosa A. Masa ósea y nutrición. En: Nutrición en la infancia y adolescencia. Ballabriga A. Carrascosa A (editores). Ergon. Madrid 1998;431-52.

50. Barker DJP. Intrauterine progamming of coronary heart disease and stroke. Acta Paediatr 1997;423:178-82.

51. Cresswell JL, Barker DJP, Osmond C, Egger P, Phillips DIW, Fraser RB. Fetal growth, length of gestation, and polycystic ovaries in adult life. Lancet, 1997;350:1131-5.

52. Iwamoto HS, Murray MA, Chernausek SD. Effects of acute hypoxemia on insulin-like growth factors and their binding proteins in fetal sheep. Am J Physiol 1992;263:E1151-E1156.

53. Casey ML, Mac Donald PC. Endocrine changes of pregnancy. En Williams Textbook of Endocrinology.W.B Saunders, Philadelphia 1998; 1259-1272.

54. Lacroix MC, Guibourdenche J, Frendo JL, Pidoux, Evain-Brion D. Placental growth hormones. Endocrine 2002;19:73-9.

55. Regnault TR, de Vrijer B, Anthony RV. The IGF-II-deficient placenta: aspects of its function. Trends Endocrinol Metab 2002; 13:410-2.

56. Walker WH, Fitzpatrick SL, Barrera-Saldana HA, Resendez Perel D, Saunders GF. The human placental lactogen gene. Structure, function, evolution and transcriptional regulation. Endocrinol Rev 1991;12:316-28.

57. Goffin V, Shiverick KT, Kelly PA, Martial JA. Sequence-function relationships within the expanding family of prolactin, growth hormone, placental lactogen, and related proteins in mammals. Endocr Rev 1996;17:385-410.

58. Handwerger S. The physiology of placental lactogen in human pregnancy. Endocrinol Rev 1991;12:329-36.

59. Hill DJ, Crace CJ, Milner DRG. Incorporation of 3H-thynmidine by isolated fetal mioblasts and fibroblasts in response to human placental lactogen (HPL): possible mediation of HPL action by release of immunorreactive SM-C. J Cell Physiol 1985;125:337-44.

60. Hill DJ, Freemark M, Strain AJ, Handwerger S, Milner RDG. Placental lactogen and growth hormone receptors in human fetal tissues: relationship to fetal plasma hPL concentrations and fetal growth. J Clin Endocrinol Metab 1988;66:1238-90.

61. DiRenzo GC, Aneshi MM, Volpe A. Deficiency of human palcental lactogen in an otherwise normal pregnancy. J Obstet Gynecol 1982;2:153-4.

62. Frankene F, Sicippo ML, Van Beumen J, Igout A, Hennen G. Identification of placental human growth hormone as the GH-V gene expression product. J Clin Endocrinol Metab 1988;66:1171-80.

63. Scippo ML, Frankene F, Hooghe-Peters EL, Igout A, Velkeniers B, Hennen G. Syncitotrophoblastic localization of the human growth hormone variant mRNA in the placenta. Mol Cell Endocrinol 1993;92:R/-R13.

64. Erikson L, Frankene F, Eden S, Hennen G, Van Schoultz B. Growth hormone 24-h serum profiles during pregnancy. Lack of pulsatility for the secretion of placental variant. Br J Obstet Gynecol 1989;96:949-53.

65. Baumann G, Davila N, Shaw MA, Ray J, Liebhaer SA, Cooke ME. Binding of human growth hormone (GH)-variant (placental GH) to GH-binding proteins in the human plasma. J Clin Endocrinol Metab 1991;73:1175-9.

66. Caufrez A, Frankene F, Englert Y et al. Placental growth hormone as a potential regulator of maternal IGF-I during human pregnancy. Am J Physiol 1990;258:E 1014-E 1019.

67. Frankene F, Alsat E, Scippo ML, Igout A, Henenn G, Evain-Brion D. Evidence for the expression of growth hormone receptors in human placenta. Biochem Biophys Res Commun 1992;182: 481-3.

68. Mirlesse V, Frankenne F, Alsat E, et al. Placental growth hormone levels in normal and pregnancies with intrauterine growth retardation. Pediatr Res 1993;34:439-42.

69. Chowen JA, Evain-Brion D, Pozo J, et al. Decreased expression of placental growth hormone in intrauterine growthretardation. Pediatr Res 1996;39:736-9.

70. Lonberg U, Damm P, Andersson AM, et al. Increase in maternal placental growth hormone during pregnancy and disappearance during parturition in normal and growth hormone-deficient pregnancies. Am J Obstet Gynecol 2003;188: 247-51.

71. Audí L. Anatomía, embriología y fisiología de la glándula suprarrenal. En Argente J, Carrascosa A, Gracía R, Rodríguez-Hierro F (editores). Tratado de Endocrinología Pediátrica y de la Adolescencia. Segunda Edición, Ed. Doyma, Barcelona 2000, pág. 969-993.

72. Fant M, Munro H, Moses AC. An autocrine/paracrine role for insulin-like growth factors in the regulation of human placental growth. J Clin Endocrinol Metab 1986;63:499-505.

73. Birnbacher R, Amann G, Breitschopf H, et al. Cellular localization of insulin-like growth factor II mRNA in the human fetus and in the placenta: detection with digoxigenin-labeled cRNA probe and immunocytochemistry. Pediatr Res 1998;43: 614-20.

74. Fondacci C, Alsat E, Gabriel R. Blot P, Nessmann C, Evain-Brion D. Alterations of human placental epidermal growth factor receptor in intrauterine growth retardation. J Clin Invest 1994; 93:1149-55.

75. Reece EA, Wiznitzer A, Le E, et al. The realation between human fetal growth and fetal blood levels of insulin-like growth factors I and II, their binding porteins and receptors. Obstet and Gynecol 1994;84:88-95.

76. Whitaker RC, Dietz WH. Role of the prenatal environment in the development of obesity. J Pediatr 1998;132:768-76.

77. Arosio M, Cortelazzi D, Persani L, et al. Circulating levels of growth hormone, insulin-like growth factor-I and prolactin in normal, growth retarded and anencephalic human fetuses. J Endocrinol Invest 1995;18:346-53.

78. Cornblath M, Parker ML, Reisner SH, Foebes AE, Daughaday WH. Secretion and metabolism of growth hormone in premature and full term infants. J Clin Endocrinol Metab 1965;25: 209-18.

79. Kaplan SL, Grumbach MM, Aubert ML. The ontogenesis of pituitary hormones and hypothalamic factors in the human fetus: maturation of central nervous system regulation of anterior pituitary function. Recent Prog Horm Res 1976;32:161-233.

80. LoHC, Tsao LY, Hsu WY, Chen HN, Yu WK, Chi CY. Relation of cord serum levels of growth hormone, insulin-like growth factors, leptin and interleukin-6 with birth weight, birth length, and head circumference in term and preterm neonates. Nutrition 2002;18:604-8.

81. Chanoie JP, Yeung LP, Wong AC, Birmingham CL. Immunoreactive ghrelin in human cord blood: relation to anthropometry, leptin, and growth hormone. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2002;35:282-6.

82. Ohlsson C, Lovsted K, Holmes PV, Nilsson A, Carlsson L, Tornell J. Embryonic stem cells express growth hormone receptors: regulation by retinoic acid. Endocrinology 1993;133: 2897-903.

83. Hill DJ, Riley SC, Bassett NS, Waters MJ. Localization of the growth hormone receptor, identified by immunocytochemistry in second trimester human fetal tissues and in placenta throughout gestation. J Clin Endocrinol Metab 1992;75: 646-50.

84. Massa G, Zegher F, Vanderschueure-Lodeweyckx. Serum growth hormone-binding protein in the human fetus and infant. Pediatr Res 1992;32:69-72.

85. Strain AJ, Hill DJ, Swenne I, Milner RDG. The regulation of DNA synthesis in human fetal hepatocytes by placental lactogen, growth hormone and insulin-like growth factor I/somatomedin-C. J Cell Physiol 1987;123:33-40.

86. Growth hormone action on proliferation and differentiation of cerebral cortical cells from fetal rat. Endocrinology 2003; 144:1086-97.

87. Swenne I. Glucose-stimulated DNA of the pancreatic islets during development of the fetal rat. Effects of nutrients, growth hormone and triiodothyronine. Diabetes 1985;34: 803-7.

88. Hoet JJ. Normal and abnormal foetal weight gain. En: Wolstenholme GE, O'Conner M, editores. Fetal autonomy. Churchil, London 1969; pág. 186-213.

89. Lovinger RD, Kaplan SL, Grumbach MM. Congenital hypopituitarism associated with neonatal hypoglucemia and microphallus: 4 cases secondary to hypothalamic hormone deficiency. J Ped 1975;87:1171-5.

90. Illig R, Prader A, Ferrández A, Zachmann M. Hereditary prenatal growth hormone deficiency with increased tendency to growth hormone antibody formation ("A type" isolated growth hormone deficiency). Acta Paediatr Scand 1971;60: 607.

91. Rosembloom Al, Guevara-Aguirre J, Rosenfeld RG. Laron syndrome/growth hormone receptor deficiency: Clinical aspects. Growth Matters 1993;14:5-8.

92. Gluckman PD, Gunn AJ, Wray A, et al. Congenital idiopathic growth hormone deficiency is associated with prenatal and early postnatal growth failure. J Pediatrics 1992;212:920-3.

93. Han VK, D'Ercole AJ, Lunk PK. Cellular localization of somatomedin (insulin-like growth factor) messenger RNA in the human fetus. Science 1987;236:193-7.

94. Han VK, Lund PK, Lee DC, D'Ercole AJ. Expression of somatomedin/insulin-like growth factor messenger ribonucleic acids in the human fetus: identification, characterization and tissue distribution: J Clin Endocrinol Metab 1988;66:422-42.

95. Brice Al, Cheetham JE, Bolton NV, Hill NCW, Schofield PN. Temporal changes in the expression of the insulin-like growth factor II gene associated with tissue maturation in the human fetus. Development 1989;106:543-54.

96. De Chiara TM, Efstratiadis A, Robertson EJ. A growth-deficiency phenotype in heterozygous mice carrying an insulin-like growth factor II gene disrupted by targeting. Nature 1990;345:78-80.

97. Powell-Baxtron L, Hollingshead P, Gillet N, Pitts.Meek S, Stewart TA. Gene knockout mice demostrate that IGF-I is esential for normal muscle development. Peiatr Res 1993;33:253-7.

98. Gluckman PD, Morel PCH, Ambler GR, et al. Elevating maternal insulin-like growth factor-I in mice and rats alters the pattern of fetal growth by removing maternal constrait. J Endocrinol 1992;134:R1-3.

99. Bondy CA, Werner H, Roberts CTJr, LeRoith D. Cellular pattern of insulin-like growth factor-I (IGF-I) and type I IGF receptor gene expression in early organogenesis: comparison with IGF-II gene expression. Mol Endocrinol 1990;4: 1386-98.

100. Sklar MM, Kiess W, Thomas CL, Nissley SP. Developmental expression of the tissue insulin-like growth factor II/mannose 6-phosphate receptor in the rat. Measurement by quantitative immunoblotting. J Biol Chem 1989;264:16733-8.

101. D'Ercole AJ, Wilson DF, Underwood LE. Changes in the circulating form of serum somatomedin-C during fetal life. J Clin Endocrinol Metab 1980;51:647-476.

102. Lasarre C, Hardouin S, Daffos F, Forestier F, Frankene F, Binoux M. serum insulin-like growth factors and insulin-like growth factor binding proteins in human fetus. Relationships with growth in normal subjects and subjects with intrauterine growth retardation. Pediatr Res 1991;29:219-25.

103. Carrascosa A, Audí L. Human studies on the biological actions of IGF-I. Evidence suggesting that human fetal and postnatal epiphyseal cartilage is a target tissue for IGF-I action. J Pediatr Endocrinol 1993;6:257-61.

104. Oliver MH, Harding JE, Breier BH, Evans PC, Gluckman PD. Glucose but not aminoacids regualtes plasma insulin-like growth factor (IGF) I concentrations in fetal sheep. Pedaitr Res 1993;34:62-5.

105. Nonoshita LD, Wathen NC, Dsupin BA, Chard T, Guiudice LC. Insulin-like growth factors (IGFs), IGF-binding proteins (IGFBPs) in embryonic cavities in early human pregnancy. J Clin Endocrinol Metab 1994;79:1249-55.

106. Adamson ED. Activities of growth factors in preimplantation embryos. J Cell Biochem 1993;53:280-7.

107. Giudice LC, Zegher F, Gargosky SE, Dsupin BA, et all. Insulin-like growth factors and their binding proteins in the term and preterm human fetus and neonate with normal and extremes of intrauterine growth. J Clin Endocrinol Metab 1995;80: 1548-55.

108. Gluckman PD. The endocrine regulation of fetal growth in late gestation: the role of insulin-like growth factors. J Clin Endocrinol Metab 1995;80:1047-50.

109. Guevara-Aguirre J. Insulin-like growth factor I and important intrauterine growth factor. N Engl J Med 1996; 335: 1389-1391.

110. Fukushima K, Komatsu H, Matsumoto H, et al. IGF-related proteins at birth in a case of antenatally diagnosed Silver-Russel syndrome. Pediatr Res 2002;51:323-7.

111. Holt RI. Fetal programming of the growth hormone-insuli-like growth axis. Trend Endocrinol Metab 2002;13:392-7.

112. Woods KA, Camacho-Hübner 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;335:1363-7.

113. Camacho-Hübner C, Woods KA, Clark AJL, Savage MO. Deficiencia primaria de IGF-I: diagnóstico y tratamiento. An Esp Pediatr 1998;111:26-8.

114. Arends N, Johnston L, Hokken-Kolega A, et al. Polymorphism in the IGF-I gene: clinical relevance ffor short children born small for gestational age (SGA). J Clin Endocrinol Metab 2002;87:2720.

115. Audí L, García-Ramírez M, Andaluz P, Torán N, Carrascosa A. El sistema IGFs-IGBPs como regulador local del cartílago de crecimiento humano. An Es Pediatr 1998;111:3-8.

116. Milner RD, Hill DJ. Fetal growth control. The role of insulin and related peptides Clin Endocrinol (Oxf) 1984;21:415-33.

117. Audí L, Carrascosa A, Ballabriga A. Androgen metabolism by human fetal epiphyseal cartilage and its chondrocytes in primary culture. J Clin Endocrinol Metab 1984;58:819-25.

118. Carrascosa A, Audí L, Ferrández MA, Ballabriga A. Biological effects of androgens and identification of specific dihidrotestosterone binding sites in cultured human fetal epiphyseal chondrocytes. J Clin Endocrinol Metab 1990;70:134-40.

119. Carrascosa A, Ferrández MA, Audí L, Ballabriga A. Thyroid hormone effects and identification of specific T3-binding sites in cultured human fetal epiphyseal chondrocytes. J Clin Endocrinol Metab 1992;75:140-4.

120. Fisher DA, Lakshmanan J. Metabolism and effects of epidermal growth fctor and related growth factors in mammals. Endocr Rev 1990;11:418-38.

121. Kasselberg AG, Orth DN, Gray ME, Stahlman MT. Immunocytochemical localization of human epidermal growth factor/urogastrone in several human tissues. J Histochem Cytochem 1985;33:315-22.

122. Fisher DA. Endocrinology of fetal development. En Williams Textbook of Endocrinology. W.B. Saunders. Philadelphia 1998;1273-302.

123. Miller Da, Pelton RW, Derynck R, Moses HL. Transforming growth factor-beta. A family of growth regulating peptides. Ann NY Acad Sci 1990;593:208-17.

124. Sporn MB, Roberts AB. Transforming growth factor-β. Recent progress and new challenges. J Cell Biol 1992;119:1017-21.

125. Oshika E, Liu S, Ung LP, et al. Glucocorticoid-induced effects on pattern formation and epithelial cell differentiation in early embryonic rat lungs. Pediatr Res 1998;43:305-14.

126. Moloney DM, Wall SA, Ashworth GJ, et al. Prevalence of Pro250Arg mutation of fibroblast growth factor receptor 3 in coronal craniosynostosis. Lancet 1997;349:1059-62.

127. Bruckner-Tuderman L, Vruckner P. Genetic diseases of the extracellular matrix: more than just connective tissue disorders. J Mol Med 1988;76:226-37.

128. Yeste D, Gómez L, Potau N, Gussinyé M, Carrascosa A. Leptina: implicaciones clínicas. An Esp Pediatr 1998;111:36-42.

129. Hassik SG, De Lancey E, Sheslow DV, et al. Placental leptin: an important new growth factor in intrauterine and neonatal development? Pediatrics 1997;100:41-5.

130. Mantzoros CS, Varvarigou A, Kaklamani V, Beratis NG, Flier JS. Effect of birth weight and maternal smoking on cord blood leptin concentrations of full-term and preterm newborns. J Clin Endocrinol Metab 1997,82:2856-61.

131. Schubring C, Kiess W, Englaaro P, et al. Levels of leptin in maternal serum, amniotic fluid and arterial and venous cord blood: relation to neonatal and placental weight. J Clin Endocrinol Metab 1977;82:1480-3.

132. Matsuda J, Yokota I, Lida M, et al. Serum leptin concentrations in cord blood:relationship to birth weight and gender. J Clin Endocrinol Metab 1997;82:1642-4.

133. Shekhawat PS, Garland SJ, Shivpuri Ch, et al. Neonatal cord blodd leptin: its realationship to birth weight, body mass index, maternal diabetes and steroids. Pediatr Res 1998;43:338-43.

134. Gómez L, Carrascosa A, Yeste D, et al. Leptin values in placental cord blood of human newborns with normal intrauterine growth after 30-42 weeks of gestation. Horm Res 1999;51:10-4.

135. Carrascosa A, Yeste D, Gómez L, Riqué S, Potau N. Concentrations of leptin in umbilical cord blood from normal full-term pregnancies and from full-term pregnancies after intrauterine growth retardation. Acta Paediat 1997;423(suppl):140.

136. Abe H, Yamada N, Kamata K, et al. Hipertension, hypertriglyceridemia, and impaired endothelium-dependent vascular relaxation in mice lacking insulin receptor substrate-1. J Clin Invest 1998;101:1784-8.

137. O'Driscoll M, Ruiz-Perez VL, Woods CG, Jeggo PA, Goodship JA. A spliceing mutation affecting expression of ataxia-telangiectasia and Rad3-related protein (ATR) results in Seckel syndrome. Nat Genet 2003;33:497-501.

138. 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;36:62-7.

139. Potau N, Gussinyé M, Sanchez-Ufarate C, Riqué S, Vicens-Calvet E, Carrascosa A. Hyperinsulinemia in pre-and postpubertal children born small for gestational age. Horm Res 2001 (aceptado para publicación).

140. Karlberg J, Albertsson-Wikland K, Baber FM, Low LCK, Yeung CT. Born small for gestational age: consequences for growth. Acta Paediatr 1996;suppl 417:8-13.

141. 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 1970,83:1070-4.

142. Carrascosa A (en representación del grupo colaborativo español del estuudio RCIU). Crecimiento postnatal en el retraso de crecimiento intrauterino (RCIU). Evolución hasta la talla adulta. Anales Esp Pediatr 2000;52:69 (abstract).

143. Lienhardt A, Carel JC, Preux PM, Coutant R, Chaussain JL. Amplitude of pubertal growth in short stature children with intrauterine growth retardation. Horm Res 2002;547:88-94.

144. Vicens-Calvet E, Espadero RM, Carrascosa A. Longitudinal study of pubertal growth spurt in children born small for getational age withjout postnatal catch-up growth. J Pediatr Endocr Met 2002;15:381-3.

145. KIGS date base.

146. Ducos B, Cabrol S, Houang M, Perin L, Holzenberg M, Le Boc Y. IGF type 1 receptor ligand binding characteristics are altered in a subgroup of children with intrauterine growth retardation. J Clin endocrinol Metab 2001;86:5516-24.

147. 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;36:354-9.

148. Vicens-Calvet E, Seijo G, Potau 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;112:601-5.

149. 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 randomised, double-blin, dose-response trial. J Clin Endocrinol Metab 1999;84: 3064-7.

150. 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;34:1558-61.

151. 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;87:148-53.

152. Cutfield WS, Hofman PL, Vickers M, et al. IGFs and binding proteins in short children with intrauterine growth retardation. J Clin Endocrinol Metab 2002;87:235-9.

153. Lane RH, Maclean NK, Daood MJ, et al. IUGR alters postnatal rat skeletal muscle peroxisome proliferator-activated receptor-(gamma) coactivator-1 gene expression in a fiber specific manner. Pediatr Res 2003;19:45-8.

154. Kajantie E, Dunkel L, Turpeinen U, et al. Placental 11 beta-hydrosyxteroid dehydrogenase-2 and fetal cortisol/cortisone shuttle in small preterm infants. J Clin Endocrinol Metab 2003;88:493-500.

155. Bottini E, Lucarelli A, Amante P, Saccucci P, Gloria-Bottini F. BGLIIA-BGLIIB haplotype of growth hormone cluster is associated with glucose intolerance in non-insulin-dependent diabetes mellitus and with growth hormone déficit in growth retardation.

Estudio del desarrollo psicomotor e intelectual de niños nacidos con crecimiento intrauterino retardado (CIR)

B. Puga[a], A. Ferrández Longás[b], R. García Romero[b], E. Mayayo[b] y J.I. Labarta[b]

[a]Centro Andrea Prader. [b]Hospital Infantil Universitario Miguel Servet. Zaragoza. España.

INTRODUCCIÓN

Son múltiples los estudios realizados en niños nacidos con CIR en relación a su crecimiento, desarrollo puberal y resistencia a la insulina como factor fundamental en el desarrollo posterior del llamado síndrome plurimetabólico o síndrome X. Sin embargo el antaño escaso interés por el desarrollo intelectual de estos niños ha ido aumentando en los últimos años[1-11].

El objetivo principal de este trabajo es analizar el impacto del CIR sobre el desarrollo psicomotor e intelectual a lo largo de la vida del niño. Otro objetivo es valorar el efecto de distintos factores como la recuperación o no del crecimiento ("catch-up") y las condiciones socioeconómicas de la familia.

MÉTODOS

Para evaluar el desarrollo psicomotor de los dos primeros años de vida aplicamos el test de Brunet-Lezine que obtiene un Cociente de Desarrollo Global (CD) por el estudio de 4 áreas, Control Postural, Coordinación Oculo-Motriz, Lenguaje y Sociabilidad. Consta de 10 items para cada nivel de edad[12]. Entre los 3 y los 6 años ambos incluidos, la escala McCarthy, que consta de 18 items agrupados en 6 escalas: Verbal, Perceptivo-Manipulativa, Numérica, Indice General Cognitivo resumen de los 3 anteriores, Numérica y Motricidad[13]; y de 7 años en adelante la escala de Wechsler para niños (WISC) que evalúa la inteligencia general a través de 10 pruebas: 5 de ellas valoran la inteligencia verbal y 5 la manipulativa. Se obtienen puntuaciones típicas ponderadas y cocientes intelectuales: Verbal, Manipulativo y Total[14]. Una niña de 16 años fue valorada con la escala Wechsler para adultos (WAIS)[15]. Los tests fueron siempre realizados por la misma investigadora que desconocía la evolución del crecimiento de cada caso, y fueron tomados como referencia los del Centro "Andrea Prader" de Estudio Longitudinal del Crecimiento y Desarrollo, obtenidos por esta misma psicóloga en 299 niños de ambos sexos, seguidos longitudinalmente desde el nacimiento hasta la edad adulta[16,17].

Un pequeño número de casos fueron estudiados con el test WISC-R[18] tomando en éstos como referencia los propios del test.

Los resultados se expresan en desviaciones estándar (SD-Score o Z-Score). A todas las familias se les aplicó también la encuesta de Graffar para conocer su nivel socio-económico[19].

CASUÍSTICA

Fueron estudiados 62 casos, entre 3 meses y 16 años de edad, 18 varones y 44 mujeres, la mayoría enviados desde la Policlínica de Endocrinología del Hospital Infantil Miguel Servet donde están siendo controlados por su crecimiento.

De ellos 33 fueron controlados longitudinalmente un año después (10 varones y 23 mujeres). De las 60 familias 39 pertenecen a la clase socio económica media-media, 9 a la media-baja, 8 a la media-alta, 2 a la alta y 2 a la baja. Esta distribución coincide muy bien con la de la muestra del estudio longitudinal del Centro Andrea Prader que se tomó como referencia[17].

RESULTADOS

Quedan reflejados en la tabla 1 y en las figuras 1 a 3.

La tabla 1 recoge todos los datos obtenidos con los diferentes tests por áreas en el punto basal todos los casos y basal con un control posterior en los seguidos evolutivamente. Además se analiza el posible impacto de la recuperación de la talla o "catch-up" (alcanzar el p3 de talla o superarlo a los 4 años de los estándares propios longitudinales del Centro Andrea Prader[16].

Las figuras 1 a 3 reflejan la distribución de todos los casos a lo largo de los años, tanto basal como evolutivamente.

El 19,3% del total son claramente deficientes presentando unos valores por debajo de 2 DS o más de la normalidad. Sólo un 3% del total de la muestra obtienen puntuaciones de 1 DS o más sobre la media. Del total un 36% presenta valores entre –1 DS y –2 DS, y el 42% se sitúa en-

TABLA 1.

Test de Brunet Lezine (SDS)	**CP**	**CO**	**L**	**S**	**Total**
Basal (n 8)	–2,1 ± 1,8	–1,1 ± 1,2	–1,1 ± 0,9	–1,3 ± 0,9	–1,8 ± 1,6
Longitudinal					
Basal (n 11)	–2,1 ± 6,1	–1,7 ± 2,5	–1,1 ± 1,4	–1,6 ± 2,5	–2,3 ± 4,4
1 Revisión	-1,5 ± 3	-0,6 ± 2,2	-0,4 ± 1,5	-0,6 ± 2,9	-1,8 ± 3,5
Basal (n 2)	-0,4 ± 1,4	-1,1 ± 1,1	-0,7 ± 0,1	-0,9 ± 0,1	-1,1 ± 1,2
1 Revisión	–1,2 ± 2,1	–0,6 ± 1,6	–0,4 ± 1,1	0,1 ± 1	–0,8 ± 0,1
2 Revisión	–0,4 ± 2,2	0,3 ± 1,1	–0,2 ± 0,1	0,7 ± 0,1	0,2 ± 0

Escalas de McCarthy (SDS)	**V**	**P-M**	**N**	**GC**	**Mem**	**Mot**
Basal (n 20)	–0,2 ± 0,8	–0,6 ± 1	–0,1 ± 0,9	–0,4 ± 0,8	0,1 ± 0,8	–1 ± 1,2
Longitudinal						
Basal (n 11)	0,2 ± 0,7	-0,6 ± 1,2	-0,2 ± 0,8	–0,2 ± 0,9	0,3 ± 0,8	-1,1 ± 0,9
1 año	0,2 ± 0,7	–0,7 ± 1,2	–0,1 ± 1,1	–0,3 ± 0,8	0,4 ± 0,6	–1 ± 1,5
"Catch-up"						
–(n 11)	–0,3 ± 0,9	–0,7 ± 0,9	–0,2 ± 1	–0,5 ± 0,8	–0,1 ± 0,9	–1,2 ± 1,4
+(n 9)	0 ± 0,7	–0,4 ± 1,2	0,2 ± 0,9	–0,2 ± 0,8	0,3 ± 0,8	–0,8 ± 0,8
p	ns	ns	ns	ns	ns	ns

Escala de WISC y WISC-R (SDS)	**CI verbal**	**CI manipulativo**	**CI total**
Basal (n 31)	–1 ± 1,4	–1,1 ± 1,3	–1,2 ± 1,4
Longitudinal			
Basal (n 13)	–1,2 ± 1,5	–1,3 ± 1,1	–1,4 ± 1,3
1 año	–1,5 ± 1,2	–1,5 ± 1,2	–1,7 ± 1,2
"Catch-up"			
–(n 17)	–1,4 ± 1,4	–1,2 ± 1,2	–1,5 ± 1,3
+(n 14)	–0,6 ± 1,4	–1 ± 1,3	–0,9 ± 1,4
p	ns	ns	ns

Resultados WAIS (SDS)	**CI verbal**	**CI manipulativo**	**CI total**
Basal (n 1)	–0,5	–1,4	–1,1
AL año	–1,1	–0,9	–1,2

Este paciente mostró "catch-up" +.

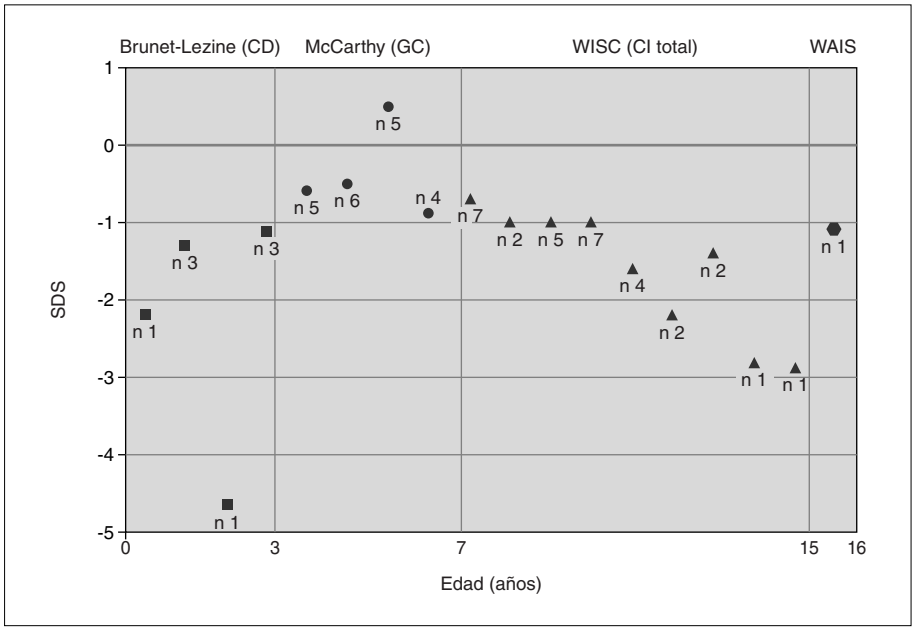


Figura 1. *CD/CI en DS, según test y edad (valores en el 1er control).*

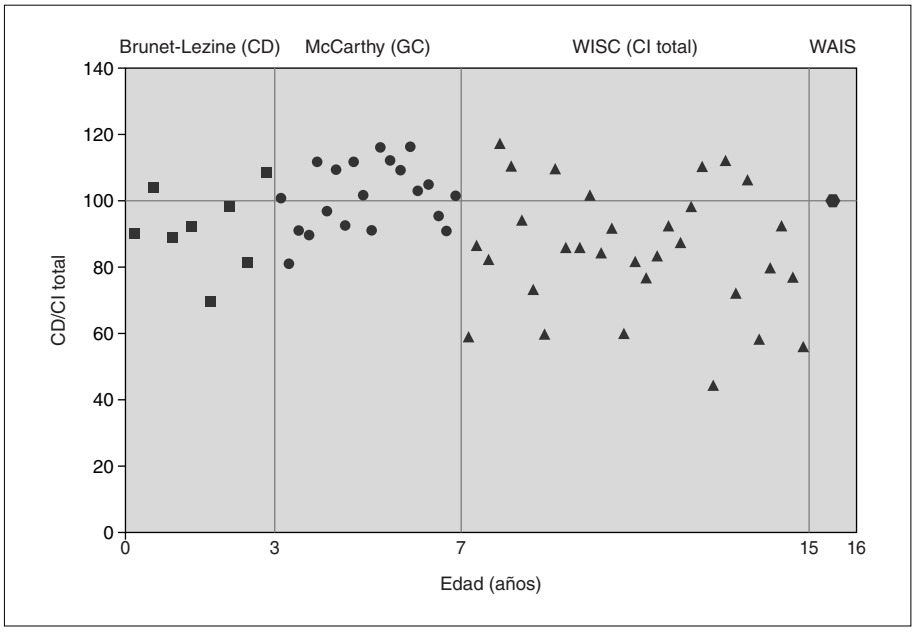


Figura 2. *Representación gráfica de todos los casos (valores en el 1er control).*

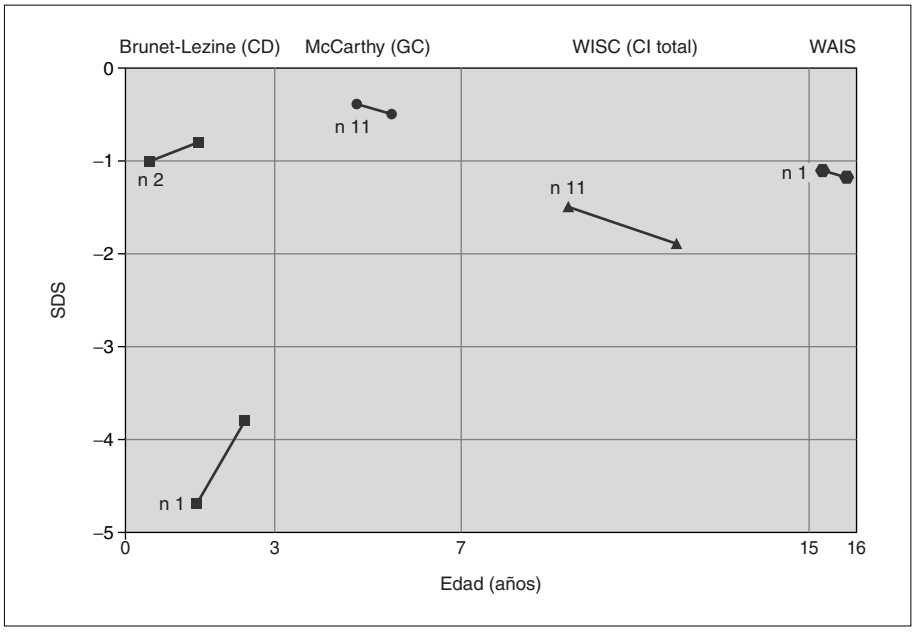


Figura 3. *CD/CI en DS: evolución según test y edad (basal y 1er control).*

tre –1 DS y + 1 DS. Entre los 3 y 24 meses de edad (Test de Brunet-Lezine) el 37,5%, y entre los 7 y 15 años el 29% de los pacientes muestran un claro retraso psicomotor en las primeras edades, e intelectual posteriormente.

En los primeros 6 años el área más afectada es la Motricidad. A partir de los 7 años se ven afectados tanto el CI Verbal como el CI Manipulativo, y dentro de la Escala Verbal de modo especial la Información y Aritmética. En la Escala Manipulativa la capacidad de orientación espacial (Rompecabezas) es la más baja. En general hemos observado como rasgo habitual en estos pacientes una cierta inquietud motora y atención dispersa.

Discusión

El estudio del cociente intelectual de 62 niños nacidos con CIR revela unos valores bajos a todas las edades. Los controlados longitudinalmente no muestran recuperación; el test de WISC muestra incluso un deterioro de los valores. Las diferencias entre los pacientes con un crecimiento recuperador de "catch-up" y los que no lo hicieron no son significativas para cualquiera de los tests a partir de los 4 años. A pesar de ello sí se observa una tendencia más satisfactoria en los de crecimiento recuperador ("catch-up") que habrá que confirmar prosiguiendo el estudio evolutivo y aumentando el número de casos.

Sin embargo en nuestra experiencia también los casos con "catch-up" son deficitarios, indicando una afectación general del CI a consecuencia del CIR. Una mejor evolución de los casos con "catch-up" + ha sido comunicada por algunos autores. De confirmarse, el crecimiento recuperador podría suponer un factor pronóstico del desarrollo intelectual si bien la relación entre éste y el crecimiento quedaría aún por aclarar[9]. Nosotros no hemos hallado tal relación.

La explicación del retraso intelectual en niños nacidos con CIR es todavía una incógnita. Se trata simplemente de un daño cerebral por el déficit de factores nutricionales incluido un insuficiente aporte de 02 a causa de la disfunción placentaria? O se trata de una consecuencia más de la llamada hipótesis de Barker?[20] Según este autor, el organismo fetal programaría su sistema metabólico para adaptarse a unas condiciones intrauterinas de supervivencia. Esta adaptación temporal no sería desprogramada en edades postnatales, interfiriendo negativamente en sus mecanismos de retrocontrol y en la puesta en marcha de los sistemas de recepción hormonal[21]. El denominado, por Barker et al, Síndrome X, relacionado con el peso al nacer[22], podría también afectar al desarrollo intelectual? El feto y especialmente algunos, pondrían en marcha un genotipo ahorrador para sobrevivir en las adversas condiciones intrauterinas. Podría esta reducción biológica al mínimo afectar también al desarrollo cerebral y por tanto a la función neuronal de modo permanente? En este sentido Strauss y cols. han demostrado un impacto negativo del CIR sobre la inteligencia y el desarrollo motor cuando va asociado a un pobre perímetro cefálico[23].

Una actuación precoz de estimulación neuro-sensorial y motora podría hacer reversible o detener esta programada evolución negativa?. Estos interrogantes podrían quizás ser contestados en el futuro pero hoy día sólo son hipótesis de estudio.

Analizando el impacto del nivel socioeconómico sobre el desarrollo intelectual hemos apreciado una correlación significativa en el test de McCarthy, para la Escala Numérica, en contra de los de clase socioeconómica más baja (r: –0,37, $p < 0,02$). En las Escalas de WISC la correlación es igualmente negativa para el CI Verbal (r: –0,37, $p < 0,04$), y dentro de éste para la prueba Aritmética (r: –0,43, $p < 0,01$), y la de Información tanto en el valor basal como tras 1 año ($p < 0,04$).

Conclusiones

El CIR se asocia en general a un retraso psicomotor en las primeras edades y del cociente intelectual posteriormente, independientemente de la existencia o no de un "catch-up".

Un 19,3% de toda la muestra presenta unos valores de 2 o más DS por debajo de la media de referencia. Sólo un 3% obtiene resultados de + 1 DS. Hasta los 6 años la Motricidad es el área más afectada; posteriormente la afectación es global. Como rasgo constante estos pacientes presentan una inquietud motora así como una atención dispersa independiente del resultado de los tests. El nivel socioeconómico de la familia juega un cierto papel especialmente en las clases más desfavorecidas.

El impacto que los diferentes factores etiológicos y la edad gestacional en la que actuaron, tienen sobre el desarrollo psico-intelectual está siendo objeto de otra investigación. Sin embargo, independientemente de este análisis, podemos deducir según nuestros resultados que el CIR en sí mismo representa una situación de riesgo a estos efectos. Por ello creemos necesario el estudio precoz y seguimiento de todos estos recién nacidos, por si fuera necesario poner en marcha las medidas de estimulación adecuadas para conseguir el mejor desarrollo evolutivo posible.

Bibliografía

1. Harvey D, Price J, Bunton J, Parkinson C, Campbell S. Abilities of children who were small-for-gestational-age babies. Pediatrics 1982;69:296-300.
2. Westwood M, Kramer M, Muñiz D, Lovett J, Gordon V. Growth and development of full-term noasphyxiated small-for-gestational-age newborns: Follow-up trough adolescence. Pediatrics 1983;71:376-81.
3. Calame A, Fawer CL, Claeys V, Arrazola L, Ducret S, Jaunin L. Neurodevelopmental outcome and school performance of very-low-birth-weight infants at 8 years of age. Eur J Pediatr 1986;145:461-6.
4. Tenovuo A, Kero P, Korvenranta H, Piekkala P, Sillanpaa M, Erkkola R. Developmental outcome of 519 small-for-gestational age children at the age of two years. Neuropediatrics 1988;19:41-5.
5. Pryor J, Silva PA, Brooke M. Growth, development and behaviour in adolescents born small-for-gestational-age. J Paediatr Child Health 1995;31:403-7.
6. Strupp BJ, Levitsky DA. Enduring cognitive effects of early malnutrition: a theoretical reappraisal. J Nutr 1995; 125: 2221-32S.
7. Goldenberg RL, DuBard MB, Cliver SP, Nelson KG, Blankson K, Ramey SL, et al. Pregnancy outcome and intelligence at age five years. Am J Obstet Gynecol 1996;175:1511-5.
8. Anderson H, Gotlieb S, Nelson K.: Home enviroment and cognitive abilities in infants born small-for-gestational-age. Acta Obstet Gynecol Scand 1997;76:82-6.
9. Markestad T, Vik T. Ahlsten G, Gebre-Medhin M, Skaerven, Jacobsen G et al. Small-for-gestational-age infants born at term: growth and development during the first year of life. Acta Obstet Gynecol Scand 1997;76:93-101.
10. Lundgren EM, Cnattingius S, Jonsson B, Tuvemo T. Intellectual and psychological performance in males born small for gestational age with and without "catch-up" growth. Pediatr Res 2001;50:91-6.
11. Strathearn L, Gray PH, O'Callaghan MJ, Wood DO. Childhood neglect and cognitive development in extremely low birth weight infants: A prospective study. Pediatrics 2001;108:142-51.
12. Brunet O, Lézine I. El desarrollo psicológico de la 1.ª infancia (2.ª ed). Pablo del Rio, editor. Madrid: 1980.
13. McCarthy D. Escalas McCarthy de aptitudes y psicomotricidad para niños. Madrid: TEA, 1977.
14. Wechsler D. Escala de Inteligencia de Wechsler para niños (5.ª ed). Madrid: TEA, 1982.

15. Wechsler D: Escala de Inteligencia de Wechsler para adultos (6.ª ed). Madrid: TEA, 1986.

16. Ferrández A. Estándares longitudinales normales del crecimiento, edad ósea y maduración intelectual de niños aragoneses controlados desde el nacimiento. D.G.A. ed. ISBN: 84-7753-052-1, 1988;1-96.

17. Puga B. Desarrollo psicomotor e intelectual de los niños aragoneses normales y de niños afectos de hipotiroidismo congénito y de fenilcetonuria. Estudio longitudinal desde los 3 meses de vida hasta los 14 años de edad. Tesis Doctoral, Universidad de Zaragoza 1999.

18. Wechsler D. Escala de Inteligencia para niños-revisada (1.ª ed). TEA ed. Madrid 1993.

19. Graffar M. Une méthode de classification sociale d'echantillons de population. Courier CIE, 1956;6:445-59.

20. Barker DJP. The fetal and infant origins of disease. Eur J Clin Invest 1995;25:457-63.

21. Goldberg GR, Prentice AM. Maternal and fetal determinants of adult diseases. Nutr Rev 1994;52:191-200.

22. Barker DJP, Hales CN, Fall CHD, et al. Type 2 (non-insuline dependent) diabetes mellitus, hipertensión and hyperlipidemia (síndrome X): relation to reduced fetal growth. Diabetología 1994;37:624-31.

23. Strauss RS, Dietz WH. Growth and development of term children born with low birth weight: Effects of genetic and envirnmental factors. J Pediatr 1998;133:67-72.

Líneas de investigación para el tratamiento curativo o definitivo de la diabetes mellitus

R. Gomis

Servicio de Endocrinología. Hospital Clínico Universitario. Barcelona.

INTRODUCCIÓN

En los últimos años aparecen con frecuencia en los medios de comunicación noticias referentes a avances en el diagnóstico, tratamiento y curación de la diabetes. Este tipo de información, de estar bien contrastada, puede ser de utilidad. Pero en ocasiones peca de un exceso de sensacionalismo y genera falsas esperanzas, en un principio, y desilusiones, a a, entre el colectivo afectado por la enfermedad diabética.

Por ello resulta de gran interés algunas de las expectativas que la información científica ha generado en los últimos años a propósito de posibles estratégicas en la prevención y tratamiento de la diabetes. En este artículo no pretendemos contrastar o valorar cada una de las opciones, sino de facilitar la comprensión de los avances obtenidos en el marco de la atención global de la enfermedad. Muchas veces son los propios enfermos los que nos piden que les aclaremos el alcance de algunas de las noticias recién aparecidas a propósito de nuevos logros en el tratamiento y control metabólico de la diabetes mellitus, y ello nos obliga a saberlas y a ser capaces de valorarlas en su punto justo. Sin generar falsos optimismos ni negar por sistema las expectativas de algo que pueda suponer un avance real en la atención al diabético.

LA PREVENCIÓN DE LA ENFERMEDAD

Distintos grupos de investigadores intentan obtener marcadores inmunes y moleculares que nos faciliten el diagnóstico precoz de la diabetes mellitus tipo 1 y tipo 2.

Por lo que respecta a la primera, sabemos que determinados anticuerpos como los GAD y los IA-2, son capaces de seleccionar a la población con alto riesgo de padecer esta enfermedad en los próximos años. El uso de estos marcadores de autoimmunidad junto con un determinado haplotipo genético incrementa de manera notable la selección de una población con riesgo elevado en contraer la enfermedad. Además está comprobado que, en animales de experimentación, la administración de pequeñas cantidades de GAD, o incluso de otras proteínas del islote, es capaz de evitar la diabetes mellitus. Más interesante aún, hay datos de laboratorio que demuestran como el tratamiento con determinadas citocinas es capaz de prevenir la evolución de la enfermedad.

En humanos no se ha hallado aún un tratamiento inmunomodulador que proteja de la aparición de la diabetes. Experiencias administrando insulina oral, insulina subcutánea y endovenosa han dado resultados negativos. Tampoco el tratamiento con immunomoduladores tales como la nicotinamida, sustancia que generó grandes esperanzas dada su excelencia tolerancia, ha demostrado ser eficaz.

El futuro de las investigaciones en este campo se centra, en primer lugar, en saber a ciencia cierta que población corre el riesgo de ser diabética en un futuro próximo y, en segundo lugar, encontrar un tratamiento específico que la proteja. No existen datos en humanos que sugieran que, en un corto plazo de tiempo, la diabetes mellitus tipo 1 pueda ser prevenida. Es probable que hasta que no logremos conocer los mecanismos moleculares que participan en el proceso de destrucción de la enfermedad, los avances que se logren sean muy limitados. Existen algunos datos positivos en trabajos orientados a la selección de clones autoreactivos así como en el proceso de immunomodulación de citocinas.

En cuanto a la diabetes mellitus tipo 2, la mayoría de los esfuerzos se orientan a identificar el gen o las genes susceptibles de presentar un defecto que comprometa la secreción de insulina de la célula pancreática, o la utilización de la insulina por los tejidos periféricos. El descubrimiento de los genes responsable de la forma MODY de diabetes plantea ya posibilidad de un tratamiento etiopatogénico. Es probable, que tras haber secuenciado el genoma humano, y tras el desarrollo de las técnicas de genómica y proteómica, podamos llegar a conocer los genes responsables de la diabetes mellitus tipo 2. La identificación de las dianas terapéuticas es un avance en el tratamiento de una enfermedad pero no garantiza su curación inmediata.

No obstante los ensayos que han utilizado el ejercicio y el cambio del estilo de vida como medida para favorecer el retraso de la aparición de la enfermedad se han demostrado altamente eficientes. De gran interes tambien son los ensayos de prevención con metformina (DPP) y con acar-

TABLA 1. **Productos celulares para trasplante**

Islotes humanos modificados
Islotes de cerdo modificados
Células beta aisladas
Células pluripotenciales
Células transfectadas

TABLA 2. **Medidas para evitar el rechazo de la células**

Encapsular las células
Cultivar e inmunomodular las células
Criopreservar las células
Modificar las células mediante terapia génica
Inmunomodulación del receptor

bosa (STOP NIDDM) que han demostrado también un efecto beneficioso en la prevención de la enfermedad y en el STOP-NIDDM la prevención del riesgo cardiovascular.

El trasplante celular

A pesar de que la estrategia parece una de las más adecuadas, no ha sido hasta este último año cuando se han comunicado resultados postivos con obtención de la normoglicemia, mediante el trasplante de islotes, en una cohorte de pacientes afectos de diabetes mellitus tipo 1. Estos resultados, muy esperanzadores, necesitan aún confirmación.

Aún cuando el trasplante celular llegara lograr revertir la diabetes se presentarían, aún, dos grandes retos. De una parte la obtención de material biológico, para el tratamiento de una población amplia de diabéticos tipo 1 y de la otra evitar tanto el rechazo como la inducción del proceso de agresión contra la célula β que está en la base de la enfermedad (tabla 1).

No hay suficientes donantes para universalizar este tipo de tratamiento. Urge, pues, encontrar productos celulares, secretores de insulina que sean bien tolerados por el receptor diabético). En esta línea de investigación han sido comunicados resultados experimentales de gran interés mediante el trasplante de células pluripotenciales, las llamada también células madre. La posibilidad que mediante procedimientos similares a los usados en ratones se consiguiera la obtención de células β a partir de células embrionarias ha generado una gran expectación e, incluso, un debate público. Este tema debería mantenerse en los estrictos límites científicos. Ni el uso de células pluripotenciales puede facilitar la curación de la diabetes mellitus tipo 1, de manera inmediata, ni tampoco se deberían comprometer las investigaciones en un campo tan productivo llevados por ideas obscurantistas que no tienen nada que ver con la realidad científica.

Por otra parte, debemos encontrar formas de proteger estos trasplantes del rechazo alogénico, y también de la propia memoria autoimmune del paciente diabético. La encapsulación, la inmunomodulación, la reconstrucción génica son posibles caminos de futuro. El tratamiento por trasplante celular de determinados pacientes afectos de diabetes mellitus tipo 1, parece cercano (tabla 2).

Otras estrategias terapéuticas de interés son la inducción de neogénesis a partir de células ductales y la inducción de la replicación de las células β remanentes. Ambas estrategias combinadas con mediadores que modifiquen el proceso de muerte programada o apotosis pueden favorecer el mantenimiento de una población β celular activa, resistente al ataque immune y capaz de mantener el status de normoglicemia. Existen fármacos experimentales que reúnen estas propiedades y que de poderse aplicar en humanos podrían ser de gran eficacia.

Análogos de insulina

El objetivo final de curar la diabetes está considerado aún como algo muy lejano para muchos grupos de investigación diabetológica. Éstos consideran que ante todo deben lograrse otro tipo de avances que faciliten la vida del diabético y que consigan perfeccionar los útiles de los que disponemos para controlar la enfermedad.

Entre estos productos y por lo que respecta a ambas formas de diabetes –tipo 1 y tipo 2– parece que el objetivo de obtener análogos de insulina capaces de dar un perfil insulínico cada vez más parecido al fisiológico constituye una de las perspectivas de futuro más claras de las que ha desarrollado la industria de los medicamentos en los últimos años. La posibilidad de que en un futuro próximo algunos análogos puedan ser administrados por vía nasal u oral aumenta estas perspectivas.

Existen otros fármacos que pueden llegar a ser útiles. Un grupo amplio lo forman aquellos agentes orales capaces de mimetizar la insulina sin provocar hipoglucemia. Los hay, derivados de quinolonas, de leucinas, de inositoles, entre otros. También, insulinamplificadores como los derivados de vanadato. Otros, derivados de hormonas, como el GLP-1. La serie es amplia.

Hay otras estrategias de interés que merecen ser relatadas. Substancias que inducen regeneración de los islotes pancreáticos dañados en la diabetes mellitus tipo 1, como los análogos de IPF-1 o los derivados del tungstato.

La propuesta de sustancias es amplia. Las hay que inhibirían la evolución de las complicaciones, a través de su efecto sobre los productos de glicación. No hay ningún instituto de investigación competitivo ni ninguna industria farmacéutica multinacional que no contemple la búsqueda de nuevos tratamientos para la prevención de la diabetes o sus complicaciones, y para la curación de la enfermedad. Estamos en un camino sin retorno. La investigación en diabetes es una prioridad, por la prevalencia de la enfermedad, por su gravedad y porque tenemos bases suficientes para lograr su curación.

Genetics of growth retardation

John A. Phillips III

Department of Genetics. Vanderbilt University School of Medicine. Nashville. Tennessee. EE.UU.

ABSTRACT

Genetic disorders of growth are numerous and include defects of the Central Nervous System, hypothalamus, pituitary, thyroid, skeleton and other glands, tissues or organs. These disorders are caused by genetic variations that interrupt different points of the hypothalamic-pituitary axis and other synthetic pathways that are required for growth. The resulting growth disorders can be classified by their *1)* etiology (Mendelian, mode of inheritance or chromosomal basis), *2)* phenotype (isolated or multiple hormone deficiencies), *3)* genetic variations of different loci or alleles involved and/or *4)* the associated biochemical findings. The growth disorders selected for inclusion are examples and are, by no means a comprehensive list of all known genetic diseases that have some effect on growth. Information on each disorder is summarized and for most, more detailed information can be obtained through the electronic database Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM) which is available at http://www.ncbi.nlm.nih.gov/Omim.

Key words: Genetic, growth hormone (GH), isolated GH deficiency (IGHD), combined pituitary hormone deficiency (CPHD), chromosome disorders and endocrinopathies.

INTRODUCTION

Many metabolic pathways affect growth and changes in any gene in any of the component pathways can lead to different phenotypes due to decreased but in some cases to over expression of the perturbed gene. Selected disorders will be reviewed along with their molecular basis. Information on these disorders is found in Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM) which is available at http://www.ncbi.nlm.nih.gov/Omim[1]. OMIM entry numbers corresponding to disorders in this chapter are given in the text and in table 1.

GROWTH HORMONE PATHWAY

The growth hormone (GH) pathway is comprised of a series of interdependent genes whose products are required for normal growth (see fig. 1). The GH pathway genes include ligands (GH, insulin like growth factor 1 (IGF1), transcription factors (Prophet of PIT1 or PROP1 and PIT1), agonists (GH releasing hormone or GHRH), antagonists (somatostatin or GH1F) and receptors (GH releasing hormone receptor or GHRHR and the GH receptor or GHR). These genes are expressed in different organs and tissues including the hypothalamus, pituitary, liver and bone (see fig. 1). The effective and regulated expression of the GH pathway is essential for growth in stature as well as homeostasis of carbohydrate, protein and fat metabolism. Figure 1 shows the GH pathway including its' interdependent genes that are required to produce transcription factors, ligands such as GH, receptors such as GHR and other gene products needed for normal growth. Known gene defects in the GH pathway that cause disease including the following: *1)* CPHD - HESX1, LHX3, PROP1 and PIT1; *2)* IGHD - GH1 and GHRHR and *3)* GH Resistance - GHR and IGF1.

Isolated growth hormone deficiency (IGHD)

Estimates of the frequency of GH deficiency (GHD) range from 1/4,000 to 1/10,000 in various studies. Causes of GHD include central nervous system insults or defects such as cerebral edema, chromosome anomalies, histiocytosis, infections, radiation, septo-optic dysplasia, and trauma or tumors that affect the hypothalamus or pituitary. While most GHD cases are the only member of their family, estimates of the proportion of cases that have an affected parent, sib or child range from 3 to 30% in different studies. This familial clustering suggests that having a close affected relative conveys substantial relative risk and that a significant proportion of GHD cases may have a genetic basis[2-3]. Our current understanding of the genetic contributions to a series of familial defects in the GH pathway will be discussed in the following sections.

Clinical features

An intact GH pathway is needed throughout childhood to maintain normal growth. Concomitant or combined deficiencies of other pituitary hormones (LH, FSH, TSH, and/or ACTH), in addition to GH, is called combined pituitary hormone deficiency (CPHD) or panhypopituitary dwarfism. The combination of GH and these additional hormone deficiencies often causes more severe retardation of growth and skeletal maturation and spontaneous puberty may not occur[2-3].

TABLE 1. **Growth Disorders with Genetic Basis**

Disorder	OMIM#	Gene	Mode	Endocrine features	Comments
Achondroplasia	100800	FGFR3	AD	Decreased GH	Skeletal dysplasia, GHD due to sleep apnea
Acromegaly	102200	MEN1 GNAS1	AD	Increased GH	
Aromatase	107910	CYP19	?	Converts C19 androgens to C18 estrogens	Polymorphisms associate with height
Borjeson-Forssman-Lehmann Syndrome	301900	SOX3 ?	XL	Decreased GH	
CHARGE Syndrome	214800	22q11	Sporadic	Decreased GH	
Biodefective GH	139250	GH1	?	Inactive GH	Respond to GH
Congenital Adrenal Hyperplasia	201910 600617 201710 202010	CYP21 STAR CYP11A CYP11B1	AR	Virilization & Adrenal Insufficiency	Replace cortisol & mineralocorticoid
Combined Pituitary Hormone Deficiency					
HESX1	182230	HESX1	AR	CPHD	Absent corpus callosum & septo optic dysplasia
LHX3	262600	LHX3	AR	CPHD	Abnormal cervical spine
PIT1	173110	PIT1	AR, AD	CPHD	GH, Thyroid & PrL deficiencies
PROP1	601538	PROP1	AR	CPHD	GH, Thyroid, PrL, ACTH & gonadotropin deficiencies
X Linked	312000		XL	CPHD	Duplication DXS102
	227650	FANCA	AR	Decreased GH	Heterogeneous defects
Fanconi Anemia	227660	FANCB			
	227645	FANCC			
	227646	FANCD			
	600901	FANCE			
GHRHR Defects	139191	GHRHR	AR	Decreased GH	Respond to GH
GH Resistance					
Laron Dwarfism I	262500	GHR	AR	Normal or increased GH	Respond to IGF1 (not GH)
Laron Dwarfism II	245590	IGF1	AR	Normal or increased GH	Respond to IGF1 (not GH)
Hemochromatosis	235200 602390	HFE HFE2	AR	CPHD	
Hemoglobinopathies	141900	HBB	AD	Occasional CPHD	
Histiocytosis X	246400	?	AR	Decreased AVP & GH	
Isolated GH Deficiency (IGHD)	262400				
IA	139250	GH1	AR	Absent GH	Respond to GH but may develop GH antibodies
IB	139250	GH1	AR	Decreased GH	Respond to GH
II	173100	GH1	AD	Decreased GH	Respond to GH
III	307200 300123	BTK SOX3	XL	Decreased GH	Respond to GH
McCune-Albright	174800	$G_{s\alpha}$	Sporadic	Increased GH	Inhibit GTPase
Moebius Syndrome	157900	MBS1-3	AD, AR or XL	Gonadotropin deficiency	
Neurofibromatosis Type 1	162200	NF1	AD	Hypothalamic & parathyroid tumors; pheochromocytoma	
Pallister-Hall Syndrome	146510	GLI3	AD	Panhypopituitarism, adrenal hypoplasia & thyroid dysplasia or aplasia	
Rieger Syndrome	180500	PITX2	AD	Decreased GH	
Thyroid Hormone Deficiency					
TRH Deficiency	275120	TRH	AR	TSH, Prl & thyroid hormone deficiency	Low TRH
TRHR Deficiency	188545	TRHR	AD	TSH, Prl & thyroid hormone deficiency	High TRH
TSH Deficiency	188540	TSHB	AD	TSH & thyroid hormone deficiency	Low TSH
TSHR Deficiency	603372	TSHR	AR	Hypothyroidism	High TSH & low thyroid hormone

Diagnosis

Short stature, delayed growth and delayed skeletal maturation occurs with GH pathway defects. Since these signs can also be associated with systemic illnesses, individuals suspected to have GHD should be evaluated for systemic diseases before having complicated tests to detect GHD. Provocative tests for GHD include GH stimulation tests. Deficient GH peak responses range from 7-10 ng/ml. Testing for concomitant deficiencies of LH, FSH, TSH, and/or ACTH should be done on GHD cases to detect CPHD to provide a complete diagnosis and enable planning of optimal treatment[2-3].

Types of familial IGHD

That are associated with at least six different Mendelian disorders. These include four autosomal recessive disorders (IGHD 1A and 1B, Bioinactive GH and GHRHR defects) (OMIM#s 262400, 139250, 262650 and 139191, respectively). In addition, there is an autosomal dominant (IGHD II, OMIM 173100) and an X-linked form of IGHD (IGHD III, OMIM# 307200)(see table 1).

IGHD IA: The most severe form of IGHD, called IGHD IA, (OMIM 262400 and139250) has an autosomal recessive mode of inheritance. Affected neonates occasionally have mildly decreased birth lengths and hypoglycemia in infancy. All develop severe dwarfism by 6 months of age. While replacement therapy with exogenous GH gives a good initial growth response in individuals with IGHD IA, this response is often temporary because GH resistance develops due to anti-GH antibodies. IGHD IA is usually caused by a deletion of the GH1 genes. At a molecular level, these DNA deletions are 6.7, 7.0 or 7.6 kb in length with ~3/4 being 6.7 kb[2-3]. DNA sequence analysis of the fusion fragments associated with these recurring deletions has shown that the deletions arise from homologous recombination between repeated sequences that flank the GH1 gene[4]. Multiple studies indicate that ~15% of individuals with severe IGHD (> 4.5 SD in height) have GH1 gene deletions. Since gene deletions, as well as frameshift and nonsense mutations have been found to cause the IGHD IA phenotype, this disorder is best described as complete GHD due to heterogeneous GH1 gene defects, rather than gene deletions alone (see table 1)[2-3].

IGHD IB: This milder form of IGHD also has an autosomal recessive mode of inheritance. IGHD IB These cases differ clinically from IGHD IA in their having low but detectable levels of GH and a continued growth response due to immunological tolerance to treatment with exogenous GH. IGHD IB cases are caused by GH gene defects that result in a mutant GH protein that may not be detected by RIA. The presence of these mutant GH protein molecules may explain the good responses that are seen to GH therapy because their presence mitigates against the production of anti-GH antibodies. IGHD 1B is caused by mutations that affect splicing of the GH1 gene. This altered splicing causes loss of amino acids that affect the stability and biological activity and reduce secretion of the mutant GH protein[2-3].

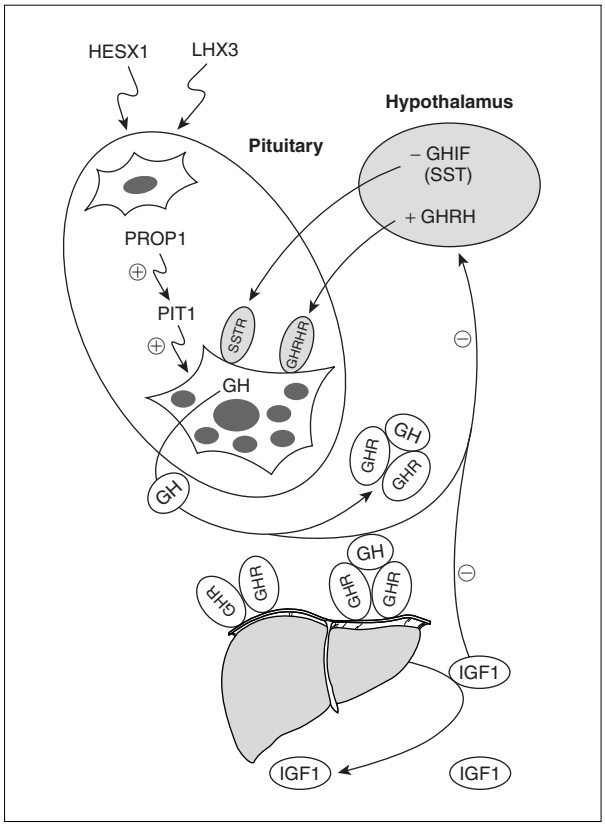


Figure 1. *The Growth Hormone (GH) biosynthetic pathway (for details see text).*

IGHD II: IGHD II has an autosomal dominant mode of inheritance due to dominant-negative mutations of the GH1 gene and respond well to GH treatment. Almost all the GH1 gene defects reported in IGHD II are mutations that alter splicing of GH mRNA and cause skipping or deletion of exon 3. The mechanism by which these dominant negative mutations prevent expression of GH protein from the other, normal GH1 gene is poorly understood. Other IGHD II mutations cause skipping of exon 3 by disrupting splicing enhancer sequences (Ses) that regulate the splicing pattern of GH mRNA and, when these Ses are perturbed, exon 3 skipping occurs[2-3]. An IGHD II mutation that does not cause abnormal splicing is a G to A transition which results in an Arg to His substitution at residue 183 (Arg183His) of the GH molecule. This substitution is thought to alter the intracellular processing of the GH molecule by binding to zinc, thereby deranging the zinc associated presecretory packaging of GH[5].

IGHD III: A third form of IGHD called IGHD III (OMIM 307200) has an X-linked mode of inheritance, and distinct clinical findings in different families. In some families all cases have agammaglobulinemia associated

with their IGHD, while in other families all cases have only IGHD. This suggests that contiguous gene defects on the long arm of the × chromosome may cause some IGHD III cases. Duriez et al reported that X-linked agammaglobulinemia and IGHD is caused by mutation in the Bruton's tyrosine kinase or BTK gene[6].

Laumonnier et al studied the SOX3 gene in families with X-linked mental retardation where the causative gene had been mapped to Xq26-q27[7]. They showed that the SOX3 gene maps to Xq26.3 and was involved in a large family in which affected individuals had mental retardation and IGHD (OMIM 300123 and 313430, table 1). The mutation was an in-frame duplication of 33 bp encoding 11 alanines in a polyalanine tract of the SOX3 gene. The expression pattern during neural and pituitary development suggested that dysfunction of the SOX3 gene caused by this polyalanine expansion might disturb transcription pathways and the regulation of genes involved in pituitary development.

Biodefective GH

A number of patients have been described with the clinical features of IGHD who achieved normal plasma immunoactive GH levels following GH provocative or stimulation tests, but low levels of somatomedin (OMIM 139250, table 1). Less GH was detected by radioreceptor assay than by RIA analysis in some studies. In view of their clinical syndrome of IGHD, apparently normal plasma concentrations of GH, low basal somatomedin levels, and their normal responce to exogenous GH, individualos with Bioinactive GH are thought to secrete a biologically inert GH. Takahashi et al identified a C to T transition in codon 77 which results in an Arg to Cys substitution in the GH1 gene of a subject diagnosed with bioinactive GH[8].

GHRH receptor defects

A variety of mutations have been detected in the human GHRHR gene in individuals with IGHD (OMIM 139191). In a kindred with a nonsense mutation affected family members had poor growth since infancy and were extremely short. They failed to produce GH in response to standard provocative tests and had good responses to GH replacement. Cases were homozygous for a G to T transversion that caused a premature termination mutation (Glu72Stop). A large Brazilian family was reported by Salvatori et al who had many family members with IGHD due to an intronic G to T transition that destroys the 5' splice site of IVS 1 of the GHRHR gene[9].

Growth hormone resistance

To be biologically active, GH (OMIM 139250) must bind to a transmembrane receptor (GHR) (OMIM 60094), the GHR must form a dimer, and an intracellular signal-transduction pathway must be activated which causes the synthesis and secretion of insulin-like growth factor I (IGF1) (OMIM 147440). This factor, which in serum is bound to members of a family of binding proteins, binds to the IGF1 receptor (IGF1R) (OMIM 147370) and activates its own signal-transduction pathways, resulting in mitogenic and anabolic responses that lead to growth. It is uncertain whether GH has any anabolic actions independent of IGF1. Disruptions in GHR or IGF1 can cause GH resistance characterized by phenotypic features of GH deficiency associated with normal or high GH levels.

Growth hormone receptor dysfunction or laron dwarfism I

This an autosomal recessive disorder caused by GH resistance due to defects in the GH receptor (GHR) gene (OMIM 262500). While at the clinical level Laron syndrome cases are indistinguishable from GHD cases they differ at the biochemical level because they have low levels of IGF1, despite their having normal or increased levels of GH (see fig. 1). This contrasts with the low levels of both IGFI1 and GH that are seen in GHD. Importantly, exogenous GH does not induce an IGF1 response or restore normal growth in Laron dwarfism I cases because their GHR dysfunction prevents the synthesis and secretion of IGF1. While plasma levels of the GH binding proteins (GHBP) that are derived from the extracellular domain of GHR, are usually low in Laron Dwarfism I cases, Woods et al reported a homozygous point mutation in the intracellular domain of the GHR that caused Laron syndrome with elevated GHBP levels[10]. These authors predicted that the mutant GHR would not be anchored in the cell membrane but would be measurable in the serum as GHBP, thus explaining the phenotype of severe GH resistance combined with elevated circulating GHBP. Studies of the GHR genes of Laron Dwarfism I cases (OMIM 262500) have identified a variety of exon deletions and base substitutions. While treatment with exogenous GH is ineffective in those with GHR dysfunction, replacement therapy with recombinant IGFI1 has been shown to be effective (see fig. 1 and table 1).

Laron dwarfism II

This form of GH resistance is caused by post GHR defects (see OMIM 245590, table 1). Patients with Laron dwarfism II have elevated serum GH, normal GHBP levels, and respond well to treatment with IGF1 indicating that their growth deficiency is due to a post-GHR defect (see fig. 1). Woods et al described a patient with severe growth failure, sensorineural deafness, and mental retardation who was homozygous for a partial deletion of the IGF1 gene[11].

Combined pituitary hormone deficiency (CPHD)

Cases with combined pituitary hormone deficiency (CPHD) vary in their clinical findings because they have deficiencies of varying severity of one or more of the other pituitary trophic hormones (ACTH, FSH, LH or TSH)

in addition to GHD (OMIM 262600). While most cases of CPHD are sporadic, a variety of familial forms are known that can have autosomal recessive, autosomal dominant, or X-linked modes of inheritance.

HESX1 mutations

HESX1 is expressed in the thickened layer of oral ectoderm that gives rise to the Rathke pouch, the primordium of the anterior pituitary. Down regulation of HESX1 coincides with the differentiation of pituitary-specific cell types. Dattani et al found a missense HESX1 mutation (ARG53CYS) in homozygous state in a brother and sister with septooptic dysplasia, agenesis of the corpus callosum and CPHD (OMIM 182230)[12].

LHX3 mutations

Murine Lhx3 mRNA accumulates in Rathke's pouch, the primordium of the pituitary and may be involved differentiation of pituitary cells. Netchine et al identified two families with CPHD (OMIM 262600) caused by mutations in the LHX3 gene[13]. The phenotype associated with these mutations included the following: *1)* severe growth retardation, *2)* complete deficiency of all but one of the anterior pituitary hormones (ACTH), *3)* elevated and anteverted shoulders with a short neck associated with severe restriction of rotation of the cervical spine and *4)* an enlarged anterior pituitary. The authors concluded that LHX3 is required for the proper development of all anterior pituitary cell types except corticotropes and that the rigid cervical spine phenotype is consistent with a function of LHX3 in the proper development of extrapituitary structures as well.

PIT1 mutations

Defects in the PIT1 gene causes familial CPHD cases which have a different phenotype (OMIM 173110). PIT1 is an anterior pituitary-specific transcription factor, which regulates the expression of GH, PrL and TSH. PIT1 is also required for pituitary cellular differentiation and function. PIT1 has functional domains that enable transactivation of other genes including GH, PrL and TSH or binding to these genes. At least six different PIT1 mutations causing autosomal recessive and two others causing autosomal dominant CPHD have been found in humans in a subtype of panhypopituitary dwarfism associated with GH, PrL and TSH deficiency (see table 1).

PROP1 mutations

PROP1 or Prophet of PIT1 is a pituitary specific homeodomain factor that is required for development of somatotropes, lactotropes, thyrotropes of the anterior pituitary and for expression of PIT1. Multiple PROP1 gene mutations cause an autosomal recessive CPHD that has a third phenotype in humans (OMIM 601538, table 1). In addition to deficiencies of GH, PrL, and TSH that are seen in those with PIT1 defects, subjects with PROP1 defects also have deficiencies of LH and FSH, which prevent the onset of spontaneous puberty and, in some cases, ACTH deficiency in later life. The various PROP1 mutations include *1)* a C to T transition in codon 120 which encoded a TGC (Arg) to CGC (Cys) substitution, *2)* a T to A transversion that encodes a TTC (Phe) to ATC (Ile) substitution at codon 117 and *3)* 2 bp AG deletion in codon 101 (101delAG) that causes a frameshift and results in a premature stop at codon 109. The resulting protein products from all three of these different PROP1 mutations have greatly reduced DNA binding and transactivation abilities[14]. The 101delAG is a recurring mutation that is estimated to occur in about 55% of familial and 12% of sporadic CPHD cases[15]. A fourth PROP1 mutation is a 2 bp GA deletion in codon 51 (51delGA)[16]. Like the 101delAG mutation, the 51delGA mutation causes a frameshift that results in a premature stop codon. This mutation was found in 12% of familial and 21% of sporadic CPHD cases.

X Linked CPHD

Lagerstrom-Fermer et al reported a family, which included affected males suffering from variable degrees of CPHD (OMIM 312000)[17]. Some affected males who died during the first day of life and had postmortem findings of hypoadrenalism, presumed to be due to CPHD. Others had variable combinations of hypothyroidism, delayed pubertal development, and short stature due to GHD. All surviving patients exhibited mild to moderate mental retardation. They found linkage with markers in the Xq25-q26 region. Furthermore, they found an apparent extra copy of the marker DXS102 in affected males and heterozygous carrier females, suggested that a segment including this marker was duplicated.

Treatment of pituitary gene mutations

Recombinant derived GH is widely available but must be given by subcutaneous injection. To obtain an optimal outcome, children with GHD should be started on replacement therapy as soon as their diagnosis is established. The dosage increases with increasing body weight to a maximum during puberty and is usually discontinued by ~17 years of age. Disorders in which GH treatment is of proven efficacy include GHD, either isolated or in association with CPHD and Turner syndrome. The clinical responses of individuals with IGHD or CPHD to GH replacement therapy varies depending on *1)* the severity and age at which treatment is begun, *2)* recognition and response to treatment of associated deficiencies such as thyroid hormone deficiency and *3)* if treatment is complicated by the development of anti-GH antibodies. The outcome of Turner syndrome subjects varies with the severity of their *1)* short stature, *2)* chromosomal complement and *3)* age when treatment began[3].

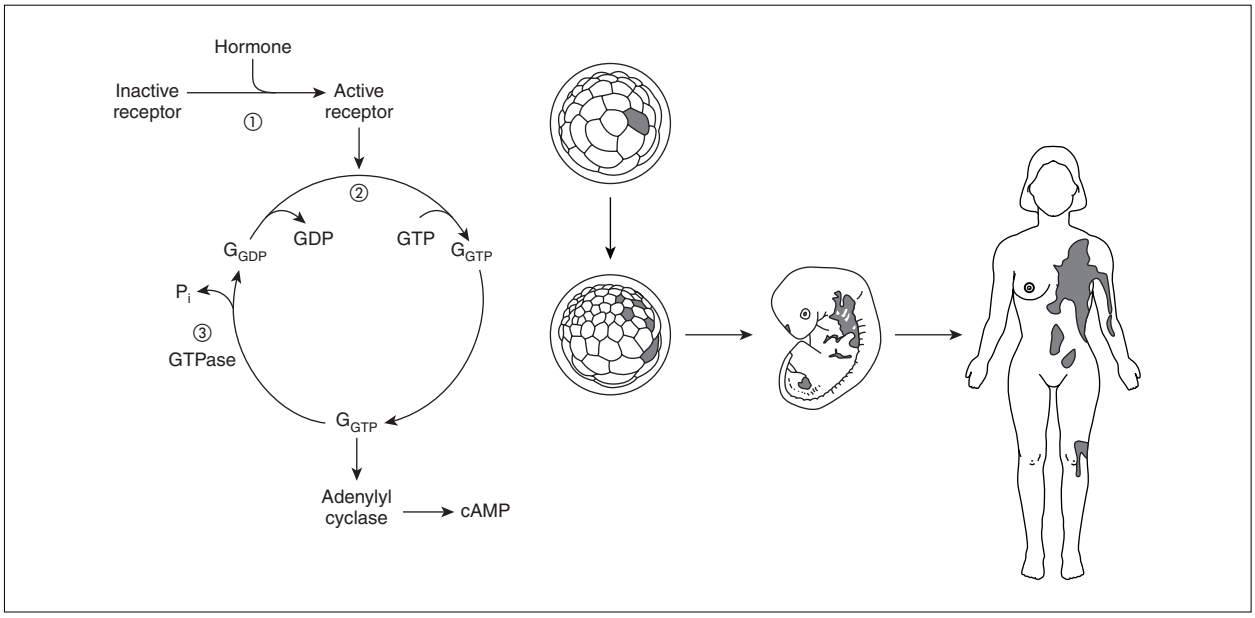


Figure 2. *Mutations affecting the cyclic AMP pathway (left) can cause McCune Albright syndrome.B12-12.*

Disorders of hyper secretion and/or neoplasia

Genetic disorders of pituitary hyperfunction are far less common than those of pituitary insufficiency (see table 1). Furthermore, except in instances of multiple endocrine neoplasia (MEN) or in patients who have a positive family history of pituitary hyperfunction, it is difficult to determine which of the sporadic cases have a genetic form of pituitary disease. The most common form of hereditary pituitary neoplasia is MEN, type I. Although multiple cases of familial acromegaly and of the amenorrhea-galactorrhoea syndrome have been described in certain kindreds with no evidence of other endocrine involvement, these disorders may well represent limited forms of MEN.

Acromegaly

Hyper secretion of GH by a pituitary neoplasm leads to the classic syndromes of acromegaly and gigantism, depending upon the age of onset of the disorder (see OMIM 102200, table 1). The diagnosis can be made readily on the basis of high fasting plasma concentrations of GH, which usually do not fall following oral glucose ingestion. Although the majority of cases of acromegaly are sporadic, many families have been reported in which multiple members were thought to be affected. Another syndrome that might be confused with acromegaly is cerebral gigantism, in which increased growth rate occurs from infancy but no abnormalities in GH secretion are found. In spite of these reservations, pathological and radiographic documentation of pituitary adenomas have been described in successive generations in several families, strongly suggesting autosomal dominant inheritance.

Activating mutations of G protein and subunit genes

While in most cases defects in the GH pathway cause deficient growth, there are defects that can cause excess growth. Included among these are cerebral gigantism, acromegaly and McCune-Albright or Albright Hereditary Osteodystrophy syndrome. Pathway defects causing cerebral gigantism and its adult counter part, acromegaly, include somatic mutations in a G protein ? subunit $G_{S?}$ (GNAS) gene (OMIM 139320 and 174800). These *de novo* mutations in $G_{S?}$ inhibit GTPase activity and cause inappropriate and continuous stimulation of adenylyl cyclase (see fig. 2). If such mutations occur in the pituitary they can cause adenomas that autonomously secrete inappropriately large amounts of GH despite the lack of GHRH stimulation and the presence of somatostatin inhibition (see fig. 1). McCune-Albright syndrome (OMIM 174800) is a sporadic growth disorder, which has the clinical findings of polyostotic fibrous dysplasia, café au lait spots, sexual precocity, and endocrine disorders of over production. In some cases the somatic $G_{S?}$ gene mutations causing McCune-Albright syndrome can activate unregulated GH production by affected somatotropes[18].

Cytochrome P 450 genes

These genes are important in many metabolic pathways. Their contribution to growth disturbances include the congenital adrenal hyperplasias due to mutations in CYP21, 11A and 11B1 and STAR, as well as height variations that associate with polymorphisms in CYP19.

Congenital adrenal hyperplasia (CAH)

CAH can be caused by deficiencies of one of a variety of the enzymes in the cortisol biosynthesis pathway (see

OMIMs 201910, 600617, 201710 and 202010). CAH affects about 1 in 5,000 births and in about 95% of cases, 21-hydroxylation is impaired (see OMIM 201910) in the adrenal cortex so that 17-hydroxyprogesterone (17-OHP) is not converted to 11-deoxycortisol. Because of defective cortisol synthesis, ACTH levels increase, resulting in overproduction and accumulation of cortisol precursors, particularly 17-OHP, proximal to the block. This causes excessive production of androgens, resulting in virilization. In female newborns, the external genitalia are masculinized; gonads and internal genitalia are normal. Postnatally, untreated males as well as females may manifest rapid growth, penile or clitoral enlargement, precocious adrenarche, and ultimately early epiphyseal closure and short stature. A mild form of late-onset adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency can occur in adults and has hirsutism as the only manifestation in the most attenuated phenotype. CAH can be caused by heterogeneous CYP21 mutations including deletions, frameshifts, missense, nonsense and slicing defects. CAH is caused by homozygosity or compound heterozygosity for these various CYP21 alleles.

Aromatase (CYP19)

Aromatase or estrogen synthetase, catalyzes the formation of aromatic C18 estrogens from C19 androgens (OMIM 107910). Aromatase is present in many tissues including skin, muscle, fat, and nerve, where it may contribute to sex-specific differences in cellular metabolism. Ellis et al performed an association study using common polymorphisms in CYP19 and the Y chromosome[19]. They detected an association between CYP19 and height, that was more evident in men than in women. An association was also found with the Y chromosome. When men were grouped according to haplotypes of the CYP19 and Y chromosome polymorphisms, a difference of 4.2 cm was detected. The authors concluded that in men, genetic variation in CYP19 and on the Y chromosome are involved in determining normal adult height, and that these loci may interact in an additive fashion.

Mendelian disorders with endocrine abnormalities

A variety of Mendelian disorders have among their pleiotropic effects endocrine abnormalities. These disorders include some, such as achondroplasia, that have a single common mutation and others, such as hemoglobinopathies, that are caused by heterogeneous mutations.

Achondroplasia with obstructive sleep apnea

Achondroplasia is a common skeletal dysplasia in which the dwarfism is due to an abnormality in endochondral ossification (see OMIM 100800, table 1). Up to 10% of patients with achondroplasia have been reported to have serious respiratory complications. Goldstein et al studied a 9-year-old boy with achondroplasia and obstructive sleep apnea who had low-growth hormone secretion during sleep (20). Following tracheostomy his GH secretion during sleep normalized, and his growth rate almost doubled. This case suggests that short patients with craniofacial syndromes associated with obstructive sleep apnea may have diminished sleep entrained GH secretion as a contributing cause to their growth retardation.

Borjeson-Forssman-Lehmann syndrome

The X-linked Borjeson-Forssman-Lehmann syndrome is characterized by short stature, hypogonadism, hypotonia, severe mental deficiency, coarse facial appearance with a prominent brow ridge and large ears in affected males (see OMIM 301900, table 1). Robinson et al documented markedly deficient GH responses to arginine and L-dopa, as well as low somatomedin C levels in a severely affected male and two of his mildly affected twin sisters[21]. The growth deceleration in this syndrome, however, may not begin until age 8-10 years, and therefore the pituitary deficiency may be progressive. Indeed, the associated hypogonadism has been reported to be both primary and secondary, and may also evolve with age.

CHARGE Association

CHARGE is an acronym that describes a nonrandom association of anomalies: *c*olobomas of the eye; *h*eart disease; *a*tresia of the choanae; *r*etarded growth, development and/or CNS anomalies; *g*enital hypoplasia; and *e*ar anomalies or deafness (see OMIM 214800, table 1). Growth retardation, which is usually of postnatal onset, and hypogonadism are prominent features of the CHARGE syndrome and may well be due to hypothalamic defects. August et al documented GH and gonadotropin deficiencies in a girl with the CHARGE association, who also had a delayed peak TSH response to TRH[22]. Boys may have cryptorchidism, microphallus and/or hypospadias. Adult males were also reported to have genital hypoplasia and no secondary sexual characteristics. Arrhinencephaly and holoprosencephaly have been reported, suggesting a hypothalamic cause for the pituitary deficiencies. Although most cases are sporadic, a few familial occurrences suggestive of both dominant and recessive inheritance have been reported.

Fanconi anemia

The Fanconi syndrome is an autosomal recessive disorder characterized by chronic pancytopenia with bone marrow hypoplasia, abnormal pigmentation, upper limb malformations, kidney anomalies, growth retardation, small genitalia, and increased frequency of chromosomal breaks in cultured lymphocytes (see OMIMs 227650, 227660, 227645, 227646 and 600901 table 1). Nilsson found that 38/68 (56%) of published cases of Fanconi anemia had stunted growth and 24/68 (35%) had genital

anomalies[23]. Cussen reported a child with Fanconi anemia who appeared to be a pituitary dwarf and pointed out that small pituitary glands, adrenocortical atrophy and atrophic testis have been described in this syndrome[24]. A number of investigators have now documented GH deficiency in patients with Fanconi anemia, in most of whom other endocrine function was normal. Administration of GH resulted in excellent short-term and long-term responses in most of these patients. In view of the intrauterine growth retardation commonly associated with this syndrome, it appears that both cellular factors and GH deficiency probably contribute to the short stature.

Hemochromatosis

Male hypogonadism and pituitary hemosiderosis can both occur in hemochromatosis (see OMIMs 235200 and 602390, table 1) and abnormalities have also been found in gonadotropin, cortisol, GH, PrL and TSH secretion. Stocks and Martin found that functional pituitary insufficiency of varying degree occurs in 60% of patients with hemochromatosis[25]. Signs and symptoms of gonadal dysfunction included depressed sexual function, testicular atrophy, absent urinary gonadotropins, decreased plasma levels of LH, and low plasma testosterone levels, indicating that the hypogonadism in hemochromatosis is secondary to a deficiency of pituitary gonadotropin. The testes of hypogonadal hemochromatosis patients usually show evidence of secondary atrophy without iron deposition, documenting the hypogonadotropic nature of the hypogonadism in this disease. Most studies have reported testicular atrophy with low levels of gonadotropins, and unresponsive to gonadotropin-releasing hormone. Hemochromatosis is an autosomal recessive trait tightly linked to the HLA loci.

Hemoglobinopathies

There are well-documented cases of acquired pituitary insufficiency occurring in adults with hemoglobinopathies, presumably secondary to infarction of the gland (see OMIM 141900, table 1). In one instance, a 41-year-old American black person with sickle-cell trait (hemoglobin SA) developed fatigue, weight loss, decreased libido, impotence, polyuria and polydypsia a few months after a prolonged high altitude flight[26]. Endocrinologic evaluation revealed evidence of both anterior and posterior pituitary insufficiency. Among 130 autopsied cases of sickle trait (SA), McCormick found two instances of pituitary infarction and abnormal GH secretion has been found thalassemic patients on clinical transfusion therapy[27].

Histiocytosis × (Letterer-Siwe Disease, Hand-Schuller-Christian Disease, Eosinophilic Granuloma)

Histiocytosis × is characterized by foamy histiocyte infiltration in many areas of the body, including the hypothalamus. When the histiocytic infiltration involves the hypothalamus, prepubertal growth retardation associated with GH deficiency and diabetes insipidus frequently occur (see OMIM 246400, table 1). Delayed puberty and hypogonadism are also frequent accompaniments of this syndrome. Autopsy reports in adults with histiocytosis × suggest that the pituitary insufficiency is secondary to hypothalamic destruction. Diabetes Insipidus and GHD frequently occur together, but either endocrine abnormality may exist alone. In contrast to a previous suggestion of GH unresponsiveness, Braunstein et al documented a significant increment in growth rate in response to GH therapy in these individuals[28].

Neurofibromatosis type 1

A variety of endocrine disturbances has been reported in patients with neurofibromatosis which has an autosomal dominant mode of inheritance (see OMIM 162200, table 1). The most common associated endocrine disorder in children with NF1 is sexual precocity, while pheochromocytoma is the most common in adults. Marked growth retardation, unrelated to skeletal anomalies, has also been reported. Andler et al documented a variety of pituitary dysfunctions in affected children, including GH deficiency, both diminished and elevated TSH response to TRH, and hyperprolactinemia[29]. All of their patients with neurofibromatosis and pituitary dysfunction had a suprasellar tumor.

Pallister-Hall Syndrome (Congenital Hypothalamic Hamartoblastoma, Hypopituitarism, Imperforate Anus, Postaxial Polydactyly Syndrome)

Hall et al described this neonatally lethal malformation syndrome which consists of hypothalamic hamartoblastoma, hypopituitarism, postaxial polydactyly and imperforate anus (see OMIM 146510, table 1)[30]. Variable features include laryngeal cleft, abnormal lung lobulation, renal agenesis and/or renal dysplasia, short 4th metacarpals, nail dysplasia, multiple buccal frenula, hypoadrenalism, microphallus, congenital heart defect and intrauterine growth retardation. An anterior pituitary gland was absent in all cases. The posterior pituitary was absent in the majority. The adrenal hypoplasia, small thyroid and microphallus are presumably secondary to pituitary insufficiency. Most cases have been sporadic, but several instances of father to son transmission have been reported, suggesting autosomal dominant inheritance.

Rieger Syndrome (Iris-Dental Dysplasia)

The Rieger syndrome is an autosomal dominant disorder associated with malformation of the iris, with pupillary anomalies and hypoplasia of the teeth, with or without maxillary hypoplasia. Sadeghi-Nejad and Senior reported a large family in which multiple individuals had both Rieger syndrome and IGHD (see OMIM 180500, ta-

TABLE 2. **Chromosomal disorders with growth disturbance**

Disorder	Cytogenetic Change	Endocrine Features	Comments
Autosomes			
Deletions	del(4)pter-p16 del(7)q32-qter del(13)q22-qter, del(14)q22-q23 del(18)p del(18)q21-qter del (20) p del(22)pter-q11	Pituitary abnormalities with Decreased GH, CPHD or other deficiencies	Replace appropriate hormone(s)
Duplications	dup(1)q25-q32 dup(9)p dup(9)pter-q22 dup(11)q23-qter	Pituitary abnormalities with Decreased GH, CPHD or other deficiencies	Replace appropriate hormone(s)
Rings	Ring 5	Decreased GH or CPHD	Replace appropriate hormone(s)
Sex Chromosomes	45,X 47XXY 49XXXXY	Decreased GH or CPHD	Replace appropriate hormone(s); GH & estrogen for 45, X
	Y	CYP19, SHOXY, SRY & STA genes influence growth	Polymorphisms associate with stature

ble 61-1)[31]. Sibs of the proband had Rieger syndrome with normal pituitary function, but GHD was not found in any member of the family who did not have Rieger syndrome. Affected individuals had insulin hypersensitivity, but normal plasma insulin responses to arginine and glucose. One subject who was treated with GH exhibited substantial enhancement of his rate of growth. It is postulated that the basic pathogenetic mechanism in this autosomal dominant disorder is maldevelopment of the neural crest, resulting in ocular, dental and hypothalamic abnormalities. Primary empty sella with normal pituitary function has also been reported in association with dominantly inherited Rieger syndrome in multiple members of a large kindred.

Chromosomal disorders with endocrine abnormalities

A large variety of chromosomal abnormalities are associated with endocrine disorders. These chromosomal anomalies can affect a variety of autosomes as well as the sex chromosomes.

Autosomal

GH deficiency has been described with 18p- and 20p- chromosomal deletions (see OMIM 146390, table 2)[32-33]. In addition, molecular detection of deletions of 17q (i.e., the GH gene cluster region) has been documented in IGHD IA. Since the gene for GHRH has been mapped to 20p, the GH deficiency in 20p- could result from either the deletion of the GHRH gene or a developmental anomaly of the hypothalamus. Patients with 18p- has been reported with hypopituitarism and solitary central maxillary incisor, suggesting that the pituitary insufficiency in 18p- may be due to a structural malformation of the hypothalamus. GHD has been rarely associated with 47XXY, 49XXXXY, and ring 5. Finally a search of the London Dysmorphology Database at http://www.hgmp.mrc.ac.uk/DHMHD/view.html identifies a series of partial chromosome deletions or duplications that are associated with short stature and pituitary abnormalities (see table 2). These include the following deletions: del(4)pter-p16, del(7)q32-qter, del(13)q22-qter, del(14)q22-q23, del(18)p, del(18)q21-qter, del(22)pter-q11 and duplications: dup(1)q25-q32, dup(9)p, dup(9)pter-q22 and dup(11)q23-qter.

Turner syndrome (45, X)

Although GH secretion has been reported to be normal, or paradoxically increased, in most patients with gonadal dysgenesis, pituitary insufficiency has been reported in several patients (see table 2). Ross et al studied GH secretion in 30 patients with Turner syndrome and found no differences in mean GH concentration or peak amplitudes throughout the day and night between patients less than 8 years of age and controls[34]. Patients over 9 years of age had lower mean GH levels and peak amplitudes. Reduced plasma somatomedin C levels and delayed bone age were found in patients of all ages. These abnormalities in GH secretion in Turner syndrome are probably secondary to the absence of sex hormones during adolescence.

Thyroid hormone abnormalities

Genetic defects in thyroid hormone biosynthesis include mutations in the thyroid-stimulating hormone (TSHB), thyroid-stimulating hormone receptor (TSHR) as well as organification defects among others. In this section selected defects will be reviewed.

Thyroid-releasing hormone (TRH) deficiency

TRH is the major hypothalamic mediator of release of thyroid-stimulating hormone (TSH). TRH is a tripeptide (glu-his-pro) that stimulates the release of both TSH and prolactin. The prolactin responce is enhanced in hypothyroidism and diminished in hyperthyroidism. Niimi et al reported a girl with isolated TRH deficiency presumed to be due to an autosomal recessive defect (see OMIM 275120)[35].

Thyroid-releasing hormone receptor (TRHR) deficiency

Isolated central hypothyroidism, due to deficient TSH secretion causes low levels of thyroid hormones. Collu et al reported a 9 year old boy who had complete absence of TSH and PRL responses to TRH[36]. They detected a 9-bp deletion of nucleotides 343 to 351of the TRHR gene, leading to the deletion of amino acid residues 115-117 (Ser-Ile-Thr) and a G to A transition encoding an Ala118Thr substitution. The maternal allele had a C to T transition resulting in an Arg17Ter mutation (OMIM 188545). Mutated TSH receptors were unable to bind TRH and to activate total inositol phosphate accumulation and the authors concluded that they were naturally occurring inactivating mutations of a G protein-coupled receptor linked to the phospholipase C second-messenger pathway (see fig. 2).

Thyroid-stimulating hormone (TSH) deficiency

TSH is also called thyrotropin. In a family with 2 affected sisters born of consanguineous parents, Hayashizaki et al found homozygosity for a G to A transition in exon 2 in codon 29 of the TSH-beta subunit[37]. This transition encoded a Gly29Arg substitution in the center of the so-called CAGYC region, which represents an amino acid sequence conserved among all known glycoprotein hormone beta subunits (OMIM 188540).

Thyroid-stimulating hormone receptor (TSHR) deficiency

Trulzsch et al described a database of TSHR mutations that includes a summary of mutations identified and the variety of clinical phenotypes associated with the different mutations[38]. These include activating mutations in toxic thyroid nodules, germline mutations as the cause of sporadic and familial nonautoimmune autosomal dominant hyperthyroidism and inactivating mutations associated with inherited TSH insensitivity or hypothyroidism (see OMIM 603372).

Pendred syndrome (PDS)

PDS is an autosomal recessive disorder associated with developmental abnormalities of the cochlea, sensorineural hearing loss, and diffuse thyroid enlargement (goiter). PDS is caused by mutations in the SLC26A4 gene (see OMIM 605646).

References

1. Online Mendelian Inheritance in Man, OMIM (TM). McKusick-Nathans Institute for Genetic Medicine, Johns Hopkins University (Baltimore, MD) and National Center for Biotechnology Information, National Library of Medicine (Bethesda, MD), 2000. World Wide Web URL: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim
2. Rimoin DL, Phillips JA III. Genetic disorders of the pituitary gland. In Principles and Practice of Medical Genetics, 3rd edition. Rimoin DL, Connor JM and Pyeritz RE (eds), Churchill Livingstone, New York, 1997; pp 1331-1364.
3. Cogan, J.D. and Phillips, J.A. III: Inherited defects in growth hormone synthesis and action. In: The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease, Scriver, C.R., Beaudet, A.L., Sly, W.S. and Valle, D. (eds), 8th edition, McGraw-Hill, 2001; pp 4159-4180.
4. Vnencak-Jones CL, Phillips JA III, Chen EY, Seeburg PH. Molecular basis of human growth hormone gene deletions. Proc Nat Acad Sci 1988;85:5615-9.
5. 243. Wajnrajch MP, Gertner JM, Mullis PE, Deladoey J, Cogan JD, Lekhakula S, et al. Arg183His, a new mutational "hot-spot" in the growth hormone gene causing isolated GH deficiency type II. J of Endocrine Genetics 2000;1:125-35.
6. Duriez B, Duquesnoy P, Dastot F, Bougneres 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;346:165-70.
7. Laumonnier F, Ronce N, Hamel BCJ, Thomas P, Lespinasse J, Raynaud M, et al. Transcription factor SOX3 is involved in X-linked mental retardation with growth hormone deficiency. Am. J. Hum. Genet. 2002;71:1450-5.
8. Takahashi Y, Kaji H, Okimura Y, Goji K, Abe H, Chihara K. Brief report: short stature caused by a mutant growth hormone. N Engl J Med 1996;334:432-6.
9. Salvatori R, Gondo RG, De Aguirar Oliveira MH, Phillips JA III, Souza AH, et al. Familial isolated growth hormone deficiency due to a novel mutation in the growth hormone-releasing hormone receptor. J Clin Endocrinol & Metab 1999;84:917-23.
10. Woods KA, Fraser NC, Postel-Vinay MC, Savage MO, Clar 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;81:1686-90.
11. 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 1 gene. New Eng J Med 1996;335:1363-7.
12. Dattani MT, Martinez-Barbera J-P, Thomas PQ, Brickman JM, Gupta R, Martensson IL, et al. Mutations in the homeobox gene HESX1/Hesx1 associated with septo-optic dysplasia in human and mouse. Nature Genet 1998;19:125-33.
13. 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. Nature Genet. 2000;25:182-6.
14. Wu W, Cogan JD, Pfaffle RW, Dasen JS, Frisch H, O'Connell SM, et al. Mutations in PROP1 cause familial combined pituitary hormone deficiency. Nature Genetics 1998;18:147-9.
15. Cogan JD, Wu W, Phillips JA III, Arnhold IJP, Agapito A, Fofanova OV, et al. The PROP1 2-bp deletion is a common cause of CPHD. J Clin Endocrinol & Metab 1998;83:3346-9.
16. Fofanova O, Takamura N, Kinoshita E, Parks JS, Brown MR, Peterkova VA, et al. Compound heterozygous deletion of the PROP-1 gene in children with combined pituitary hormone deficiency. J Clin Endocr Metab 1998;83:2601-4.

17. Lagerstrom-Fermer M, Sundvall M, Johnsen E, et al. X-linked recessive panhypopituitarism associated with a regional duplication in Xq25-q26. Am J Hum Genet 1997;60:910-6.

18. Shenker A. Activating mutations in G protein-coupled signaling pathways as a cause of endocrine disease. Growth: Genetics & Hormones 1996;12:33-8.

19. Ellis J A, Stebbing M, Harrap SB. Significant population variation in adult male height associated with the Y chromosome and the aromatase gene. J Clin Endocr Metab 2001;86:4147-50.

20. Goldstein S, Wu R, Thorpy M, et al Reversibility of deficient sleep entrained growth hormone secretion in a boy with achondroplasia and obstructive sleep apnea. Acta Endocrinol 1987;116:95.

21. Robinson L, Jones K, Culler F, et al, The Borjeson-Forssman-Lehmann syndrome. Am J Med Genet 1983;15:457.

22. August G, Rosenbaum K, Friendly D, Hung W. Hypopituitarism and the CHARGE association. J Pediatr 1983;103:424.

23. Nilsson LR. Chronic pancytopenia with multiple congenital abnormalities. Acta Paediatr 1960;49:518.

24. Cussen LJ. Primary hypopituitary dwarfism with Fanconi's hypoplastic anaemia syndrome, renal hypertension and phycomycosis: report of a case. Med J Aust 1965;2:367.

25. Stocks AE, Martin FIR. Pituitary function in haemochromatosis. Am J Med 1968;45:839.

26. Pastore RA, Anderson JW, Herman RH. Anterior and posterior hypopituitarism associated with sickle cell trait. Ann Intern Med 1969;71:593.

27. McCormick WF. Abnormal hemoglobins II. The pathology of sickle cell trait. Am J Med Sci 1961;91:329.

28. Braunstein GD, Raiti S, Hansen JW, Kohler PO Response of growth-retarded patients with Hand-Schuller-Christian disease to growth hormone therapy. N Engl J Med 1975;292:332.

29. Andler W, Roosen K, Kohns U, Stolecke H. Endokrine Storungen bei Kindern mit Neurofibromatose von Recklinghausen. Monatsschr Kinderheilk 1979;127:135.

30. Hall JG, Pallister PD, Clarren SK et al. Congenital hypothalamic hamartoblastoma, hypopituitarism, imperforate anus and postaxial polydactyly – a new syndrome? Part 1. Am J Med Genet 1980;7:47.

31. Sadeghi-Nejad A, Senior B. Autosomal dominant transmission of isolated growth hormone deficiency in iris-dental dysplasia (Rieger's syndrome). J Pediatr 1974;85:644.

32. Leisti J, Leiti S, Perheentupa J, et al, Absence of IgA and growth hormone deficiency associated with short arm deletion of chromosome 18. Arch Dis Child 1973;48:320.

33. Shohat M, Hermon V, Melmed S, et al. Deletion of 20p 11.23- > pter with growth hormone neurosecretory disorder but normal growth hormone releasing hormone genes. Am J Med Genet 1990.

34. Ross J, Long L, Loriaux D, Cutler G. Growth hormone secretory dynamics in Turner syndrome. J Pediatr 1985;106:202.

35. Niimi H, Inomata H, Sasaki N, Nakajima H. Congenital isolated thyrotrophin releasing hormone deficiency. Arch Dis Child 1982;57:877-8.

36. Collu R, Tang J, Castagne J, Lagace G, Masson N, Huot C, et al. A novel mechanism for isolated central hypothyroidism: inactivating mutations in the thyrotropin-releasing hormone receptor gene. J Clin Endocr Metab 1997;82:1361-5.

37. Hayashizaki Y, Hiraoka Y, Endo Y, Matsubara K. Thyroid-stimulating hormone (TSH) deficiency caused by a single base substitution in the CAGYC region of the beta-subunit. EMBO J. 1989;8:2291-6.

38. Trulzsch B, Nebel T, Paschke R. The thyrotropin receptor mutation database. (Editorial) Thyroid 1999;9:521-2.

Futuro de la endocrinología pediátrica

A. Ferrández Longás

Hospital Infantil Universitario Miguel Servet. Zaragoza. España.

INTRODUCCIÓN

Los pediatras endocrinólogos estamos acostumbrados a pronosticar la talla adulta. Para ello nos basamos en la talla y la maduración ósea alcanzadas en un momento dado. Sin embargo las predicciones de la talla adulta frecuentemente yerran y a veces llamativamente. De modo que prever lo que va a ser el futuro de la Endocrinología Pediátrica (E.P.), materia en constante y no siempre previsible evolución, sólo puede intentarse desde un análisis del estado actual de la cuestión, algo así como la talla alcanzada en un momento dado del símil anterior y de la tendencia que se observa, tanto en relación con la nueva morbilidad como con las cada vez más precisas técnicas diagnósticas y más efectivos medios terapéuticos. Por último a este análisis general no puede sustraerse del punto de vista personal de varias décadas de experiencia dedicadas a esta disciplina.

ÁREA ASISTENCIAL

En los próximos años se profundizará mucho en el conocimiento de los sistemas orgánicos propios de nuestra actividad actual: hipotálamo, hipófisis, tiroides, paratiroides, páncreas, sistema gastrointestinal y hepático, gónadas, suprarrenales, riñón, tejido adiposo, tejido nervioso extrahipotálamo-hipofisario y sistema esquelético. A la vista de los constantes hallazgos que se observan, será del todo punto imposible para una persona dominar todos los campos, de tal manera que las Unidades de Endocrinología deberán ser Secciones o Servicios con al menos 3-4 componentes que prestando su apoyo a los demás, profundicen en uno o varios de esos campos.

Los avances en el campo de la *Neurofisiología* contribuirán sin duda a comprender mejor las conexiones entre el cortex cerebral y áreas subyacentes como el hipotálamo, la hipófisis, el sistema límbico, la glándula pineal u otras como el tejido adiposo, el intestino, el sistema inmune, etc.

Un mejor conocimiento de la neurotransmisión hará posible comprender las relaciones entre el psiquismo, la regulación del apetito, la función gonadal, el papel del sueño, etc. Probablemente alcancemos a saber cuál es el mecanismo que desencadena los fenómenos fisiológicos hipotálamo-hipofisarios ya conocidos que dan lugar a la puesta en marcha y desarrollo de la pubertad.

La base genética de muchos sucesos biológicos por ahora intuida o admitida tras evidencias epidemiológicas, probablemente será aclarada, y fenómenos como el de la pubertad, la regulación del peso, el potencial de talla, el modo de crecer, etc. serán mejor conocidos.

Pero además de ahondar en el conocimiento de las áreas actuales otras van emergiendo y precisarán tanto de nuestra atención técnica como de la provisión de los medios necesarios por parte de la Administración para hacerla posible.

El espectro de nuestra actuación deberá por fuerza extenderse hacia la Medicina Fetal y fortalecerse hacia la Medicina de la Adolescencia, desde el momento en que el ser humano es un "continuum" donde sucesos que tienen lugar en momentos sensibles de su vida pueden impactar negativamente en épocas posteriores. La labor preventiva típica de la Pediatría adquirirá así su mayor expresión.

Endocrinología fetal

La *Endocrinología Fetal* es ya una realidad desde que podemos diagnosticar prenatalmente bastantes cuadros clínicos y tratar algunos casos como la hiperplasia suprarrenal congénita. Esto es una muestra de lo que, actuando conjuntamente, el Obstetra, el Neonatólogo polarizado hacia la medicina fetal, el Endocrinólogo infantil y Servicios básicos como Diagnóstico por imagen, Genética, Biología Molecular y Bioquímica pueden llevar a cabo.

El funcionalismo de la Unidad feto-placentaria es básico para un buen desarrollo fetal y su disfunción acarrea frecuentemente complicaciones que se manifiestan al poco de nacer, a lo largo de la infancia o en la edad adulta. Barker et al propusieron la atractiva hipótesis del "programming" fetal, hoy día generalmente aceptada, en el sentido de que circunstancias adversas en épocas sensibles de la vida pueden "marcar" permanentemente mecanismos reguladores de sistemas como el metabólico y cardiovascular[1]. Teóricamente esta programación del feto para sobrevivir en circunstancias adversas no sería desprogramada en edades postnatales, siendo responsable entre otros de la resistencia a la insulina. Todo ello encajaría en el hecho observado y admitido de un mayor riesgo de los recién nacidos con RCIU a padecer el llamado síndrome metabólico, caracterizado por la existencia de

diabetes mellitus de tipo adulto, obesidad, hipertensión, hipercolesterolemia, hiperfibrinogenemia, accidentes cardiovasculares, etc. bien estudiado por el citado grupo de Barker et al a lo largo de los años noventa.

La frecuencia del retraso del crecimiento intrauterino (RCIU o CIR) se ha duplicado en los últimos 10 años presentándolo el 4,1 % de todos los recién nacidos de nuestra Maternidad donde nacen cerca de 4.500 niños al año, lo que significa un problema epidemiológico importante.

Si bien se ha profundizado en el conocimiento de su fisiopatología, los avances terapéuticos durante la vida intrauterina son más escasos. Kimble et al demostraron hace ya unos años que la administración oral de IGF-I a fetos de cordero, estimulaba tanto el crecimiento del feto como de la placenta y la maduración intestinal, independientemente de los cambios en los niveles plasmáticos fetales de IGFI-I[2]. Esta observación experimental de poder incrementar el crecimiento fetal por medio de factores de crecimiento deglutidos a partir del líquido amniótico, no ha tenido por el momento aplicación en la clínica humana.

Nuestros esfuerzos deberán por el momento dirigirse a prevenir el desarrollo del RCIU mejorando la nutrición de la embarazada, tratando la hipertensión, evitando el tabaquismo, actuando en lo posible sobre las condiciones laborales, etc.

Toda esta labor hace necesaria la creación de Unidades multidisciplinarias de Medicina Fetal en las que los endocrinólogos infantiles debemos participar.

Medicina de la adolescencia

En el otro extremo está la *Medicina de la Adolescencia*, segmento de edad eminentemente pediátrico en el que la E.P. por su compromiso con el crecimiento y desarrollo tiene que ser parte activa. La creación de Unidades de Adolescencia se hace obligada para proseguir los tratamientos hasta tanto el crecimiento y desarrollo se hayan completado. Una vez alcanzado este punto se hace necesario una evaluación de la situación: se confirma el diagnóstico hormonal o molecular o de ambos en aquellas situaciones que precisen una reevaluación?; el tratamiento con medidas higiénico-dietéticas, insulina, hormona tiroidea, hormonas sexuales, hormona de crecimiento, frenadores de la pubertad, antiandrógenos, recuperadores de la sensibilidad a la insulina, etc. consiguió unos buenos resultados?; esto exigirá un análisis retrospectivo de nuestras casuísticas si ya no lo hemos hecho y aplicar las correcciones oportunas.

Pero además de la patología crónica previa a la Adolescencia a resolver entre los especialistas correspondientes, esta disciplina tendrá que atender a sus problemas específicos como trastornos del comportamiento alimentario, de la conducta social, ginecológicos y obstétricos, psicosis, etc. Junto a los pediatras especializados en Adolescencia habrá que disponer de Psiquiatras Infanto-Juveniles y contar con la colaboración estrecha de Ginecólogos con interés y experiencia en la infancia.

Las Unidades de Adolescencia se convertirán así en Unidades de Medicina de la Transición. Como debe hacerse la transmisión de los pacientes pediátricos a las Unidades homónimas de adultos? La relación estrecha entre los Endocrinólogos pediátricos y los de adultos, cada vez más intensa y objeto de comunicaciones en Congresos y Publicaciones, es indispensable para una atención y seguimiento óptimo de estos enfermos. Las relaciones personales entre ambas Unidades son básicas para una buena transición, que debe hacerse suave y progresivamente. El adolescente y su familia deben ser preparados para confiar en sus nuevos especialistas, y éstos conocer al paciente y su entorno familiar. La reevaluación diagnóstica tiene que hacerse conjuntamente aplicando protocolos reconocidos internacionalmente. La evolución posterior ya en manos de los endocrinólogos de adultos, es de gran interés para nosotros los pediatras endocrinólogos y debe ser de algún modo consensuada y protocolizada conjuntamente. Por éste y otros motivos las relaciones entre endocrinólogos pediatras y de adultos son obligadas y de todo punto necesarias.

Área diagnóstica

Biología molecular

El desarrollo de técnicas de *Biología Molecular* va a permitir el conocimiento etiológico y por tanto la fisiopatología de muchas enfermedades hasta ahora calificadas como idiopáticas. Dos cuadros clínicos descritos uno por Laron et al en 1966[3], y el otro por Illig et al en 1970[4] suponen a este respecto dos hechos relevantes en la Endocrinología Pediátrica.

Por un lado se identificó una forma severa de nanismo que cursaba con elevados niveles plasmáticos de GH y una muy disminuida actividad de la entonces denominada "sulfation factor" o somatomedina, hoy IGFI-I[3]. Posteriormente se demostró en este tipo de pacientes que el defecto molecular se basaba en una anomalía del receptor de la GH lo que explicaba la no síntesis de IGF-I y por ello la resistencia a la GH[5].

El cuadro clínico descrito por Illig et al se caracterizaba por una práctica ausencia de GH plasmática con su correspondiente cuadro clínico severo y un efecto transitorio del tratamiento con GH que era neutralizada a las pocas semanas por la aparición de anticuerpos anti GH[4]. Los autores lo denominaron déficit selectivo de GH Tipo A, que es como se conoce en la actualidad.

La demostración de una delección del gen codificador para la GH por J.A. Phillips III et al en 1981, supuso el primer ejemplo de un defecto molecular causante de un cuadro clínico[6].

Posteriormente la descripción de los déficits múltiples hipofisarios debidos a anomalías de los genes Pit-1[7],

PROP-1[8], cuadros de resistencia parcial a la GH[9], el papel del gen SHOX en la baja talla del síndrome de Turner[10] etc., etc. han supuesto unos grandes avances en continua evolución.

Esto ha permitido conocer con exactitud el origen de bastantes cuadros clínicos relacionados con la E.P. y dar un adecuado consejo genético. Pero también nos ha sorprendido observar cómo determinados defectos génicos como el del PROP-1 expresan su múltiple patología endocrina asincrónicamente, de tal modo que se hace necesario proseguir el control del niño afecto a lo largo de muchos años para detectar defectos que en años previos no existían.

Tampoco los estudios moleculares que demuestran defectos concretos génicos, han logrado que nos expliquemos como una anomalía puntual monogénica puede evitar la expresión del alelo sano y provocar la enfermedad o cómo el mismo defecto molecular puede expresarse tan distintamente en familiares afectos. También hemos conocido anomalías puntuales de regiones intrónicas hasta hace poco consideradas "no activas". La descripción cada vez más frecuente de polimorfismos nos obligan a pensar si en determinadas ocasiones pueden ser algo más que variantes de la composición génica sin traducción clínica.

La generalización del uso de microarrays (biochips) que permiten analizar rápidamente la composición de secuencias de ADN o ARN va a facilitar enormemente no sólo el conocimiento de la composición génica y sus alteraciones sino la expresión del mensaje genético, la interacción génica, la significación de los polimorfismos, la relación genotipo-fenotipo, la tolerancia individual y efectividad de los tratamientos (Farmacogenómica) etc. Probablemente ciertos estudios citológicos pasarán a ser técnicas del pasado. Estos y otros avances van a impulsar grandemente nuestros conocimientos diagnósticos y nuestras posibilidades preventivas y terapéuticas.

Diagnóstico precoz

Así como el *diagnóstico precoz* del hipotiroidismo primario congénito se lleva a cabo sistemáticamente desde su impulso en Europa por Illig et al en 1976[11], el de la hiperplasia suprarrenal y concretamente la debida a un déficit de 21 hidroxilasa no ha sido hasta muy recientemente recomendada tanto por la ESPE como por la LWSPE para su aplicación a todos los recién nacidos[12].

No sucede así con la detección precoz del Síndrome de Ullrich-Turner y del Síndrome de Klinefelter, del que somos partidarios al permitir la programación muy temprana de su seguimiento diagnóstico y tratamiento adecuado de trastornos del lenguaje (S. Klinefelter) o de la percepción espacial (S. Ullrich-Turner) que dificultan seriamente su aprendizaje escolar y los colocan en situación de inferioridad.

ÁREA TERAPÉUTICA

La obtención de proteínas por recombinación genética supuso un avance decisivo en nuestro arsenal terapéutico. La primera proteína obtenida de este modo fue la insulina seguida poco después por la hormona de crecimiento. IGF-I, Gonadotropinas, Eritropoyetina, etc. son otras tantas hormonas protéicas obtenidas por recombinación genética. En el caso de la hormona de crecimiento ésta técnica resolvió por un lado la limitación terapéutica que suponía la escasez de materia prima y por otro desapareció el riesgo y sus trágicos efectos de la encefalitis de Creutzfeldt-Jacob.

La disponibilidad ilimitada de GH ha permitido ampliar sus indicaciones terapéuticas al S. de Turner, S. de Prader-Willi-Labhart, RCIU, etc. lo que ha supuesto un indudable avance.

Pero al tiempo que se van ampliando indicaciones para algunos productos, en otras áreas relacionadas con la sustitución hormonal van apareciendo sombras que se proyectan sobre nuestras indicaciones pediátricas. Así por ejemplo las expectativas que suscitó la obtención de rIGF-I no han sido confirmadas. Otro ejemplo puede extraerse del artículo publicado en Science en 1992 avisando de un riesgo incrementado de padecer cáncer de mama invasivo, enfermedad coronaria y embolismo pulmonar en mujeres adultas tratadas con Estrógenos y Progesterona como sustitución hormonal en la menopausia[13]. Si bien la indicación pediátrica de la sustitución con estrógenos y progesterona es mucho más limitada que en la edad adulta, se hacen necesarios estudios farmacológicos en la edad infanto juvenil, especialmente medicaciones de cierto riesgo.

Esta comunicación y la recomendación de no recibir el tratamiento hormonal sustitutivo a miles de mujeres norteamericanas fue seguida poco después por otra en la que se comunicaba la síntesis de una molécula llamada estren con efectos positivos sobre la mineralización ósea en la rata ovariectomizada, similares a los estrógenos, pero sin sus efectos secundarios[14].

La ampliación del tratamiento no sustitutivo con hormona de crecimiento a distintas indicaciones exige protocolos clínicos bien diseñados y estudios de farmacovigilancia prolongados como el del KIGS[15].

La investigación de fármacos en la Infancia tendrá que ser por fuerza desarrollada en los próximos años. De hecho los niños son auténticos huérfanos terapéuticos desde el momento en que se aplican a ellos dosis empíricas derivadas de los adultos, obviando quizás temerariamente la importancia de la edad y sexo en la reactividad a los fármacos.

Sólo un pequeño porcentaje de fármacos en el mercado norteamericano aparecidos en los últimos 10 años fue lanzado con autorización pediátrica y en Europa más del 50 % de los medicamentos utilizados en niños han sido evaluados sólo en adultos. Unicamente el 10 % del total

de Ensayos Clínicos se realizan en el niño y la mayor parte de los medicamentos utilizados por los menores no están adaptados a sus características, por lo que la Comisión Europea va a adoptar medidas para evitarlo[16].

Los estudios de Farmacogenética impulsarán próximamente la individualización terapéutica, teniendo en cuenta las grandes variaciones de respuesta interindividual, especialmente en moléculas con poco margen de seguidad[17]. En este sentido los estudios sobre posible genotoxicidad de algunos fármacos como la GH son de especial relevancia al comprobar la no inducción de mutageneicidad[18]. Estudios similares deben ser estimulados y promovidos por las Autoridades Sanitarias. La creación de Servicios de Farmacología Pediátrica es necesaria para responder a esta evidente necesidad de que el niño deje de ser un huérfano terapéutico.

La terapia génica es todavía de momento una idea de futuro, mientras que el uso terapéutico de células embrionarias es prácticamente ya una realidad que abre horizontes de esperanza a miles de nuestros enfermos.

Al tiempo que avanzamos en el conocimiento de muchas situaciones pediátricas susceptibles de ser tratadas y del mejor modo, la *prevención* debe ocupar un sitio preferente en nuestra actividad. Un ejemplo es la obesidad. Descrita como una de las epidemias actuales y declarada por la OMS como una de las cinco situaciones de riesgo de los países desarrollados, la obesidad ha incrementado su prevalencia en niños y adolescentes desde el 11 % al 15 % en el período comprendido entre 1988 y 1994 en USA[19]. Particularmente preocupante es el incremento de 10 veces de la diabetes de tipo II en la infancia, íntimamente ligado a la obesidad[20]. Pero además, accidentes cardiovasculares, osteoporosis, alteraciones musculoesqueléticas, trastornos psicológicos, y en general problemas de salud se dan con mucha mayor frecuencia en individuos que ya son obesos a los 20 años. El ejercicio físico introducido en los esquemas educacionales del niño desde los 2-3 primeros años de vida, no sólo supondría un arma preventiva de la obesidad sino de otras también denominadas epidemias silentes como es la osteoporosis[21].

La práctica de ejercicio físico inculcada desde los primeros años como hábito de vida y no sólo como materia obligatoria escolar, junto a unas pautas de nutrición de sentido común y adaptadas a cada caso, suponen un medio eficaz para tratar o incluso quizás prevenir la resistencia a la insulina que se observa en un buen número de niños nacidos con RCIU, además de favorecer la mineralización esquelética y evitar la obesidad. De hecho un estudio reciente en más de 300 mujeres norteamericanas, en situación de riesgo de desarrollar una diabetes de tipo II, demuestra claramente la superioridad del ejercicio físico como parte de modificación de los hábitos de vida, sobre la Metformina y sobre el Placebo en orden a mejorar el status metabólico y prevenir o retrasar la aparición de la diabetes[22].

Los avances en nuestros conocimientos tienen un lado negativo si traen consigo una deshumanización en la relación médico-paciente, al tener que estar no sólo mejor informado, sino trabajar más rápido, ver más pacientes y recortar más tiempo del trato con ellos, y depender más de los tests[23]. Probablemente nuestro éxito próximo radicará en hacer compatible nuestra puesta al día en lo científico, con el mantenimiento de una necesaria y humana relación con los pacientes y con saber administrar nuestra pérdida de control que deberemos compartir cada vez más con políticos y economistas.

BIBLIOGRAFÍA

1. Barker DJP, Gluckman PD, Godfrey KM, Harding JE, Owens JA, Robinson JS. Fetal nutrition and cardiovascular disease in adult life. Lancet 1993;341:938-41.
2. Kimble R, Hardine J, Kolbe A. Intraluminal IGF-I ameliorates the histological changes of gut atresia in fetal sheep. Proceedings of the New Zealand Australian Perinatal Society. Auckland 1995;77,Abstract A48.
3. Laron Z, Pertzelan A, Mannheimer S. Genetic pituitary dwarfism with high serum concentrations of growth hormone: A new inborn error of metabolism? Isr J Med Sci 1966;2:152-5.
4. Illig R, Prader A, Ferrández A, Zachmann M. Familiärer pränataler Wachstumshormon-Mangel mit erhöhter Bereitschaft zur Bildung von Wachstumshormon-Antikörpern. In: Endokrinologie der Entwicklung und Reifung. J Kracht Ed. Springer Verlag 1970;246-7.
5. Jacobs LS, Sneid DS, Garland JT et al. Receptor active growth hormone in Laron dwarfism. J Clin Endocrinol Metab 1976;42: 403-6.
6. Phillips JA III, Hjelle BL, Seeburg PH, Zachmann M. Molecular basis for familial isolated growth hormone deficiency. Proc Nat Acad Sci USA, 1981;78:6372-5.
7. Pfäffle RW, di Mattia 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: 1118-21.
8. Cogan JD, Wu W, Phillips III JA, et al. The Prop 1, 2-base pair deletion is a common cause of combined pituitary hormone deficiency. J Clin Endocrinol Metab 1998;83:3346-9.
9. Goddard AD, Covello R, Luoh SH, et al. Mutations of the growth hormone receptor in children with idiopathic short stature. N Engl J Med 1994;333:1093-998.
10. Rao E, Weiss B, Fukami M, Rump A, Niesler B et al. Pseudoautosomal encompassing a novel homebox gene cause growth failure in idiopathic short stature and Turner síndrome. Nature Genet 1997;16:54-63.
11. Illig R, Rodríguez C. Möglichkeit einer TSH "screening" meted zur Entdeckung der Hypothyreose bei Neugelorenen. Pädiatrie und Pädologie 1977;Suppl 5:123-34.
12. Ritzen M. Consensus statement on management of 21-hydroxylase deficiency, March 2002. Horm Res 2002;58(Suppl. 2):3.
13. Enserink M. The vanishing promises of hormone replacement. Science 2002;297:325-6.
14. Kousteni S, Chen JR, Bellido T, et al. Reversal of bone loss in mice by nongenotropic signaling of sex steroids. Science 2002;298:843-6.

15. Wilton P. Adverse events during GH treatment: 10 years experience in KIGS, a pharmacoepidemiological suvery. In: Growth Hormone Therapy in KIGS-10 Years Experience, M. Ranke and P. Wilton Eds., Heidelberg, Leipzig Barth, 1999;Chapter 31: 349-364.

16. Comisión Europea. La UE alienta a los Laboratorios a desarrollar medicamentos pediátricos. JANO on Line 2002;54.

17. Reed MD. Optimal sampling theory: An overview of its aplication to pharmacokinetic studies in infants and children. Pediatrics 1999;104:627-32.

18. Mayayo E, Lanuza J, Ferrández Longás A, Labarta JI, Bernal ML, Sinués B. GH therapy in GH-deficient states at 0,5 U/Kg/week for one year doesn't increase the risk of exposure to mutagens. Horm Res 1995;45(S-1):60.

19. Hill JO, Wyatt HR, Reed GW, Peters JC. Obesity and the environment: Where do we go from here? Science 2003;299:853-5.

20. Pinhas-Hamiel, Dolan LM, Daniels SR. Increased incidence of non-insulin dependent diabetes mellitus among adolescents. J Pediatr 1996;128:608-15.

21. Piepkorn B, Kann P, Scheler B, Beyer J. Influence of physical activity in childhood on bone status in late adulthood. In: Paediatric Osteology. Prevention of Osteoporosis-a Paediatric Task? Schönau E, Matkovic Eds. Elsevier 1998;125-33.

22. Diabetes Prevention Research Group. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or Metformin. N Engl J Med 2002;346:393-403.

23. de Groot LJ. Endocrinology 2000-2010: Some thoughts on our future. J of Paediatr Endocrinol Metab 2001;14:1387-92.

La adolescencia hoy

M. Magaña

Pediatra-Acreditada en Medicina del Adolescente. Hospital Infantil Universitario Miguel Servet. Zaragoza. España.

La palabra adolescencia deriva del latín "adolesco-adolescere", que significa adolecer y traducimos en la práctica como "crecer a pesar de todo, con dificultades".

La OMS que delimita la edad adolescente entre los 10 y los 19 años, dice lo siguiente: La salud de los adolescentes y jóvenes reviste una importancia decisiva para la sociedad, de ella depende el porvenir. Representan un factor considerable de progreso. Es necesario poner su energía y su idealismo al servicio de todos. Las condiciones en las que viven y su modo de vida, los marcará para siempre.

El I.N.E. contabiliza la población española comprendida entre los 10 y los 19 años, en 5.650.000 personas (1998).

La adolescencia comprende un importante período de la vida, durante el cual se producen grandes cambios físicos, cognitivos, sociales y psicológicos

Sabido es que todo cambio provoca una "crisis" y toda crisis requiere una "adaptación", la cual podrá desarrollarse de forma fisiológica o patológica.

La adolescencia considerada como una etapa del desarrollo, es un fenómeno cultural, un lujo derivado de la sociedad industrial que ha hecho que se vaya prolongando progresivamente esta época de la vida, condicionando su paso cada vez más tardío al mundo laboral y a la autonomía personal. Es la etapa de la vida con mayor número de factores de riesgo.

Es una etapa de la vida que es necesario vivir plenamente, de forma íntegra, ya que si no es así, el adulto no estará completamente desarrollado (Blas Taracena del Piñal).

La salud del adolescente es el resultado del desarrollo de las etapas anteriores y de los efectos de las circunstancias presentes.

Es una etapa vital óptima para hacer bien la "transición" a la vida adulta, ya que es cuando se establecen una serie de aprendizajes ligados a futuras conductas. Es necesario que el paso de adolescente a adulto se realice de la forma menos traumática posible, tanto para el adolescente como para sus padres y entorno.

Para dar el paso a depender desde el punto de vista sanitario del médico de adultos necesitan información, habilidad para tomar decisiones, confianza en sí mismos y capacidad de resistencia frente a las nuevas relaciones. Ahí debe desarrollar un papel fundamental el médico de adolescentes, el pediatra que lo ha acompañado a lo largo de cada etapa de desarrollo.

Los adolescentes tienen unas peculiaridades específicas de enfermar:

1. Su patología puede ser real o imaginaria.
2. Aceptan peor las enfermedades visibles (acné, ginecomastia), que las más graves pero no visibles.
3. Dan gran importancia a su desarrollo corporal e imagen.
4. No les preocupa prevenir enfermedades de cara al futuro. Viven el presente
5. No dan importancia al riesgo.
6. Presentan conflictos y conductas de riesgo

Su integración social está condicionada por lo que ocurra con las primeras experiencias, así como el medio en que se desarrollan; de ahí la importancia de promocionar su salud integral y dar pautas de prevención.

Pero la atención sanitaria que recibe el adolescente en nuestro país, es claramente inferior a la de las edades anteriores de la vida. Al lactante, pre-escolar y escolar, que aún estando sanos, los visita el pediatra varias veces al año, los pesa, los mide, controla sus vacunas, su alimentación, informa a los padres, etc. Es indudable que el adolescente no goza de estos privilegios.

El adolescente desde el punto de vista de salud integral es un "desconocido abandonado", un "huérfano".

Su situación actual en este aspecto recuerda la de los lactantes de finales del siglo XIX, como nos muestran estos dos ejemplos: En el Hospital del Emperador Francisco José, en la Praga de 1880, se podía leer en un gran cartel en la puerta de entrada: "Los lactantes solo serán admitidos excepcionalmente y con especial autorización del Director", o bien los consejos que en 1884, Henoch, jefe de la Clínica Universitaria de Berlín daba a Heubner, cuando le sucedió en el cargo: "Suprima por completo la clínica de lactantes, no hace más que desacreditar al Centro".

¿Es quizá esta situación comparable a la que viven actualmente los adolescentes?

El adolescente necesita un médico, no un amigo, que además de tener una formación adecuada, disponga de

elevadas dosis de motivación e ilusión siendo fundamental que tenga superada la etapa de su propia adolescencia.

Los programas de las Facultades de Medicina no suelen tratar la problemática adolescente, pero tampoco figuran referencias docentes en los programas MIR o similares. Los pediatras terminan actualmente su óptima, amplia y larga formación sin ninguna referencia a la salud del adolescente.

Los adolescentes tienen derecho a poder hablar para resolver sus problemas de salud con unos médicos y un personal sanitario competente que conozca bien las características de estas edades y tenga en cuenta:

1. Que en estas personas en evolución hay unas características en una época, que no se dan en otra

2. Que la normalidad tiene unos parámetros muy amplios

3. Que la evolución de las distintas características no es homogénea para el mismo sujeto.

4. Que la parte más importante de su patología va a ir ligada al rápido crecimiento en todos los aspectos.

La Dra. Adele Hofmann en 1977 dejó escrito: Todos los adolescentes tienen derecho a recibir servicios de salud acorde a sus necesidades. Los servicios de salud inapropiados para este grupo de edad, con profesionales insuficientemente entrenados, junto con barreras legales e institucionales, dificultan el acceso a dichos servicios por parte de los adolescentes. Todos los programas deberían reconocer la progresiva capacidad de los adolescentes para participar en el cuidado de su salud, evitando que sean tratados como receptores pasivos.

Esta atención comprende tres apartados que se complementan:

1. Asistencia en todas las maneras de enfermar, tanto físicas como psíquicas o sociales.

2. Vigilancia saludable de su crecimiento y desarrollo.

3. Prevención de posibles enfermedades o desviaciones de la normalidad, tanto físicas como psíquicas o sociales.

En conclusión, Los adolescentes necesitan de forma perentoria una atención integral planificada y eficaz y la están reclamando a gritos, aunque a veces sea con el silencio de la desesperación y la impotencia.

Para remediar la actual inercia social frente a los problemas del adolescente es necesario implicar en ellos, no solamente a los médicos especialistas, sino a los padres, poderes públicos y a la sociedad en general.

Bibliografía

1. Prandi F. Una visión integral del adolescente y su salud. Bol Pediatría 1992;33:321-7.

2. AMA Council on Scientific Affairs. Confidential health services for adolescents. JAMA 1993;269:1420-4.

3. Hofmann AD. A rational policy toward consent and confidentiality in adolescent health care. J Adolesc Health Care 1980;1:9-17.

4. Mardomingo M.ªJ. Psiquiatría para padres y educadores. Ciencia y arte. Ed. Narcea. Madrid. 2002.

Anorexia nerviosa: Avances

M.T. Muñoz y J. Argente

Hospital Infantil Universitario Niño Jesús. Servicio de Endocrinología Pediátrica. Departamento de Pediatría. Universidad Autónoma. Madrid. España.

INTRODUCCIÓN

La anorexia nerviosa (AN) es una enfermedad psicosomática que se caracteriza por una pérdida ponderal inducida y mantenida por el propio paciente, que le conduce a una malnutrición progresiva y rasgos psicopatológicos peculiares (distorsión de la imagen corporal y miedo a la obesidad)[1].

La prevalencia de trastornos de la conducta alimentaria (TCA) entre adolescentes y adultos jóvenes en un estudio reciente realizado en nuestro país en población femenina entre 12 y 21 años, es del 0,3% en AN, del 0,8% en bulimia nerviosa (BN) y del 3,1% en TCA no especificados; en suma, el 4,1% de la población española estudiada padece algún tipo de TCA[2]. La AN tienen importantes repercusiones sobre múltiples órganos y sistemas (cardiovascular, gastrointestinal, hematológico y renal, entre otros). Estas alteraciones son producidas por múltiples causas y su desarrollo es consecuencia de la interacción de distintos factores inespecíficos: genéticos, perinatales, genéricos, de personalidad y familiares, entre otros; con otros específicos, llamados factores dietéticos, responsables de las decisiones voluntarias de perder peso. En las pacientes con AN se han descrito un gran número de anomalías endocrinológicas y metabólicas, entre las que se incluyen: amenorrea-oligomenorrea, retraso puberal, hipotiroidismo, hipercortisolismo, alteraciones en el eje de la hormona de crecimiento (GH) y del metabolismo óseo, entre otras.

PÉPTIDOS REGULADORES DEL APETITO

El hipotálamo es un órgano clave en el control del metabolismo energético. Por una parte, es responsable de la sensación de hambre y saciedad y, por tanto, del ingreso energético; y por otra parte, mediante la modulación del sistema nervioso simpático, interviene en la termogénesis adaptativa y, por tanto, en el gasto energético, siendo ambas funciones controladas por diferentes neuropéptidos[3]. Se han identificado numerosas sustancias, sintetizadas en diferentes partes del organismo, que actúan como señales aferentes sobre estos centros nerviosos, modificando en sentido positivo o negativo el apetito y el gasto energético.

La regulación del balance energético a largo plazo se realiza mediante un sistema constituido por hormonas segregadas en proporción a la adiposidad corporal, como la leptina y la insulina, que actuarían sobre el SNC. Éste a su vez responde a los cambios en la grasa corporal, activando la vía anabólica o catabólica. La primera, mediante la producción de NPY que estimula la ingestión de alimentos, y la segunda a través del sistema de la melanocortina hipotalámica (α-MSH), lo que reduce y produce pérdida de peso[4] (fig. 1).

La leptina es una hormona sintetizada por el tejido adiposo que desempeña un papel clave en la regulación de la ingesta y del gasto energético. Los mecanismos fisioatológicos últimos que regulan las acciones de esta hormona se desconocen; si bien, numerosos estudios demuestran que su principal órgano diana es el hipotálamo[5]. Los efectos hipotalámicos de la leptina serían una disminución del apetito con la consecuente pérdida de peso y activación del eje gonadal por aumento de la secreción de la hormona liberadora de gonadotrofinas (GnRH). También existen datos que indican una acción directa de la leptina sobre los tejidos periféricos al reducir la síntesis de ácidos grasos y triglicéridos, y aumentar la oxidación lipídica, lo que a su vez podría explicar la mejoría que genera ésta en la homeostasis de la glucosa.

La ghrelina, aislada inicialmente en el estómago, se ha detectado en el hipotálamo y en la hipófisis, y estimula la liberación de GH, así como de otras hormonas hipofisarias[6]. Por otra parte, está implicada en la homeostasis energética a través de una regulación hipotalámica, habiéndose descrito un aumento de la ingesta tras su administración, y demostrarse que la inyección intracerebroventricular de la misma incrementa la expresión de este neuropéptido[6]. Otros datos que apoyan la implicación de esta molécula en los trastornos nutricionales son el aumento de sus niveles plasmáticos en pacientes con anorexia nerviosa y su decremento en sujetos obesos[7].

El neuropéptido Y (NPY), es un neurotrasmisor cerebral distribuído por el SNC que actúa como estimulador central del comportamiento alimentario. Su mecanismo principal de acción es opuesto al de la leptina, incrementando la ingesta y disminuyendo la termogénesis[8]. Ejerce

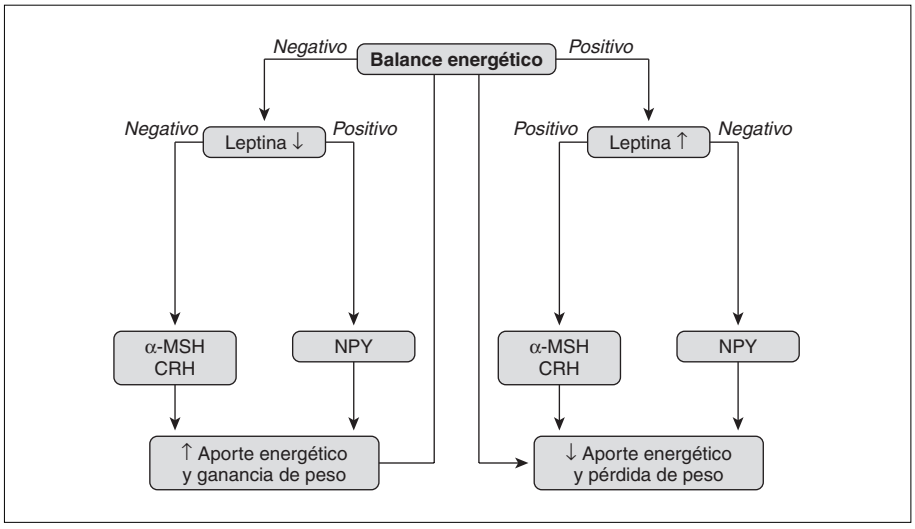


Figura 1. *Modelo teórico de regulación del balance energético.*

su acción a través de diferentes receptores (Y1 a Y5), siendo el RNPYY1 y el RNPYY5 los más selectivos para estimular la ingesta[8].

El sistema de la serotonina (5-hidroxitriptamina; 5-HT) posee una función integral en el control del apetito, en el comportamiento social (control de impulsos), así como en la respuesta al estrés. Partiendo de la aparente implicación de la disfunción serotoninérgica en la AN, diferentes autores han detectado en una población de pacientes afectas de AN la existencia de un polimorfismo en el alelo 1438A (1438 G/A) en la región del promotor que codifica el gen del receptor 5-HT2A[9]. Sin embargo, otros autores no confirman esta asociación. Nacmias et al. encuentran una asociación significativa en la presencia del alelo 1438 A en pacientes con AN restrictiva, hecho que no se asociaba en AN purgativas y bulimias[10].

Eje Hipotálamo-hipófiso-gonadal

Las pacientes con AN presentan un hipogonadismo hipogonadotropo aislado, de origen hipotalámico. Cuando el cuadro clínico se instaura antes o durante la pubertad, ésta se caracteriza por una falta de inicio o una detención en la progresión, y de un estirón puberal tardío y de menor magnitud[11]. Si la enfermedad se presenta cuando el desarrollo puberal ha finalizado, se traduce clínicamente por amenorrea secundaria. La malnutrición que presentan estas pacientes puede producir un retraso en el inicio de la pubertad y una disminución del ritmo de crecimiento, lo que se ha interpretado como un mecanismo de adaptación a la escasez de nutrientes.

El hipogonadismo hipogonadotropo que presentan estas pacientes puede ser debido a distintos factores: la disfunción hipotalámica, la pérdida de peso, las alteraciones de los esteroides sexuales, de los neurotrasmisores, de la melatonina y de la leptina y, el ejercicio físico, entre otros. Las mujeres con AN tienen niveles basales disminuídos de la hormona luteinizante (LH) y de la hormona folículoestimulante (FSH), así como niveles bajos de estradiol, indicando una alteración de la función hipotálamo-hipófiso-ovárica[11]. La recuperación del peso se acompaña, en general, de un incremento de los niveles de ambas gonadotrofinas. Estudios de la secreción espontánea de LH durante 24 horas en pacientes con AN han observado una disminución de la frecuencia y de la amplitud de los pulsos de dicha actividad secretoria. Tras la recuperación de peso en estas pacientes, se produce un incremento de la secreción de gonadotrofinas; por tanto, la malnutrición podría ser uno de los factores implicados en la alteración de esa actividad secretoria[12].

Se han descrito alteraciones en el sistema de los neurotrasmisores, fundamentalmente del sistema dopaminérgico como de los opioides endógenos en las pacientes afectas de AN, ambos péptidos involucrados en la regulación de la hormona hipotalámica liberadora de gonadotrofinas (GnRH)[13]. Aún permanece sin clarificar si la alteración de los neurotrasmisores es un trastorno primario o secundario a la malnutrición.

La leptina interviene tambien en la regulación del desarrollo gonadal y en el de la función reproductora, describiéndose receptores para la leptina en la adenohipófisis y en las gónadas, aunque la significación biológica de estas acciones constituyen actualmente objeto de investigación[14]. Todo ello ha sugerido que la leptina, podría regular además la secreción hipotalámica de GnRH, y desempeñaría una función relevante en el inicio y mantenimiento de la función gonadal en la especie humana[15]. En los sujetos con depósitos grasos escasos, como es el caso de las bailarinas o los corredores de maratón, entre otros, son frecuentes los trastornos de la función reproductora y el hallazgo de niveles séricos disminuídos de esteroides sexuales. Un fenómeno similar de involución del eje hipotálamo-hipófiso-gonadal se produce en las

pacientes con anorexia nerviosa tras la pérdida de los depósitos grasos, como consecuencia de la restricción voluntaria de la ingesta de nutrientes. Se ha especulado en ambos casos que estos trastornos en la función gonadal podrían estar relacionados con la disminución de los niveles séricos de leptina que se producen como resultado de la pérdida de tejido adiposo[16]. En contra de esta hipótesis está el hallazgo observado por nuestro grupo en las pacientes con AN, en donde la recuperación ponderal parcial, no se acompaña, al menos de forma simultánea, de un incremento significativo de los niveles de leptina ni tampoco de una recuperación de la función gonadal; si bien, es posible que para ello se requiera un tiempo mas prolongado de recuperación ponderal[17].

Existe una asociación clara entre niveles de melatonina y función gonadal en humanos, observándose niveles nocturnos elevados de melatonina en las mujeres con amenorrea hipotalámica. Diferentes estudios realizados en pacientes con AN[18], observan niveles nocturnos elevados de 6-sulfatoximelatonina (principal metabolito excretado por la orina), tanto al diagnóstico de la enfermedad como tras la recuperación de peso, estando las pacientes en las dos situaciones en amenorrea. Esto podría ser debido a una insuficiente ganancia ponderal o a la necesidad de un período más largo de recuperación de peso.

Se ha demostrado en pacientes con AN, que cuando recuperaban el 90% de peso adecuado a su talla recuperaban la menstruación dentro de los 6 meses siguientes. Se puede deducir entonces, que uno de los factores decisivos para la normalización de la función gonadal es la recuperación del estado nutricional[19].

Eje de la hormona de crecimiento

Aunque los estudios disponibles son en ocasiones contradictorios, la mayoría de ellos indican que un porcentaje importante de las pacientes con AN presenta niveles de GH basales y tras estímulo con GHRH elevados[20,21]. Los estudios que han analizado la secreción espontánea de GH (SEGH) en pacientes con AN son relativamente escasos. Argente et al[22], estudiaron la SEGH en un grupo de pacientes anoréxicas, en el momento del diagnóstico y en dos momentos diferentes de la recuperación ponderal, y encontraron que estas pacientes tienen, en el momento del diagnóstico, una SEGH heterogénea. Los niveles medios de GH en 24 horas fueron en el 40% superiores a 3 ng/mL (límite bajo de su rango de normalidad) y en el 60% restante inferiores. Las diferencias entre ambos grupos respecto al control eran el resultado de modificaciones en la amplitud de los picos de secreción, pero no de su frecuencia. En ambos grupos, la recuperación ponderal parcial, al menos un 10% de su peso inicial, significó la normalización de los parámetros de SEGH. El patrón de GH observado en estas pacientes, unido a la existencia de una correlación negativa entre la secreción basal y pulsátil de GH con el IMC, sugiere que las alteraciones en la secreción de GH observadas en la AN estarían en relación directa con la malnutrición.

Los niveles séricos de la proteína transportadora de GH (GHBP) en las pacientes con AN se encuentran muy disminuidos, reflejando, posiblemente, una disminución en el número de receptores somatogénicos de la GH. Los niveles séricos de GHBP tienden a normalizarse con la recuperación ponderal[23]. La reducción de los receptores de GH sería, probablemente, uno de los principales mecanismos de resistencia a la GH. Las causas que determinan la reducción de los niveles de GHBP no son bien conocidas, pero los hallazgos son concordantes con los observados en otras formas de malnutrición[24]. Se ha sugerido que la hipoinsulinemia o las alteraciones en la función tiroidea o el hipoestrogenismo que acompañan a la malnutrición[25] podrían estar relacionadas con estos bajos niveles de GHBP. Por otro lado, numerosos estudios han demostrado la correlación que existe entre los niveles séricos de GHBP y el IMC, el porcentaje de grasa corporal y, más concretamente, con la cantidad de grasa visceral[26]; dado que, no está demostrado que la GHBP circulante proceda única o preferencialmente de los receptores hepáticos de GH, es posible que otros tejidos, como el adiposo, puedan contribuir a determinar sus niveles plasmáticos. Si esto fuera así, la grave reducción del tejido adiposo que presenta las pacientes con AN podría reducir las concentraciones séricas de GHBP. En este mismo sentido, se ha sugerido que, dado que las pacientes con AN presentan una marcada disminución de los niveles séricos de leptina y una excelente correlación entre estos y los niveles plasmáticos de GHBP[27], serían los cambios en los niveles séricos de leptina la señal fisiológica que induciría las modificaciones que el estado nutricional determina en la expresión de la GHBP/receptor de GH[28].

Las pacientes con AN presentan una marcada reducción en los niveles séricos de IGF-I, que tienden a normalizarse tras la recuperación ponderal[29]; no obstante, el tiempo necesario para ello, al igual que ocurre en otras formas de malnutrición, como la enfermedad celíaca, puede ser muy prolongado[30]. La IGF-I es un proteína dependiente de GH pero muy sensible a los cambios nutricionales. En estas pacientes, los niveles séricos de IGF-I no se correlacionan con la secreción de GH[21], lo que sugiere que en la AN la disminución de IGF-I es independiente de la GH (resistencia a la GH) y dependiente de la malnutrición. La coexistencia de niveles reducidos de IGF-I y normales o elevados de GH, indicaría la existencia de una resistencia a la acción de la GH en la malnutrición en general y, en la AN en particular. Los datos disponibles respecto a los niveles séricos de IGF-I libre son escasos y contradictorios; así, mientras que unos autores los encuentran normales, otros los encuentran disminuidos[22,31]; si bien, en ambos casos, la recuperación ponderal tiende a incrementarlos.

Las pacientes con AN presentan niveles séricos de IGFBP-1 e IGFBP-2 elevados, que tienden a normalizarse con la recuperación ponderal. Tanto una como otra parecen ser independientes de GH y muy sensibles a la regulación nutricional[32]. El mayor determinante del incremento de IGFBP-1 que se observa en las pacientes con AN es, probablemente, el marcado hipoinsulinismo que presentan; si bien, es probable que otros factores metabólicos u hormonales puedan también estar implicados, entre ellos: el incremento de glucagón y glucocorticoides, que aumentan la producción de IGFBP-1 en sinergismo con los bajos niveles de insulina, y, posiblemente también, la disminución intracelular de glucosa u otros sustratos específicos[33]. En la AN, como en otros estados de malnutrición, el incremento de IGFBP-2 parece depender de la asociación de todos estos factores: restricción energético-proteica, hipoinsulinismo y resistencia a la GH.

Los niveles séricos de IGFBP-3 se encuentran disminuidos en las pacientes con AN, como consecuencia de la resistencia a la GH, y tienden a normalizarse tras la recuperación ponderal[22,31]. Al contrario de lo que ocurre en otras situaciones catabólicas, en la AN no se ha observado un incremento de la proteolisis de la IGFBP-3[22].

IGFBP-4 e IGFBP-5 son dos IGFBPs presentes en el suero en concentraciones relativamente bajas pero que son muy importantes en el proceso de formación del hueso, en cuyo microambiente actuarían regulando las acciones de los IGFs[34]. En la AN los niveles séricos de ambas IGFBPs se encuentran muy reducidos y no se normalizan con la recuperación ponderal parcial[34].

El significado biológico de los cambios que sufren las IGFBPs en la AN y en la malnutrición en general es difícil de explicar; entre otros motivos, porque desconocemos en qué medida lo que observamos en el suero ocurre también en los diferentes tejidos periféricos. En cualquier caso, lo que sí sabemos es que la disminución en suero de la IGFBP-3, y por ende del complejo trimolecular IGFBP-3-IGF-ALS, impediría retener a los IGFs en el espacio vascular, favoreciendo la disminución de sus niveles plasmáticos. Por otro lado, el aumento de IGFBP-1 e IGFBP-2, dos proteínas de bajo peso molecular, capaces de atravesar la barrera vascular, facilitaría aún más la salida de los IGFs hacia los tejidos donde, además, podrían modular sus acciones. Se podría decir, entonces que, la modificación de los niveles séricos y tisulares de las IGFBPs es uno de los mecanismos a través de los que la malnutrición regula la concentración y acción de los IGFs y el eje somatotropo.

Densidad mineral ósea y marcadores óseos

La osteoporosis es otra complicación de la AN encontrándose, aproximadamente, en un 50% de mujeres jóvenes la densidad mineral ósea (DMO) por debajo de 2 desviaciones estándar. A veces es tan grave que facilita la aparición de múltiples fracturas[35]. Las causas de la pérdida de masa ósea en estas pacientes son desconocidas, pero algunos factores, como: la deficiencia de estrógenos, el exceso de glucocorticoides, la malnutrición y la baja ingesta de calcio, podrían estar implicados en la génesis de la osteoporosis.

La obtención de un depósito óptimo de contenido mineral óseo del esqueleto durante la infancia, la adolescencia y la vida adulta, va a depender de la interacción de factores nutricionales, hormonales y de los diferentes estilos de vida. La masa ósea de un sujeto se incrementa con la edad, el peso y la talla[35].

El grado de osteopenia dependerá de la edad de comienzo de la amenorrea y de su duración. Las pacientes con amenorrea primaria tienen una osteopenia más severa que las que presentan una amenorrea secundaria. Otros factores como la masa ósea previa al inicio de la enfermedad, factores genéticos y el grado de actividad física de estas pacientes desempeñan un papel importante[36]. Zipfel et al investigaron la densidad mineral ósea (DMO) en pacientes con AN durante un período de seguimiento de 3,6 años. Las pacientes con AN purgativas no recuperadas mostraban una reducción significativa de la DMO respecto a las pacientes restrictivas. Estos resultados sugieren que las pacientes anoréxicas purgativas tienen mayor riesgo de osteoporosis y podrían necesitar un tratamiento para prevenir la pérdidad de masa ósea[37]. El tipo de AN y el IMC durante la evolución de la enfermedad serían los mejores predictores de la DMO en la región lumbar[38].

La administración de estrógenos y gestágenos a adolescentes con disminución de la masa ósea y amenorrea durante un año, no fue capaz de inducir una recuperación significativa de la DMO[39]. Sin embargo, en las pacientes que eran capaces de recuperar espontáneamnete la mestruación, se producía un incremento del 20% en la masa ósea, comparadas con las que continuaban amenorreicas[40]. La razón por la cual los estrógenos son incapaces de incrementar la masa ósea en adolescentes con AN y amenorrea, es desconocida. Podría ser debido al no cumplimiento del tratamiento estrogénico o quizás a la corta duración del tratamiento. Por lo tanto, el tratamiento sólo con estrógenos no es suficiente para la recuperación de la masa ósea.

La leptina desempeña un papel crucial en el metabolismo óseo. De hecho, se conoce que la obesidad es protectora frente a la pérdida ósea y las fracturas osteoporóticas. Diferentes estudios han descrito una relación directa entre los niveles circulantes de leptina y la masa ósea y una reducción de la pérdida ósea inducida por ovariectomía en animales de experimentación tras la administración exógena de leptina[41]. Entre sus acciones destaca un efecto directo sobre células bipotenciales de médula ósea estimulando la proliferación y mineralización de osteoblastos e inhibiendo la multiplicación de adipositos y la generación de osteoclastos, siendo un factor de crecimiento para los condrocitos[42].

No obstante, aunque existen datos escasos y contradictorios con respecto al estudio del remodelado óseo en la AN, la utilización reciente de nuevos péptidos involucrados en estos procesos, tales como marcadores de formación ósea, como la isoenzima ósea de la fosfatasa alcalina (FAO), y de resorción ósea, como el telopéptido carboxiterminal de la cadena alfa 1 del colágeno tipo I (CTX), han demostrado una gran especificidad y sensibilidad en la investigación del metabolismo óseo[43].

En nuestra experiencia, la investigación de los marcadores de remodelado óseo en un grupo de pacientes con anorexia nerviosa restrictiva y osteoporosis, no ha detectado diferencias significativas entre los niveles de FAO entre el grupo con AN y el grupo control[44]. No obstante, el análisis de los niveles de FAO de estas pacientes individualizadamente muestra tres grupos diferentes de pacientes con niveles altos, medios o bajos de FAO, de acuerdo con su edad. Debe destacarse que el grupo con niveles de FAO por debajo del rango normal es el de las pacientes con menor grado de osteopenia y de descenso en su índice de masa corporal y, sin embargo, las pacientes con mayores valores de FAO presentan el mayor grado de pérdida de hueso. Asímismo, los niveles urinarios de βCTX son mejores marcadores de resorción ósea que los αCTX, y la preponderancia de fragmentos βCTX en orina (al contrario de lo que ocurre en sujetos control en los que predominan los αCTX) indicaría que el hueso existente en estas pacientes es antiguo[45].

Grinspoon et al demuestran un incremento significativo de la resorción ósea con disminución de la formación ósea en un grupo de pacientes anoréxicas antes de iniciar el tratamiento[46]. Otros autores, en pacientes tanto al diagnóstico como en fase de no recuperación, demuestran una tasa de resorción elevada y de formación ósea normal[47].

Los factores nutricionales son importantes en el proceso de mineralización, regulando el crecimiento y la mineralización del tejido óseo, y aportando los nutrientes energéticos necesarios para la realización de este proceso. Niveles bajos de IGF-I se observan en situaciones de malnutrición y se correlacionan con el IMC en pacientes con AN, indicando que la malnutrición podría contribuir a la disminución de la masa ósea en adolescentes con AN[48]. Sin embargo, no conocemos todavía bien si estas pacientes podrían beneficiarse de la administración de GH biosintética o IGF-I recombinante. Diferentes estudios han analizado los efectos de IGF-I recombinante humana en la formación ósea en pacientes con AN[49]. La administración de IGF-Ir a dosis de 100 μg/kg, s.c., por día, durante 6 días, producía un icremento de los marcadores de formación y resorción ósea. Por el contrario, la administración de IGF-I a dosis de 30 μg/kg, s.c., por día, producía únicamente incremento de la formación ósea[50].

En las pacientes con AN el mecanismo de pérdida de masa ósea no parece ser un aumento de la resorción frente a la formación con respecto a las chicas controles. Es posible que el incremento de remodelado óseo que se observa sea un mecanismo desarrollado por el organismo tratando de restaurar la masa ósea[51]. Sin embargo, el gran déficit de calcio de estas pacientes (la pérdida de aporte exógeno por el déficit alimenticio produce una liberación del calcio óseo con el fin de mantener la homeostasis del fluido extracelular), y el déficit de aminoácidos, debido al estado de ayuno, harían imposible la restauración de la masa ósea[52].

Consideraciones finales

Existen evidencias que sugieren la existencia de una disfunción hipotalámica en las pacientes con AN. En general, estas alteraciones se normalizan tras la recuperación de peso al tratarse de epifenómenos. En un contexto de escaso aporte de macro y micronutrientes, los procesos que, como el crecimiento, el desarrollo puberal o la reproducción, no son vitales, ya que incrementan el gasto energético-proteico y no son imprescindibles para la supervivencia, no tienen lugar y deben ser relegados hasta que las condiciones nutricionales mejoren.

La pérdida de peso, la duración de la amenorrea, el déficit de estrógenos y los niveles bajos de IGF-I, contribuyen a la pérdida de masa ósea en mujeres con AN con gran riesgo de fracturas. Diferentes estudios demuestran que la administración de estrógenos y gestágenos no mejora la osteopenia en mujeres jóvenes con AN, encontrando una pérdida severa de masa ósea que puede progresar a pesar del tratamiento con estrógenos. La recuperación de peso, el aporte de suplementos de calcio y vitamina D y la realización de un ejercicio físico moderado, son todos ellos elementos prioritarios en el tratamiento de la osteoporosis en estas pacientes.

Una detección precoz junto con la instauración de una terapia psicológica y nutricional apropiadas, conforman las indicaciones mas adecuadas para evitar la osteopenia y/o osteoporosis en estas pacientes.

Bibliografía

1. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders: DSM-IV Washington, DC: Amer Psychiatric Association, 1994.
2. Perez-Gaspar M, Gual P, de Irala-Estevez J, Martínez-Gonzalez MA, Lahortiga F, Cervera S. Prevalencia de los trastornos de la conducta alimentaria en los adolescentes navarros. Medicina Clinica 2000;114:481-6.
3. Schwartz MW, Woods SC, Porte D, Seeley RJ, Baskin DG. Cerebral neurons system control of food intake. Nature 2000;404: 661-71.
4. Kaye WH, Berrettini NH, Gwirstman HE, Gold PW, Jimerson DC, Ebert MH. Contribution of CNS neuropeptide (NPY, CRH, and beta-endorphin) alterations to psychophysiological abnormalities in anorexia nervosa. Psychopharmacol Bull 1989;25: 433-8.
5. Rogol AD. Leptin and puberty. J Clin Endocrinol Metabol 1998; 83:1089-90.

6. Kojima M, Hosoda H, Date Y, Nakazato M, Matsuo H, Kangawa K. Ghrelin is a growth-hormone-releasing acylated peptide from stomach. Nature 1999;402:656-60.

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

8. Gerald C, Walker AW, Criscione L, Gustafson EL, Batzl-Hartman C, Smith KE et al. A receptor subtype involved in neuropeptide-Y induced food intake. Nature 1996;382:168-71.

9. Enoch MA, Kaye WH, Rotondo A, Greenberg BD, Murphy DL, Goldman D. 5-HT2A promoter polymorphism -1438 G/A, anorexia nervosa, and obsessive-complulsive disorder. Lancet 1998; 351:1785-6.

10. Nacmias B, Ricca V, Tedde A, Mezzani B, Rotella CM, Sorbi S. 5-HT2A receptor gene polymorphism in anorexia nervosa and bulimia nervosa. Neuroscience Letter 1999;277:134-6.

11. Couzinet B, Young J, Brailly S, Le Buc Y, Chanson P, Schaison G. Functional hypothalamic amenorrhea: a partial and reversible gonadotrophin deficiency of nutritional origin. Clinical Endocrinology 1999;50:229-35.

12. Muñoz MT, Morandé G, Argente J. Anomalías en el patrón de secreción de gonadotropinas en las pacientes adolescentes afectadas de anorexia nerviosa. Endocrinología 1997;44:248-52.

13. Baranowska B. Are disturbances in opiod and adrenergic systems involved in the hormonal dysfunction of anorexia nervosa? Psychoneuroendocrinology 1990;15:371-9.

14. Hileman SM, Pierroz DD, Flier JS. Leptin, nutrition, and reproduction: timing is everithing. J Clin Endocrinol Metabol 2000; 85:804-7.

15. Monteleone P, Di Lieto A, Tortorella A, Longobardi N, Maj M. Circulating leptin in patients with anorexia nervosa, bulimia nervosa or binge-eating disorder: relationship to body weight, eating patterns, psychopatology and endocrine changes. Psychiatry Res 2000;15:121-9.

16. Warren MP, Voussonghian F, Geer EB, Hyle EP, Adberg CL, Ramos RH. Functional hypothalamic amenorrhea: hypoleptinemia and disordered eating. J Clin Endocrinol Metabol 1999; 84:873-7.

17. Argente J, Barrios V, Chowen JA, Sinha MK, Considine RV. Leptin plasma levels in healthy Spanish children and adolescents with obesity and adolescents with anorexia nervosa and bulimia nervosa. J Pediatr 1997;131:833-8.

18. García-Patterson A, Muñoz MT, Puig-Domingo M, Argente J, Webb SM. Urine 6 sulphatoxymelatonin excretion during anorexia nervosa treatment. En: Pannel update: from molecular biology to clinical medicine. Webb S, Puig-Domingo M, Moller M, Pevet P, eds. Westbury New York, USA: PJD Electronic Publications Editorial. 1997;255-62.

19. Golden N, Jacobson MS, Schebendach J, Solanto MV, Hertz SM, Shenker R. Resumption of menses in anorexia nervosa. Arch Pediatr Adolesc Medic 1997;151:16-21.

20. De Marinis L, Mancini A, Valle D, Bianchi A, Gentilella R, Milardi D, Mascadri C, Giustina A. Effects of galanin on growth hormone and prolactin secretion in anorexia nervosa. Metabolism. 2000;49:155-9.

21. Nussbaum MP, Blethen SL, Chasalow FI, Jacobson MS, Shenker IR, Feldman J. Blunted growth hormone responses to clonidine in adolescent girls with early anorexia nervosa. Evidence for an early hypothalamic defect. J Adolesc Health Care 1990;11:145-8.

22. Argente J, Caballo N, Barrios V, Muñoz MT, Pozo J, Chowen JA, Morandé G, Hernández M. Multiple endocrine abnormalities of the growth hormone and insulin-like growth factor axis in patients with anorexia nervosa: effect of short- and long-term weight recuperation. J Clin Endocrinol Metabol 1997;82:2084-92.

23. Hochberg Z, Hertz P, Colin V, Ish-Shalom S, Yeshurun D, Youdim MBH, Amit T. The distal axis of growth hormone (GH) in nutritional disorders: GH-binding protein, insulin-like growth factor-I (IGF-I), and IGF-I receptors in obesity and anorexia nervosa. Metabolism 1992;41:106-12.

24. Counts DR, Gwirtsman H, Carlsson LMS, Lesem M, Cutler GB Jr. The effect of anorexia nervosa and refeeding on growth hormone-binding protein, the insulin-like growth factors (IGFs), and the IGF-binding proteins. J Clin Endocrinol Metabol 1992; 75:762-7.

25. Argente J, Muñoz MT, Pozo J, Barrios V, Buño M, Chowen JA, Hernández M. Growth hormone resistance in anorexia nervosa as a model of malnutrition. J Endocrinol Invest 1998;21 24-8.

26. Zamboni G, Dufillot D, Antoniazzi F, Valentini R, Gendrel D, Tato L. Growth hormone binding proteins and insulin-like growth factor-binding proteins in protein-energy malnutrition, before and after nutritional rehabilitation. Pediatr Res 1996;39: 410-4.

27. Roelen CAM, Koppeschaar HPF, De Vries WR, Snel YEM, Doerga ME, Zelissen PMJ, Thijssen JH, Blankenstein MA. Visceral adipose tissue is associated with circulating higth affinity growth hormone binding protein. J Clin Endocrinol Metabol 1997;82:760-4.

28. Golden NH, Kreitzer P, Jacobson MS, Chasalow FI, Schebendach J, Freedman SM, Shenker IR. Disturbances in growth hormone secretion and action in adolescents with anorexia nervosa. J Pediatrics 1994;125:655-60.

29. Ketelslegers JM. Maiter D, Maes M, Underwood LE, Thissen JP. Nutritional regulation of insulin-like growth factor I. Metabolism 1995;44(Suppl 4):50-7.

30. Hernández M, Argente J, Navarro A, Caballo N, Barrios V, Hervás F, Polanco I. Growth in malnutrition related to gastrointestinal diseases: coeliac disease. Horm Res 1992;38:79-84.

31. Støving RK, Flyvbjerg A, Frystyc J, Fisker S, Hangaard J, Hansen-nord M, Hagen C. Low serum levels of free and total insulin-like growth factor I (IFG-I) in patients with anorexia nervosa are not associated with increased IGF-binding protein-3 proteolysis J Clin Endocrinol Metabol 1999;84:1346-50.

32. Straus DS, Hayden JM, Marten NW. Molecular mechanisms for nutritional regulation of genes for IGF-I, IGF-binding proteins and other plasma proteins. En: Baxter RC, Gluckman PD, Rosenfeld RG eds. The insulin-like growth factors and their regulatory proteins. Amsterdam: Elsevier Science BV. 1994; 33-41.

33. Rajaram, S, Baylink DJ, Mohan S. Insulin-like growth factor-binding proteins in serum and other biological fluids: regulation and functions. Endocr Rev 1997;18:801-31.

34. Argente J, Barrios V, Chowen JA, Muñoz MT, Pozo J, Hernández M. Insulin-like growth factor binding protein (IGFBP) 4 and 5 levels in patients with anorexia nervosa. Horm Res 1997;48(suppl 2):42(A251).

35. Baker D, Roberts R, Towell T. Factors predictive of bone mineral density in eating-disorderd women: a longitudinal study. International Eating Disorders 2000;27:29-35.

36. Muñoz MT, Argente. Anorexia nervosa in female adolescents: endocrine and bone mineral density abnormalities. Eur J Endocrinol 2002;147:275-86.

37. Zipfel S, Seibel MJ, Lowe B, Beumont PJ, Kasperk C, Herzog W. Osteoporosis in eating disorders: a follow-up study of patients with anorexia and bulimia nervosa. J Clin Endocrinol Metabol 2001;86:5227-33.

38. Zipfel S, Lowe B, Reas DL, Deter HC, Herzog W. Long-term prognosis inanorexia nervosa:lessons from a 21-year follow-up study. Lancet 2000;355:721.

39. Muñoz MT, Morandé G, García-Centenera JA, Hervás F, Pozo J, Argente J. The effects of estrogen administration on bone mineral density in adolescents with anorexia nervosa. Eur J Endocrinol 2002;46:45-50.

40. Klibanski A, Biller BM, Schoenfeld DA, Herzog DB, Saxe VC. The effects of estrogen administration on trabecular bone loss in young women with anorexia nervosa J Clin Endocrinol Metabol 1995;80:898-904.

41. Ogueh O, Sooranna S, Nicolaides KH, Johnson MR. The relationship between leptin concentrations and bone metabolism in the human fetus. J Clin Endocrinol Metabol 2000;85: 1997-9.

42. Pasco JA, Henry MJ, Kotowicz MA, Collier GR, Ball MJ, Ugoni AM, et al. Serum leptin levels are associated with bone mass in nonobese women J Clin Endocrinol Metabol 2001;86: 1884-7.

43. Calero JA, Muñoz MT, Argente J, Traba ML, Méndez-Dávila C, García-Moreno C, de la Piedra C. A variation in bone alkaline phosphatase levels that correlates positively with bone loss and normal levels of aminoterminal propeptide of collagen I in girls with anorexia nervosa. Clin Chim Acta 1999;285: 121-9.

44. De la Piedra C, Calero JA, Traba ML, Asensio MD, Argente J, Muñoz MT. Urinary and C-Telopeptides of collagen I: Clinical implications in bone remodeling in patients with anorexia nervosa. Osteopor Intern 1999;10:480-6.

45. Hartman D, Crisp A, Rooney B, Rackow C, Atkinson R, Patel S. Bone density of women who have recovered from anorexia nervosa. International J Eat Disord 2000;28:107-12.

46. Grinspoon S, Baum H, Lee K, Anderson E, Herzog D, Klibanski A. Effects of short-term recombinant human insulin-like growth factor I administration on bone turnover in osteopenic women with anorexia nervosa. J Clin Endocrinol Metabol 1996;81: 3864-70.

47. Turner JM, Bulsara MK, McDermott BM, Byrne GC, Prince RL, Forbes DA. Predictors of low bone density in young adolescents with anorexia nervosa and other dieting disorders. Int J Eat Disord 2001;30:245-51.

48. Hotta M, Fukuda I, Sato K, Hizuka N, Shibasaki T, Takano K. The relationship between bone turnover and body weight, serum insulin-like growth factor (IGF) I, and serum IGF-binding protein levels in patients with anorexia nervosa. J Clin Endocrinol Metabol 2000;85:200-6.

49. Johansson AG, Rosen CJ. The IGFs as potential therapy for metabolic bone diseases. In: Bilezikian JP, Raisz LG, Rodan GA,eds. Principles of bone biology. San Diego: Academic Press 1996;1099-109.

50. Bianda T, Glatz Y, Bouillon R, Froesch ER, Schmid C. Effects of short-term insulin-like growth factor-I (IGF-I) or growth hormone (GH) treatment on bone metabolism and on production of 1,25-dihydroxycholecalciferol in GH-deficient adults. J Clin Endocrinol Metabol 1998;83:81-7.

51. Soyka LA, Grinspoon S, Levitsky L, Herzog D, Klibanski A. The effect of anorexia nervosa on bone metabolism in female adolescents. J Clin Endocrinol Metabol 1999;84:4489-96.

52. Jagielska G, Wolanczyk T, Komender J, Tomaszewicz-Libudzic C, Przedlacki J, Ostrowaski K. Bone mineral content and bone mineral density in adolescent girls with anorexia nervosa: a longitudinal study. Acta Psychiatry Scandinavica 2001;104:131-7.

Necesidad de creación de unidades de adolescencia

M. Rodríguez Rigual

Unidad de Diabetes. Hospital Infantil Universitario Miguel Servet. Zaragoza. España.

INTRODUCCIÓN

La OMS define la adolescencia como "la época de la vida formada por todos los individuos entre 10 y 19 años", ambos inclusive, considerándose 1.º adolescencia de los 10 a los 14 y 2.º de los 15 a los 19.

"Niño es todo individuo hasta los 18 años" determinó la Convención de los Derechos del Niño aprobada por la ONU en 1990.

Estas pueden ser ya suficientes razones para considerar que en la pediatría, especialidad de la medicina que vela por la salud integral del niño, debe estar incluida la atención al adolescente.

La adolescencia incluye la pubertad, es decir, la maduración sexual, pero también forman parte de ella la maduración orgánica y psicológica.

MADURACIÓN ORGÁNICA

"Adolescene" significa "crece", es en efecto una época de crecimiento máximo. Desde los 4 años los niños crecen 5-6 cm/año durante toda la infancia, antes de iniciar la pubertad el crecimiento se enlentece y en la pubertad aparece el típico estirón puberal. En la adolescencia se adquiere el 20% de la talla, el 50% del peso y masa esquelética del adulto y doblan su tamaño órganos como el corazón, pulmones, hígado, bazo, suprarrenales y tiroides. El aporte de macro y micronutrientes deben intensificarse adecuadamente al aumento de estas demandas.

Aparecen las primeras manifestaciones de los cambios sexuales y proseguirán hasta completar el desarrollo.

Se adquiere la talla adulta. Este evento, a pesar de ser uno más en todo el complejo desarrollo de la adolescencia, y quizá no el más importante, es un dato muy objetivo para poder determinar que el desarrollo ha concluido, que el individuo, al menos en este sentido, ya no es niño sino adulto. Esto ocurre a la edad ósea de 18 años y generalmente esta de acuerdo con la edad cronológica.

Es antinatural la ruptura en la asistencia médica pediátrica a los 14 años, cuando en esta etapa se plantean unos problemas específicos relacionados aún con el crecimiento y desarrollo.

MADURACIÓN PSICOLÓGICA

En la evolución psicointelectual y desarrollo de la personalidad del niño, adolescente, hasta alcanzar la autonomía del adulto, están diferenciadas varias etapas y en cada una de ellas está presente un determinado tipo de comportamiento. Obviando las características de este desarrollo previo a la adolescencia recordaremos que, al iniciarse esta, el niño-muchacho intenta apropiarse de todos los conocimientos a su alcance, tanto sobre si mismo como sobre el mundo que lo rodea, en un afán de introducirlos en su intimidad. El adolescente se identifica, podría decirse: "yo soy yo", "tengo conciencia de mí, una realidad, unos potenciales", frases que no dice pero que expresan la profundidad de sus vivencias.

En la adolescencia se producen importantes cambios tanto afectivos; el objeto del afecto dejan de ser los padres y se orienta hacia los líderes que encarnan el ideal de "yo" que él se ha ido formando, como intelectuales; se adquiere inteligencia abstracta (capacidad para razonar sin que se halle presente el objeto), gran espíritu crítico y objetividad.

La evolución hacia la autonomía, que es característica del desarrollo de la persona humana, se manifiesta en la adolescencia mucho más, no sin conflictos o resistencias por parte del adolescente, así como de sus padres.

Ante todas éstas características mencionadas es fácil deducir como la enfermedad, bien adquirida en ésta etapa del desarrollo, o bien la "nueva vivencia" de enfermedades de las cuales ya era portador crónico, va a repercutir de forma intensa y con importante riesgo de producir desequilibrios en la maduración psicológica del adolescente enfermo, y éste merece toda la atención médica precisa para evitarlo. El pediatra conoce al niño a veces desde el nacimiento, cambiar de médico en la adolescencia es negativo para él y supone un inconveniente en la relación médico-enfermo despersonalizando esta relación.

Esta última etapa del desarrollo del niño finalizará al ser integrado en el mundo de los adultos. La edad cronológica es imprecisa aunque es conocido como, quizá debido al entorno socio-económico, está retrasándose en los países desarrollados en ese sentido.

REALIDAD ACTUAL

Para poder valorar cual es la situación actual referente a en donde se realiza la atención a los adolescentes que padecen alguna enfermedad importante en este período de la vida, y que opinión y comentarios al respecto le merecen a los facultativos de nuestro ámbito hospitalario (hospital pediátrico de referencia regional) realizamos una pequeña encuesta a médicos de todas las especialidades existentes en el mismo: alergia, cardiología, cirugía, endocrinología, diabetes, gastroenterología, infecciosas, metabolismo, nefrología, neurología, oncología, psiquiatría, respiratorio y reumatología. La encuesta era similar a otra realizada por López García, coordinadora del grupo de trabajo de Diabetes de la Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica, a nivel nacional e internacional (miembros de la International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes), referida ésta a la misma problemática pero centrada en el padecimiento de diabetes, patología muy representativa de las enfermedades crónicas y evolutivas de la infancia.

Del resultado de la encuesta se pueden resumir los siguientes datos:

– *Edad a la que se remiten los pacientes a los servicios de adultos.*

El 75% de los especialistas pediátricos lo hacen cuando los pacientes han cumplido los 18 años. El 25% a los 14-16 años.

– *Criterio por el que son remitidos.*

Los que lo hacen pasados los 18 años, bastante uniformemente contestan "por ser ya adultos". Los que lo hacen antes es: por ser la normativa actualmente admitida, o por considerar que no está el hospital preparado para prolongar la asistencia mas allá de los 14 años.

– *Conformidad del especialista en remitir a los pacientes a adultos a la edad en que lo está haciendo.*

Entre los que lo hacen cumplidos los 18 años, el 100% esta de acuerdo en hacerlo así, pero entre los que lo hacen antes el 50% no lo está y postpondrian la transferencia si se modificaran las circunstancias antes mencionadas. En total, el 85% de las especialidades creen que se debieran atender a los pacientes hasta cumplidos los 18 años y 4 de ellas lo creen conveniente incluso hasta los 20-21 años.

– *Conformidad por parte de los pacientes en ser transferidos a los servicios de adultos en el momento en que se les propone.*

Cuando son transferidos a los 18 años (especifican bastantes de los encuestados que lo hacen tras haber avisado e informado debidamente a los adolescentes y sus familias) lo aceptan con naturalidad el 75% de los pacientes y "ponen pegas" el 25%. Entre los especialistas que los remiten antes, responden que lo admiten bien el 60% de los pacientes y "ponen pegas" el 40%.

– *¿Han pasado a adultos por no haberse podido controlar la patología debidamente o por petición propia?*

3 de las especialidades si refieren haber tenido casos. Ambas situaciones son excepcionales y esporádicas, las que refieren mayor proporción es en un 5% de los pacientes.

– *Número de adolescentes actualmente controlados.*

Todas las especialidades están controlando adolescentes en una importante proporción, en torno al 20%, de entre sus pacientes. Los que los remiten a los 14 años también controlan algunos casos aislados de pacientes de mayor edad.

– *¿Cómo se efectúa la transferencia entre los servicios?*

El paso a adultos siempre se efectúa a través de un informe, escrito en la mayoría de las ocasiones (70%), pero también refieren realizar un informe oral, bien añadido al escrito, bien como único informe, el 50% de los especialistas.

– *Una vez transferido el paciente, ¿es controlado siempre por el mismo médico?*

Contestan afirmativamente el 30% de los encuestados, entre el 70% restante, algunos lo desconocen y otros contestan negativamente, aproximadamente en la misma proporción.

– *Realización de estudios colaboratívos entre pediatría-adultos en relación con los niños que se han llevado.*

Solo hay una respuesta positiva sobre un trabajo en una especialidad.

El estudio nacional e internacional referente a esta problemática centrándose en la diabetes muestra resultados muy similares. En España la transferencia media se realiza a los 17-18 años con un 25% de aceptación por parte de los pacientes, un 25% de rechazo y un 50% de "poner pegas" fundamentalmente basadas en el desconocimiento del facultativo que lo va a llevar. En el extranjero (respuestas recibidas de los 5 continentes) la edad de transferencia media es a los 18,5 años y el porcentaje de aceptación entre los pacientes del 55%.

En resumen pues, puede observarse como el hecho de la atención del adolescente por parte de los pediatras en el ámbito hospitalario es ya una realidad, no derivada de una normativa administrativa, sino de la comprensión y asumción por parte de los profesionales de la pediatría que, tras la experiencia y conocimiento en profundidad de ésta época de la vida, confirman que eso es lo que procede hacer.

Por último, creemos interesante resaltar varios comentarios manifestados en las encuestas acerca de aspectos a considerar para facilitar que la época de la adolescencia quede definitivamente a cargo de los pediatras. Son los siguientes:

– "Es necesario crear unidades de adolescencia en los hospitales".

– "La adolescencia es pediátrica, pero es necesario para asumirla que haya uniformidad en el ámbito nacional, consenso y adecuación de las plantillas".

– "Sería conveniente crear consultas de transición con visitas conjuntas por especialistas de adultos y pediatras para presentar los casos personalmente, con tranquilidad, etc."

– "La adolescencia compete a todas las áreas de la pediatría por lo que deben involucrarse todos los especialistas para unificar criterios".

Patologías prevalentes en la adolescencia

La tasa de morbilidad de las diferentes patologías en la adolescencia es poco conocida debido a la ausencia de servicios específicos que den una atención diferenciada a esta población. Los adolescentes son "tierra de nadie" y se atienden en consultas u hospitalización, a veces pediátricas, a veces de adultos.

Hay estudios puntuales sobre la patología prevalente en adolescentes, p. ej. en neuropediatría, publicado por López Pisón (An Esp Ped 53, 2, 34-39. 2000) el cual encuentra entre su población adolescente (19% de su población pediátrica) por orden de frecuencia los siguientes problemas: cefaleas, reacciones vagales y otros trastornos paroxísticos no epilépticos, traumas craneoencefálicos, epilepsia, trastornos de conversión, seguidos de otros con frecuencia menor al 5% entre ellos. Como en ésta, en todas las especialidades se encontrará una prevalencia mayor de determinadas patologías en ésta época de la vida; ejemplos: enfermedad intestinal crónica en gastroenterología, hepatitis en enfermedades infecciosas, escoliosis, varicocele... y un largo etcétera que no es momento de definir.

Mención aparte merecen la presencia de tres especialidades de enorme importancia para la adecuada atención al adolescente. Estas son:

Endocrinología. Están íntimamente relacionadas con el propio desarrollo puberal las alteraciones, por retraso o por adelanto, del mismo, el hiperandrogenismo, el síndrome de ovarios poliquísticos, la ginecomastia, el hipogonadismo, así como la aparición de trastornos endocrino-metabólicos como la diabetes tipo 2 y la hipercolesterolemia.

Ginecología. Son trastornos frecuentes la dismenorrea, amenorrea, y hemorragia uterina disfuncional, tumores anexiales, trastornos vulvares, enfermedades mamarias y, con incrementada frecuencia en los últimos años, los embarazos en adolescentes.

Psiquiatría. Desgraciadamente es un hecho que en la actualidad, en nuestro entorno, la patología psíquica en menores está aumentando considerablemente. La OMS ha informado que la depresión es la mayor causa de incapacidad, pues bien, según Rey Pias, catedrático de psiquiatría infanto-juvenil de la universidad de Sydney, hasta el 15% de los adolescentes sufrirá un ataque de depresión antes de los 20 años y el 8% de ellos cometerá suicidio en el período de 10 años. Por otra parte aumentan las llamadas conductas de riesgo: tabaco, alcohol, drogas, violencia y también, en preocupante ascenso en su frecuencia, los trastornos del comportamiento alimentario; anorexia nerviosa y bulimia. La asistencia psiquiátrica para prevenir o resolver toda esta patología, en el marco de una asistencia integral al paciente adolescente, es imprescindible hoy en día para conseguir un adolescente sano y, por tanto, abrir el camino hacia un futuro adulto sano.

Unidad de adolescentes en un hospital de tercer nivel

M. Gussinyé y A. Carrascosa

Hospital Infantil Vall d'Hebron. Universidad Autónoma. Barcelona.

INTRODUCCIÓN

La idiosincrasia propia del adolescente, como ya ha dicho la Dra. Rodríguez Rigual, diferente del niño y del adulto, precisa de un tratamiento diferenciado en un hospital con espacios físicos propios y personal especializado.

A principios del siglo XIX con la fundación de hospitales pediátricos, el primero el Hospital Enfans Malades en Paris en 1802, la pediatria tuvo entidad propia separada de la obstetricia. Las salas de hospitalización de los niños no seguían ningún criterio patológico ni de edades, ha excepción de que tuviesen menos de 7 años de edad. A finales del siglo XX aparecen las salas de hospitalización por patologías y se racionaliza la edad pediátrica hasta los 18 años.

El adolescente no le apetece tener la misma consideración que los niños ni encontrarse rodeados de adultos, como sucedía antes, al mismo tiempo sus necesidades médicas son diferentes de los de menor edad y la de los adultos, y ellos se sienten mejor en compañía de sus iguales. Además los adolescentes con enfermedades crónicas presentan incrementados los problemas de la adolescencia. Por esto es necesario la existencia de Unidades de Adolescencia en los hospitales de tercer nivel.

Los candidatos a utilizar serian jóvenes de 12 a 20 años con cualquier problema médico, crónico o agudo y que no tengan una sala especializada en el hospital para su enfermedad, como puede ser la de onco-hematologia. En nuestro hospital, Materno-Infantil Vall d'Hebron nos ingresan los adolescentes con problemas gastrointestinales, enfermedad de Crohn, fibrosis quísticas, diabetes, ginecológicos, trastornos de la conducta tanto alimentaria como de otro tipo, etc.

La Unidad de adolescencia precisa de un *Espacio físico independiente* y *Personal especializado*.

ESPACIO FÍSICO

Debe estar formado de una sala de hospitalización y por consultas externas para realizar un seguimiento.

Sala de hospitalización

Las instalaciones *a)* deben ser seguras, *b)* alegres y *c)* deben brindar amplia oportunidad para la privacidad.

1. Deben ser seguras, por la hospitalización de pacientes con trastornos psiquiátricos, de manera que sea difícil que se pueda salir sin permiso, alarma en las puertas de difícil control, la medicación de difícil acceso, cristales de las ventanas irrompibles... En nuestra experiencia de 12 años se nos ha presentado un intento de autolisis en trastorno de la conducta alimentaria estando ingresada con diazepán que consiguió en la planta, fue al principio de tener la unidad. Se nos han escapado 8 pacientes, 7 volvieron espontáneamente, fueron a casa de los padres y otro tuvo que dar parte al juzgado.

2. Alegres: Con sus posters preferidos, sala de juegos, supervisado por un especialista en conducta del adolescente, con biblioteca y ordenadores con conexión a internet, televisión gratuita, si no precisa guardar cama que pueda vestir su propia ropa, si es posible permitirle salir a pasear. La sala de juegos también se puede utilizar como comedor de todos los jóvenes que les sea posible y quieren comer en compañía. Se debe permitir las visitas de sus compañeros, una vez en un adolescente con politraumatismo por accidente de tráfico dejamos entrar a todos sus compañeros del futbol.

Cuando la hospitalización va ha ser larga o si son muy frecuentes, como en las enfermedades crónicas, se debe procurar seguir en su formación escolar.

3. Privacidad: Debe existir un despacho en que pueda reunirse con sus familiares o amigos.

Consultas externas

Deberán estar separadas en el espacio o en el tiempo de las demás consultas, no les gusta encontrarse con niños de menos edad, una de las maneras de conseguirlo es visitarlos por la tarde.

A ser posible el acceso a la consulta debe ser fácil, con puerta de entrada directamente del exterior, al adolescente no le gusta ser observado cuando precisa ir al médico.

El despacho debe preservar la intimidad del adolescente con cortinas para que pueda sacarse la ropa sin sentirse observado y la camilla con perneras para realizar la exploración ginecológica.

Se deberá entrevistar al adolescente sin la presencia de sus padres, pero nunca exploraremos al adolescente sin presencia de otra persona sea la enfermera o los padres.

Personal especializado

El tratamiento del adolescente enfermo debe ser interdisciplinario y un requerimiento básico para una excelente unidad es un personal profesional bien entrenado. El núcleo central de este personal es un equipo en la planta formada por enfermería, pediatras con especial dedicación a la adolescencia y desarrollo con el soporte de psiquiatra, psicólogo, ginecólogo y asistente social y lógicamente facilidades para consultar a otros especialistas.

En doce años, los pacientes ingresados por problemas típicos de la adolescencia sin otras patologías han sido 242 pacientes de causa psicológica, 168 pacientes con anorexia, 14 con bulimia, de causa ginecológica 20, 4 síndrome de Morritz, 4 síndromes de Rokitanski, 2 disgenesias gonadales, 2 infecciones genitales de transmisión sexual, 7 polimenorreas incontrolables con anemia y un hiperandrogenismo con tumor ovárico productor de andrógenos.

En consultas externas debe estar formado por un pediatra con dedicación especial a la adolescencia con un especialista en ginecología y enfermera preparada.

Bibliografía

Aidan Macfarlane and Robert W Blun. Do we need specialist adolescent units in hospìtals? BMJ 2001;322:941-2.

Kingdom. National Survey if use of hospital beds by adolescents agend 12 to 19 in the United Kindom. BMJ 2001;322:957-8.

TJ Silber, MM Munist, M Maddaleno, EN Suárez Ojeda. Manual de Medicina de la Adolescencia. 1992. Organización Panamericana de la Salud.

Deficiencia de GH, de origen infantil, en la edad adulta (COGHD). Transferencia de los pacientes desde endocrinología pediátrica a endocrinología de adultos

R. Albero, A. Sanz, J. Playán, A. Acha y P. Trincado

Servicio de Endocrinología y Nutrición, Hospital Universitario Miguel Servet. Zaragoza. España.

INTRODUCCIÓN

En el *niño con deficiencia de GH*, el tratamiento sustitutivo es un hecho aceptado y no discutido[1,2]. En dicha situación el objetivo terapéutico fundamental es intentar normalizar en lo posible el crecimiento durante la infancia y alcanzar una talla adulta normal[3]. Esto es posible por el incremento longitudinal de los huesos que produce la GH[2].

Por otra parte, la GH no sólo promueve el incremento estatural, sino que, tiene una variada gama de efectos metabólicos. Así, en el *déficit de GH de comienzo en la edad adulta (AOGHD; adult onset growth hormone deficiency)* existen diversas alteraciones, consistentes en aumento de grasa subcutánea y visceral, disminución de masa muscular y de densidad ósea, función cardiaca alterada, elevación del LDL-colesterol, bajo rendimiento físico, alteración de la función cognitiva y sensación de ausencia de bienestar[4-7] e incluso se cree que puede aumentar la tasa de mortalidad cardiovascular[8-10] y el tratamiento sustitutivo con GH revierte total o parcialmente esas anomalías, modificando la composición corporal[11], la masa ósea[12], varios factores de riesgo cardiovascular[13] y mejora la calidad de vida[14]. La realidad de estos hechos ha dado lugar a que sea una práctica clínica habitual el tratamiento sustitutivo con GH en este tipo de paciente[15], aunque en algunos países existen ciertas limitaciones administrativas para su prescripción. Hasta recientemente, en España, sólo se permitía su empleo si además del déficit de GH existía otra deficiencia hormonal hipofisaria, exceptuando la prolactina. En la actualidad, se ha liberalizado su uso, aceptándose en muchas zonas el tratamiento sustitutivo en la deficiencia aislada de GH.

Además de este grupo AOGHD, también llegan a la edad adulta los *pacientes diagnosticados en la infancia de deficiencia de GH (COGHD; child onset growth hormone deficiency)* y que fueron tratados con GH o están en tratamiento en la actualidad, pero en trance de terminarlo por criterios auxológicos. Cabe preguntarse si la ausencia de tratamiento produce las mismas o parecidas alteraciones bioquímicas, de composición corporal y de calidad de vida que en los casos de déficit de GH de comienzo en el adulto y si el tratamiento con GH las revierte, de manera que en caso positivo el paciente se convierte en candidato a recibir la GH en la edad adulta. Esto plantea una problemática compleja que implica a los Servicios de Pediatría en sus Secciones de Endocrinología y a los Servicios de Endocrinología de adultos y que exige una buena coordinación para la transferencia de los pacientes que cumplen los requisitos para ser tratados y aceptan el tratamiento.

PLANTEAMIENTO GENERAL

La necesidad o conveniencia de tratar con GH a los adultos con COGHD está motivada por la *evidencia científica de la existencia del proceso, de sus efectos negativos sobre la salud y de los beneficios del tratamiento*. Debemos plantear, en este sentido, una serie de preguntas que esquemáticamente pueden resumirse de la siguiente manera:

1. La deficiencia de GH diagnosticada en la infancia, ¿persiste en la edad adulta?

2. La presencia en el adulto de COGHD, en ausencia de tratamiento, ¿tiene efectos perjudiciales sobre la salud del paciente?

3. ¿Se obtienen efectos beneficiosos con el tratamiento con GH en los pacientes adultos con COGHD?

Una vez resueltas esas cuestiones, con respuesta positiva, como se discute más adelante, conviene plantear algunos *aspectos prácticos del tratamiento con GH del adulto con COGHD.*

4. ¿Pueden derivarse efectos adversos con el tratamiento con GH?

5. ¿Se puede interrumpir por algún tiempo hasta la edad adulta el tratamiento con GH, en la pubertad o tras alcanzar la talla final o el pico de masa ósea o no debe interrumpirse el tratamiento?

6. ¿La dosis en el adulto es la misma que en la infancia?

Estos puntos están suficientemente documentados en la literatura, por lo que, al igual que en el déficit en el niño o en el AOGHD, el tratamiento con GH en los casos de COGHD está aceptado en la comunidad científica[16] y en los sistemas de salud de muchos países[32]. Pero entre los candidatos al tratamiento hay que hacer un análisis individualizado de varios aspectos imprescindibles para realizar sin problemas la *transferencia desde las Secciones de Endocrinología Pediátrica a los Servicios de Endocrinología de adultos*:

7. Reclutamiento de los pacientes

8. Información al paciente. Aspectos psicológicos y de relación médico-enfermo

9. Confirmación de la persistencia del déficit de GH. Reevaluación

10. Consentimiento informado.

11. Inicio del tratamiento.

La deficiencia de GH diagnosticada en la infancia, ¿persiste en la edad adulta?

Hay dos grandes grupos diagnósticos de déficit de GH en la infancia. Por una parte está la deficiencia hipofisaria múltiple, en la que además del déficit de GH pueden aparecer otros fallos hormonales, en casos de tumores, traumatismos, cirugía, radioterapia, en anomalías de los genes Pit-1 o en el Prop-1[16], etc. Por otra parte, existen muchos casos que fueron diagnosticados en la infancia de déficit selectivo de GH, bien de causa genética[17] o idiopática.

En la actualidad la *deficiencia combinada de hormonas hi*pofisarias está lo suficientemente contrastada para considerarla definitiva. Así, de entre diez pacientes con deficiencia de GH de causa orgánica reevaluados en la edad adulta, nueve tenían un pico anormal de GH al estímulo con clonidina más betaxolol[18] y cuanto mayor es el déficit múltiple, menor es la respuesta de GH a la hipoglucemia insulínica[19]. En caso de tres o cuatro deficiencias el deficit de GH es del 100% de los casos[15]. El tratamiento radioterápico hipotalamohipofisario también incrementa la tasa de respuestas deficitarias de GH[20].

Por el contrario, el *déficit selectivo* es controvertido. En estudios realizados[18-22] se ha puesto de manifiesto que entre un 20% a 87% de diagnósticos de déficit selectivo de GH realizados en la infancia no lo son en la edad adulta. Existen diferentes posibilidades que explican este hecho. En primer lugar, el criterio diagnóstico es más exigente en el adulto. En la infancia se requería inicialmente un pico de GH < 5 ng/ml para considerar un déficit severo de GH. Con posterioridad ha ido cambiando el criterio, de manera que el punto de corte en la actualidad se cifra entre 7 y 10 ng/ml[23]. Por el contrario, desde el consenso de Porth Stephens[15], en el adulto solamente se considera déficit de GH un pico igual o inferior a 3 ng/ml. Además, la reproducibilidad de los test de estímulo no es alta[4]. Cabe también la posibilidad de que realmente exista deficiencia de GH en la infancia y que se normalice en la pubertad porque el aumento de los esteroides sexuales induce maduración del control hipotalámico de su secreción[24]. Ante esa posibilidad, aun sin haber alcanzado la talla final, hay autores que recomiendan suspender la GH en la pubertad y reevaluar, retirando definitivamente el tratamiento en caso de respuesta normal[4].

Por lo tanto, surge la necesidad de reevaluación del posible déficit de GH en los casos de deficiencia aislada de la GH, pero no en las deficiencias múltiples[15]. El resultado puede ser concluyente, con clara deficiencia de GH o por el contrario con normalidad absoluta. En el primer caso el paciente es candidato al tratamiento, descartando al segundo. Pero puede ocurrir que, aun siendo la respuesta normal para los criterios exigidos en el adulto, es decir, mayor de 3 ng/ml, sea, sin embargo, inferior a 5 ng/ml. En ese caso se recomienda monitorizar al paciente por un período de al menos cinco años, valorando la posible aparición de anomalías bioquímicas, rendimiento físico o alteración de la composición corporal descritos en el déficit de GH[25].

El diagnóstico bioquímico de la deficiencia de GH se realiza con pruebas de estimulación de la hormona. El test de elección[15,26] es la hipoglucemia insulínica, que distingue el déficit de GH de las situaciones de secreción disminuida en la obesidad y en la vejez. El criterio aceptado por consenso para confirmar la deficiencia de GH en el adulto es un pico < 3 ng/ml, si se ha conseguido una adecuada hipoglucemia y si la determinación se realiza con RIA competitivo policlonal. Si hay alguna contraindicación para el test, se pueden emplear otros, como el glucagon[27], arginina más GHRH, etc, según la experiencia de cada grupo. La normativa española actual exige únicamente un test para comprobar la deficiencia, pero hasta hace menos de un año se requerían dos pruebas.

La valoración de IGF-1 no es determinante en el adulto, ya que se ha descrito una gran variabilidad de sus niveles, que, en muchas ocasiones son normales[15,28]. En general, son más bajos los valores en el grupo de COGHD que en el grupo de AOGHD[29]. La determinación de IGFBP-3 o la subunidad acidolabil no aporta ninguna ventaja repecto al IGF-1[15].

Por lo tanto, la respuesta a la pregunta es afirmativa. Hay muchos casos en los que la deficiencia de GH persiste en la edad adulta, debiendo reevaluar los casos de deficiencia aislada de GH, no siendo necesario hacerlo en las deficiencias múltiples[15,30].

La presencia en el adulto de COGHD, en ausencia de tratamiento, ¿tiene efectos perjudiciales sobre la salud del paciente?

Ya se ha comentado que los pacientes con AOGHD presentan alteraciones en el perfil lipídico, composición corporal, factores de riesgo cardiovascular y calidad de vida, tanto las deficiencias aisladas de GH como las múltiples[4-6].

Cabe preguntarse si los pacientes con COGHD presentan unas anomalías similares cuantitativa o cualitativamente a las de los AOGHD o si difieren. La evaluación de este problema se realiza estudiando la evolución de pacientes con COGHD que interrumpen el tratamiento con GH al completar el crecimiento, aunque hasta la actualidad, los estudios no son demasiado numerosos.

Los pacientes con COGHD tienen una altura, peso, índice de masa corporal, masa magra y cintura/cadera significativamente más bajos que los casos de AOGHD[13,29].

Hay anomalías en la composición corporal cuando se interrumpe el tratamiento con GH[11,25,31,32] En adolescentes tratados previamente por déficit de GH, tras un año de supresión del tratamiento, la cantidad de tejido graso aumenta significativamente[25,31,33,34] Esto se ha confirmado posteriormente, con randomización a placebo o GH tras conseguir la talla final, con una diferencia significativa de aumento de grasa corporal en el grupo placebo, con reversión tras volver a instaurar tratamiento con GH[35]. También se ha descrito disminución de la fuerza muscular[31,34] y pérdida de masa muscular[25,34,36], así como deficiente condición física[34].

No se han observado cambios en la sensibilidad a la insulina al interrumpir la GH[37], a pesar de los citados cambios en la composición corporal.

El perfil lipídico está alterado, con elevación del colesterol total, LDL-col y apolipoproteina B y disminución de la lipoproteína (a)[13,25,36], sin diferencias entre los casos de deficiencia aislada o múltiple, con mayor incidencia de dislipemia en los casos de AOGHD que en los COGHD[29].

En un grupo de pacientes con COGHD, tras cinco años de interrupción de la GH, se observó engrosamiento septal interventricular y de la pared posterior y aumento del índice de masa del ventrículo izquierdo, medido todo ello por ecografía, con anomalías funcionales[38]. También se ha descrito en pacientes con COGHD engrosamiento arterial de la intima y media[39], situación existente también en pacientes con AOGHD[40].

Respecto al metabolismo óseo hay datos algo contradictorios, ya que aunque en el AOGHD existe masa ósea reducida[41], en el COGHD la situación no es tan clara. La supresión durante un año en adultos con COGHD produce pérdida de densidad ósea[42]. Por otra parte, la interrupción de la GH al alcanzar la talla final puede producir deficiente masa y densidad ósea[43,44], sin diferencias entre los casos de déficit aislado de GH y de deficiencias múltiples hipofisarias. Es posible que esa alteración sea la consecuencia de una deficiente osificación durante la infancia más que secundaria a la interrupción de la GH, ya que, el contenido mineral óseo no parece disminuir en el seguimiento prolongado tras la supresión de la GH[44], prosiguiendo, incluso, el incremento de densidad ósea normalmente, durante los dos años siguientes a la interrupción del tratamiento[45,46]. Esto se puede interpretar como si la GH fuera necesaria para iniciar el aumento de masa ósea pero no siendo imprescindible una vez comenzado el proceso, que dependería de otros factores, nutricionales, hormonales, de ejercicio físico, etc.

Los pacientes adultos con COGHD reconocen peor que los AOGHD el deterioro de su calidad de vida[29], pero hay un cierto grado de deterioro cognitivo[17] y desajustes en la capacidad de relación social, educación y trabajo[47,48]. En el estudio KIMS[49] los resultados del Qol-AGHDA muestran deterioro de la calidad de vida respecto a controles, y no se obtienen diferencias entre AOGHD y COGHD.

En conclusión, hay algunas diferencias respecto a los pacientes con AOGHD, pero la presencia en el adulto de COGHD tiene claros efectos perjudiciales para la salud, susceptibles de tratamiento.

¿Se obtienen efectos beneficiosos con el tratamiento con GH en los pacientes adultos con COGHD

Existe ya experiencia desde hace varios años, con efectos beneficiosos del tratamiento con GH en la edad adulta en casos de COGHD, tras varios años de interrupción[13,29], y aunque los estudios no son muy numerosos los resultados son muy significativos.

Recientemente se han publicado los resultados de la base de datos HypoCCs[13], con estudios basales de 1.123 casos de AOGHD, 362 de COGHD y resultados del tratamiento de 242 pacientes de ambos grupos durante tres años.

El índice de masa corporal aumenta significativamente, con disminución de la relación cintura/cadera, lo que indica disminución de la grasa abdominal[13], lo cual es beneficioso para disminuir la morbilidad y mortalidad cardiovascular[50].

La disminución de la masa grasa es mínima en COGHD en varones, con ligero incremento en las mujeres[13], aunque otros estudios[35,51,52] evidencian pérdidas más altas, del orden del 27 % en la grasa subcutánea y del 47 % en la visceral[51]. Incluso tras un período de tratamiento con GH de sólo seis meses[34], la pérdida es de 3,5 kg.

La masa magra aumenta significativamente en varones con COGHD pero no en las mujeres del HypoCCs[13]. Después de un año de tratamiento el aumento de masa magra llega ser del 20 al 25 %[52,53], con mejoría de la condición física[52]. En un estudio reciente, tras seis meses de tratamiento, se corrobora, de manera significativa, el incremento de masa magra, con una ganancia de 4,2 kg y

la mejoría de la condición física, obteniéndose asimismo un incremento en el consumo máximo de oxígeno[34].

El colesterol LDL disminuye aproximadamente un 10 % en los casos en los que previamente se encuentra elevado[11]. En otro estudio[13] se produce un descenso significativo del colesterol LDL en todos los grupos excepto en mujeres con COGHD y el de HDL aumenta tras el tratamiento en todos los grupos.

Se obtiene también mejoría en la estructura y función cardiaca[38] y no se observa incremento de la presión arterial sistólica[13].

Además de la pérdida de densidad ósea con la interrupción de la GH[42], hay constancia de que con el tratamiento hay incremento de la densidad ósea en pacientes adultos con COGHD[54,55], con un incremento de contenido mineral en la columna del 7 % y en el antebrazo del 10 %, tras treinta meses de tratamiento.

Se han obtenido cambios cognitivos consistentes en mejoría de la memoria a los seis meses de tratamiento, solamente en casos de hiperdosificación de GH. Sin embargo al año de tratamiento la mejoría aparece en los COGHD tratados con dosis fisiológicas, evidenciado por la normalización del IGF-1[56].

Al analizar los resultados del tratamiento por grupos de edad, se hace evidente que los efectos beneficiosos son más prominentes en personas jóvenes[13]. La conclusión de todos estos estudios pone de manifiesto que el tratamiento con GH del paciente adulto con COGHD induce importantes y variados cambios orgánicos y funcionales, que justifican sobradamente la indicación terapéutica.

¿Pueden derivarse efectos adversos con el tratamiento con GH?

La hiperdosificación de la GH puede producir una serie de efectos secundarios de diversa índole. Lo más frecuentemente observado, sobre todo en mujeres, es la aparición de edemas y artralgias y suelen mejorar al disminuir la dosis[57]. También se ha descrito la aparición de diabetes mellitus o de intolerancia hidrocarbonada en el 3,16 % de los pacientes incluidos en la base de datos HypoCCs[58], mientras que el KIMS[59] reporta el 1,3 %, pero estas incidencias son similares a las esperables en la población general. La frecuencia es mayor entre los COGHD que en los AOGHD[49].

La frecuencia de eventos vasculares es similar a al de la población general, con una mayor tasa en el grupo de pacientes mayores de 60 años[58].

El principal problema que se ha planteado es la posibilidad de que la GH favorezca el crecimiento de tumores preexistentes o que surjan de novo. Respecto a tumores preexistentes, 90 pacientes entre 2590 tuvieron recurrencia o progresión[59] fundamentalmente de cordomas, adenomas hipofisarios no secretores, meningiomas y craneofariongiomas. En relación con tumores de novo, en HypoCCs[13] alcanzan un 0,9 % y en KIMS[59] 1,2 %, tasa global similar a la esperable en la población. Sin embargo, aunque no hay un aumento de tumores normalmente asociados con IGF-1 alto, como son los gastrointestinales, los de mama y de próstata, hay una incidencia mayor de la esperada en tumores del sistema nervioso central[60].

Se puede concluir, por lo tanto, que la GH en COGHD presenta un buen perfil de seguridad y los efectos secundarios son leves y no contraindican el tratamieno[60-62]. En la actualidad se prohíbe la GH en el AOGHD y en el COGHD si hay retinopatía diabética proliferativa o preproliferativa, hipertensión intracraneal, si el hipopituritarismo es secundario a tratamiento de acromegalia previa o si hay un tumor activo[15]. En el protocolo del "Comité asesor del servicio aragonés de la salud para la utilización terapéutica de hormona de crecimiento y sustancias relacionadas", además de las citadas contraindicaciones se prohíbe su uso en pacientes con lesión hipotalamo-hipofisaria con indicación quirúrgica y pendientes de intervención, en casos de lesión hipotalamo-hipofisaria intervenida o radiada en los que se sospecha que haya actividad de la lesión, enfermedad cardiocirculatoria descompensada o en fase aguda, hepatopatía aguda o crónica, insuficiencia renal, neoplasia maligna, enfermedad psiquiátrica, antecedentes de síndrome del túnel carpiano, hipertensión arterial grave o no controlada, embarazo y lactancia.

¿Se puede interrumpir por algún tiempo hasta la edad adulta el tratamiento con GH, en la pubertad o tras alcanzar la talla final o el pico de masa ósea o no debe interrumpirse el tratamiento?

Este es un problema estrechamente ligado a los aspectos discutidos en los puntos anteriores. La supresión del tratamiento durante años puede producir alteraciones metabólicas, aunque no hay muchos estudios que hayan valorado la cronología del proceso. Tras solamente seis meses[34] o un año[31] de interrupción de la GH, la proporción de grasa corporal aumenta y la masa y fuerza muscular disminuyen. No parece que se produzca deterioro de la masa ósea tras seis meses sin tratamiento[43] y no hay datos longitudinales de anomalías lipídicas, calidad de vida y función cardiaca[4]. Sin embargo, cuando han transcurrido varios años, son evidentes los trastornos descritos anteriormente: aumento del tejido graso, disminución de la fuerza y masa muscular, alteración del perfil lipídico, alteraciones en la estructura y función cardiaca, engrosamiento arterial, osteopenia, disminución de la calidad de vida, alteraciones cognitivas y desajustes sociales, educativos y laborales[13,25,31-33,36-39,43,44,47,48].

Aunque el período de tiempo necesario para la aparición completa del síndrome metabólico pueda requerir algunos años, el período de lavado necesario para reevaluar la secreción de GH es corto[73], ya que en una serie de 63 pacientes se obtiene un 20,6 % de respuestas positivas

a las cuatro semanas[63], aunque en otra más amplia, de 152 casos, la normalización de la respuesta es mayor, 29%, a los tres meses de interrupción del tratamiento con GH[21]. Por lo tanto, se estima seguro un período de lavado de tres meses[4].

Ante todos estos hechos, la actitud práctica sería continuar el tratamiento con GH sin solución de continuidad en los casos de deficiencias múltiples o de causa orgánica, ya que la persistencia de la deficiencia es prácticamente del 100%[15,18-20,64].

Respecto a la deficiencia aislada, es necesario reevaluar la secreción de GH con el test de la hipoglucemia insulínica, tras el citado período de lavado de tres meses. Respecto a cuándo, se abren varias posibilidades: *a)* Como ya se ha comentado, en la pubertad se normaliza un gran porcentaje de casos, por lo que, en este momento está perfectamente justificado suspender la GH y reevaluar[4], con criterios del déficit de GH en la infancia, es decir, se considera deficiencia si el pico es inferior a 10 ng/ml. En ese caso se debe continuar con el tratamiento hasta alcanzar la talla final, entrando en el protocolo correspondiente. Si la respuesta en la pubertad es superior a 10 ng/ml, sale definitivamente del tratamiento. *b)* Si no se ha realizado la reevaluación en la pubertad, se aconseja hacerlo al alcanzar la talla final o cuando la velocidad de crecimiento sea escasa, indicando poca efectividad del tratamiento. En este apartado también se pueden incluir los casos reevaluados en la pubertad, con respuesta negativa. Pero ahora el criterio diagnóstico de deficiencia de GH debe ser de adulto, es decir GH inferior a 3 ng/ml, en cuyo caso el paciente es susceptible de tratamiento y se podría reiniciar sin solución de continuidad. Sin embargo hay opiniones respecto a que se puede hacer un seguimiento de estos pacientes, durante cinco años[4,25,57,65] evaluando la posible aparición de alteraciones bioquímicas o en la composición corporal. *c)* Algunos autores proponen, entre otras alternativas, que la reevaluación se debería realizar al conseguir el pico de masa ósea[23], pero esta prolongación parece excesiva. *d)* Los pacientes adultos que abandonaron hace años el tratamiento con GH deben ser reevaluados y, sólo en el caso de GH < 3 ng/ml, sometidos a tratamiento.

¿La dosis en el adulto es la misma que en la infancia?

Fisiológicamente, la GH se segrega durante toda la vida, pero su tasa varía, de manera que con el comienzo de la maduración sexual se incrementa su secreción y hacia el final de la pubertad se duplican o triplican los valores prepuberales, para iniciar a partir de ese momento un declive progresivo[66,67]. Por cada decenio que pasa, disminuye un 14% la secreción y se acorta la vida media de la GH un 6%. Se cree que esta disminución está mediada por el hipotálamo, que produce menor cantidad de GHRH[68].

Se podría esperar, por lo tanto, que en la pubertad los niños deficientes en GH necesitasen aumentar la dosis, pero se ha demostrado que no es necesario[69]. Los primeros tratamiento con GH en el adulto produjeron muchos efectos secundarios, como edema, artralgias y mialgias, ya que ante la falta de experiencia se había comenzado con dosis semejantes a las empleadas en niños, que se demostró por lo tanto, que eran altas para las necesidades de los adultos[70,71].

La dosis inicial recomendada de GH en el adulto deficitario es de 0,15 a 0,3 mg/día, con una dosis máxima de 0,5 mg/día[15,30,71] Se debe ajustar la dosis mensualmente durante los tres primeros meses, modificando las dosis en relación con el objetivo de mantener la IGF-1 dentro de unos valores normales que, idealmente, deben situarse entre la mediana y el valor superior normal de cada paciente, en relación con sexo y edad[72,74].

Si aparecen efectos secundarios se debe reducir la dosis a la mitad o suspender el tratamiento y reevaluar la necesidad de reinicio a las dos semanas. La dosis máxima de mantenimiento no debe superar 1 mg/día[30]. En general las mujeres requieren más dosis que los hombres para obtener los mismos resultados clínicos y analíticos[72].

La confirmación de que existe en el adulto la COGHD, que produce alteraciones en la salud que pueden mejorar con el tratamiento con GH es la condición imprescindible para afrontar *la realización práctica de la transferencia desde los Servicios de Endocrinología Pediátrica a los de Endocrinología de adultos.*

Reclutamiento de los pacientes

Desde un punto de vista práctico vamos a dividir este punto en dos apartados.

a) Pacientes que suspendieron hace años el tratamiento con GH y son adultos en la actualidad. Algunos de ellos pueden haber pasado en su día a Endocrinología de adultos, al cumplir la edad reglamentaria, según las normas de cada país, por lo que éstos pueden ser informados e iniciado el proceso de tratamiento en esta área. Pero hay otros que no están siendo vistos, por diversas circunstancias en dichos Servicios. En este grupo es imprescindible que el reclutamiento de los posibles pacientes susceptibles de tratamiento se haga en el ámbito de la En docrinología Pediátrica, ya que es allí donde están las bases de datos. Una vez localizados se debe proceder a citarlos en el hospital para hacerles conocer las nuevas expectativas que se le ofrecen con el tratamiento con GH. Quien debe citarlos es el endocrinólogo infantil, pero es aconsejable que ya exista un contacto con el nuevo equipo médico que se va a hacer cargo de dicho paciente como adulto. En nuestro hospital esa primera visita se realiza, previa concertación entre Endocrinología Pediátrica y de adultos, conjuntamente, de manera que el paciente recibe toda la información de ambos equipos mé-

dicos y establece una primera toma de contacto paciente-médico con los endocrinólogos de adultos.

b) Pacientes que están en tratamiento con GH y cumplen criterios auxológicos para suspender la GH o que alcanzan la edad para salir del ámbito de la Pediatría y entrar en la asistencia de los Servicios de adultos. Obviamente, el reclutamiento es más sencillo que en el apartado anterior ya que todos los pacientes pertenecientes a este grupo están siendo revisados periódicamente en Endocrinología Pediátrica, por lo que corresponde a los endocrinólogos infantiles, como anteriormente se ha expuesto, llamarlos e informarles de las perspectivas metabólicas de proseguir con el tratamiento. Al igual que en los precedentes, se debe realizar ya una visita conjunta.

Información al paciente. Aspectos psicológicos y de relación médico-enfermo

La transferencia automática desde Endocrinología Pediátrica a Endocrinología de adultos, no es aconsejable, por las peculiaridades propias del proceso, requiriendo una adecuada comunicación entre el paciente y los endocrinólogos infantiles y de adultos.

La aceptación del tratamiento en la infancia recayó probablemente en los padres pero el paciente, como adulto, tiene que tomar la decisión de ser tratado y se encuentra con un cambio de actitud terapéutica. El tratamiento, que estaba previsto que acabara al alcanzar la talla adulta, ahora se va a prolongar indefinidamente. Por ello se le explican las desventajas del déficit de GH y los beneficios que se esperan del tratamiento. Aquí juega un papel muy importante la buena relación médico-enfermo que haya existido previamente, siendo necesaria, también, la confianza del paciente en el nuevo equipo de profesionales que se van a hacer cargo del tratamiento cuando sea transferido. Por ello la información la deben ofrecer tanto los endocrinólogos infantiles como los de adultos, conjuntamente.

Confirmación de la persistencia del deficit de GH reevaluación

Pacientes que suspendieron hace años el tratamiento con GH y son adultos en la actualidad

Si el paciente opta por aceptar el tratamiento, nos encontramos ante dos alternativas, ya que se puede tratar de un caso de *deficiencias múltiples hipofisarias* o de un déficit aislado de GH. En la primera de las variantes, no es imprescindible realizar reevaluación de la deficiencia de GH, por lo que puede iniciarse inmediatamente el protocolo conducente a la terapia con GH.

En España, hasta el año 2002 no estaba autorizado el uso de GH en el adulto en los casos de *deficiencia aislada*, por lo que no se citaba a este grupo de pacientes. Pero en la actualidad, en la mayoría de las comunidades españolas no se exige la presencia de otro fallo hormonal hipofisario para autorizar el tratamiento con GH, por lo que son susceptibles de tratamiento. Si después de la fase de reclutamiento e información deciden someterse al tratamiento, se comprueba la persistencia del déficit de GH, con el test de la hipoglucemia insulínica, pudiéndose emplear otros en caso de contraindicación para la hipoglucemia. Si se confirma la deficiencia (GH < 3 ng/ml), es susceptible de tratamiento, de manera inmediata.

Pacientes que están en tratamiento con GH y cumplen criterios auxológicos para suspender la GH o que alcanzan la edad para salir del ámbito de la Endocrinología Pediátrica y entrar en la asistencia de los Servicios de Endocrinología de adultos

Nos volvemos a encontrar aquí a dos subgrupos

Pacientes con deficiencias múltiples hipofisarias. Puesto que no es imprescindible la reevaluación, se le debe proponer continuar indefinidamente con el tratamiento. En nuestra opinión, el tratamiento debería seguirse sin solución de continuidad.

Pacientes con deficiencia aislada de GH. Aquí se puede plantear interrumpir la GH al alcanzar el final del crecimiento o hasta el pico de masa ósea, pero parece lo más factible interrumpirla al finalizar el crecimiento. Puesto que es necesaria la reevaluación, hay que dejar un período de lavado de tres meses. Si en la reevaluación se confirma el déficit, entra en el protocolo de tratamiento.

Consentimiento informado

La Seguridad Social española subvenciona totalmente el gasto de la GH, exigiendo cumplir unos determinados criterios, que juzga un comité de la hormona de crecimiento en el adulto. En el año 2003 la mayoría de las comunidades autónomas disponen de comité propio, que se han desgajado del comité nacional que hasta hace poco abarcaba la mayor parte del territorio español. Después de confirmar que persiste la deficiencia de GH se le entrega al paciente el consentimiento informado que debe leer, estar de acuerdo y firmarlo, junto con el endocrinólogo de adultos, que es quien oficialmente lo solicita. Se le realiza una exploración física y analítica actualizada, si no se disponía de ella, para completar el documento. Esta fase se puede realizar todavía en el ámbito de la Endocrinología Pediátrica, y en la práctica, así lo venimos haciendo hasta la actualidad y cuando llega la autorización del tratamiento se realiza ya la transferencia.

Inicio del tratamiento

Una vez autorizado el protocolo se comienza el tratamiento sin más dilación, provengan del grupo que sea. La dosis con la que se va a iniciar el tratamiento se decide conjuntamente entre pediatras y endocrinólogos, a la vista de todos los datos del paciente, en el momento en el

que se realiza la solicitud del tratamiento al comité. Los requerimientos son menores que en el niño, aconsejándose comenzar con una dosis pequeña, del orden de 0,2 mg/día, con reevaluaciones mensuales hasta alcanzar la dosis adecuada, en relación con la clínica, ausencia de efectos secundarios de la GH y niveles de IGF-1.

Bibliografía

1. Consensus guidelines for the diagnosis and treatment of growth hormone (GH) deficiency in chilhood and adolescence: Summary statement of the GH research society, J Clin Endocrinol Metab 2000;85:3990-3.

2. Blethen SL, Baptista J, Kuntze J, Foley T, LaFranchi S, Johanson A. "Adult height in growth hormone (GH)-deficient children treated with biosynthetic GH", J Clin Endocrinol Metab 1997; 82:418-20.

3. Guyda HJ. "Four decades of growth hormone therapy for short children: what have we achieved? J Clin Endocrinol Metab 1997;84:4307-16.

4. Allen DB. "Issues in the transition from childhood to adult growth hormone therapy". Pediatrics 1999;104:1004-10.

5. Rosen T, Wiren L, Wilhelmsen L Wiklund I, Bengtsson BA. "Decreased psychological well-being in adult patients with growth hormone deficiency", Clin Endocrinol (Oxf) 1994;40: 111-6.

6. Burman P, Broman JE, Hetta J, Wiklund I, Erfurth EM, Hagg E, Karlssson FA. "Quality of life in adults with growth hormone (GH) deficiency: response to treatment with recombinant human GH in a placebo-controlled 21-month trial", J Clin Endocrinol Metab 1995;80:3585-90.

7. Binnerts A, Deurenberg P, Swart GR, Wilson JHP, Lamberts SWJ. "Body composition in growth hormone-deficient adults", Am J Nutr 1992;55:918-23.

8. Rosen T, Bengtsson BA. "Premature mortality due to cardiovascular disease in hypopituitarism". Lancet 1990;336:285-8.

9. Bates AS, Van't Hoff W, Jones PJ, Clayton RN. "The effect of hypopituitarism on life expenctancy". J Clin Endocrinol Metab 1996;81:1169-72.

10. Bulow B, Hagmar L, Mikoczy Z, Nordstrom CH, Erfurth EM. "Incrased cerebrovascular mortality in patients with hypopituitarism", Clin Endocrinol (Oxf) 1997;46:75-81.

11. Binnerts A, Swart GR, Wilson JHP, Hoogerbrugge N, Pols HAP, Birkenhager JC, Lamberts SWJ. "The effect of growth hormone administration in growth hormone deficient adults on bone, protein, carbohydrate and lipid homeostasis, as well as on body composition". Clin Endocrinol (Oxf) 1992;37:79-87.

12. Jorgensen JOL, Thuesen L, Ingemannhansen T, Pederesen S, Jorgensen J, Skakkebaeck NE, Christiansen JS. "Beneficial effects of growth hormone treatment in GH deficient adults". Lancet 1989;1:1221-5.

13. Attanasio AF, Bates PC, Ho KKY, Webb SM, Ross RJ, Strasburger CJ, et al. "Human growth hormone replacement in adult hypopituitary patients: long-term effects on body composition and lipid status-3 year results from the hypoCCS database". J Clin Endocrinol Metab 2002;87:1600-6.

14. Walleymahmed ME, Foy P, Shaw D, Hutcheon R, Edwards RHT, McFarlane IA. "Quality of life, body composition and muscle strenth in adult growth hormone deficiency: the influence of growth hormone replacement therapy for up to 3 years". Clin Endocrinol (Oxf) 1997;48:613-20.

15. Consensus guidelines for the diagnosis and treatment of adults with growth hormone deficiency: Summary statement of the growth hormone research society workshop on adult growth hormone deficiency. J Clin Endocrinol Metab 1998;83: 379-81.

16. Pfäflfe RW, Blankenstein O, Wüller S. "Combined pituitary hormone deficiency: role of Pit-1 and Prop-1" Acta Paediatr 1999; 88(Suppl 433):33-41.

17. Cogan JC, Phillips JA III. "Molecular defects in the growth hormone axis" En Molecular and cellular pediatric endocrinology, Stuart Handwerger (ed) Human Press, Totowa, New Jersey 1999; p. 23-39.

18. Tauber M, Moulin P, Pienkowski C, Jouret B, Rochicciolo P. "Growth hormone (GH) retesting and auxological data in 131 GH-deficient patients after completion of treatment". J Clin Endocrinol Metab 1997;82:352-6.

19. Tooggood AA, Shalet SM. "Diagnosis of severe growth hormone (GH) deficiency in young adults who received GH replacement therapy during chilhood". Acta Paediatr Supp 1997; 423:117-20.

20. 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;44:311-6.

21. Cacciari E, Tassoni P, Cocognani A. "Value and limits of pharmacological and physiological tests to diagnose growth hormone (GH) deficiency and predict therapy response: first and second retesting during replacement therapy of patients defined as GH deficient". J Clin Endocrinol Metab 1994;79: 1663-9.

22. Attanasio AF, Howell S, Bates PC, Blum WF, Frewer P, Quigley C, et al. "Confirmation of severe GH deficiency after final height in patients diagnosed as GH deficient during chilhood", Clinical Endocrinology 2002;56:503-7.

23. Drake WM, Howell SJ, Monson JP, Shalet SM. "Optimizing GH therapy in adults and children", Endocrine Reviews. 2001;22: 425-50.

24. Albertsson-Wikland K, Rosberg S, Karlberg J, Groth T. "Analysis of 24-hour growth hormone profiles in healthy boys and girls of normal stature: relation to puberty". J Clin Endocrinol Metab 1994;78:1195-201.

25. De Boer H, Van der Veen EA. "Why retest young adults with chilhood-onset growth hormone deficiency? J Clin Endocrinol Metab 1997;82:2032-6.

26. Rahim A, Toogood AA, Shalet SM, "The assessment of growth hormone status in normal young adult males using a variety of provocative agents", Clin Endocrinol (Oxf) 1996;45: 557-62.

27. Gómez JM, Espadero RM, Escobar F, Hawkins F, Picó A, Herrera-Pombo JL, et al. "Growth hormone release after glucagon as a reliable test of growth hormone assessment in adults", Clin Endocrinol (Oxf) 2002;56:329-34.

28. Hoffman DM, Sullivan AJ, Baxter RC, Ho KKY. "Diagnosis of growth- hormone deficiency in adults". Lancet 1994;343: 1064-8.

29. Attanasio AF, Lamberts SWJ, Matranga AMC, Birkett MA, Bates PC, Valk NK, et al. "Adult growth hormone deficient patients demonstrate heterogeneity between chilhood onset and adult onset before and during human GH treatment". J Clin Endocrinol Metab 1997;82:82-8.

30. Girbés J, Varela C, Webb S, Leal A, García-Mayor R, Torres E, et al. "Protocolo unificado de utilización de la hormona del crecimiento en pacientes adultos deficitarios". Endocrinol Nutr 2003;50:49-60.

31. Rutherford OM, Jones DA, Round JM, Buchanan CR, Preece MA. "Changes in skeletal muscle and body composition after discontinuation of growth hormone treatment in growth hormone deficient young adults". Clin Endocrinol (Oxf) 1991;34: 469-75.

32. Johannsson G, Albertsson-Wikland K, Bentsson BA. "Discontinuation of growth hormone (GH) treatment: metabolic effects in GH-deficient and GH-sufficient adolescent patients compared with controls subjects", Swedish study group for growth hormone treatment in children. J Clin Endocrinol Metab 1999; 84:4516-24.

33. Colle M, Auzerie J. "Discontinuation of growth hormone therapy in growth-hormone-deficient patients: assessment of body fat using bioelectrical impedance". Horm Res 1993;39:192-6.

34. Casajús JA, Ferrández A, Mayayo E, Labarta JI, Ulied MA. "Physical repercussions of chilhood-onset growth hormone (GH) deficiency and hGH treatment in adulthood", J Pediatr Endocrinol Metab 2003;16:27-34.

35. 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 chilhodd to adulthood: a two-year placebo-controlled study", J Clin Endocrinol Metab 2000;85:1874-81.

36. Johansson G, Albertsson-Wikland K, Bengtson BA. "Metabolic effects of discontinuation of GH treatment in adolescent patients". Program and abstracts of the 80th Annual Meeting o the Endocrine Society, New Orleans 1998;OR31-1.

37. Norrelund H, Vahl N, Juul A, Moller N, Albert KG, Skakkebaek NE, et al. "Continuation of growth hormone (GH) therapy in GH-deficient patients during transition from childhood to adulthood: impact on insulin sensitivity and substrate metabolism", J Clin Endocrinol Metab 2000;85:1912-7.

38. Amato G, Carella C, Fazio S, La Montagna G, Cittadini A, Sabatini D, et al. "Body composition, bone metabolism, heart structure and function in growth hormone-deficient adults before and after growth hormone replacement therapy at low doses", J Clin Endocrinol Metab; 1993;77:1671-6.

39. Capaldo B, Patti L, Oliveiro U, Longobardi S, Pardo F, Vitale F, et al. "Increased arterial intima-media thickness in chilhodd onset growth hormone deficiency", J Clin Endocrinol Metab 1997;82:1378-81.

40. Markussis V, Beshyah SA, Fisher C, Sharp P, Nicolaides AN, Johnston DG. "Detection of premature atherosclerosis by high-resolution ultrasonography in sympton-free hypopituitary adults". Lancet 1992;340:1188-92.

41. Johansson AG, Burman P, Westermark K, Ljunghall S. "The bone mineral dnsity in acquired growth hormone deficiency correlated with circulating levels of insulin-like growth factor I". J Int Med 1992 232:447-52.

42. Amato G, Izzo G, La Montagna G, Bellastella A. "Low dose recombinant human growth hormone normalizes bone metabolism and cortical bone density and improves trabecular bone density in growth hormone deficient adults without causing adverse effects", Clin Endocrinol (Oxf) 1996;45:27-32.

43. Kaufman JM, Taelman P, Vermeulen A, Vandeweghe M. "Bone mineral status in growth hormone deficient males with isolated and multiple pituitary deficiencies of chilhood onset", J Clin Endocrinol Metab 1992;74:118-23.

44. De Boer H, Blok GI, van Lingen A, Teule GJ, Lips P, Van der Veen EA. "Consecuences of childhood-onset growth hormone deficiency for adult bone mass". J Bone Miner Res 1994;9: 1319-26.

45. Johansson G, Albertsson-Wikland K, Linstrand S, Bengtsson B-Å. "Discontinuation of GH treatment in adolescent patients: effects on bone mass", 3rd International Conference of the Growth Hormone Research Society, San Francisco 1998; p 58.

46. Holmes SJ, Whitehous RW, Economou G, O'Halloran DJ, Adams JE, Shalet SM. "Further increase in forearm cortical bone mineral content after discontinuation of growth hormone replacement", Clin Endocrinol (Oxf) 1995;42:3-7.

47. Sartorio A, Molinari E, Riva G, Conti A, Morabito F, Faglia G. "Growth hormone treatment in adults with chilhood onset growth deficiency: effects on psychological capabilities", Horm Res 1995;44:6-11.

48. Dean HJ, McTaggart TL, Fish DG, Friesen HG. "The educational, vocational and marital status of grwoth hormone-deficient adults treated with growth hormone during chilhood", Am J Dis Child 1985;139:1105-10.

49. Abs R, Bengtsson BA, Hernberg-Stahl E, Monson JP, Tauber JP, Wilton P, et al. "GH replacement in 1034 growth hormone deficient hypopitutary adults: demographic and clinical characteristic, dosing and safety"; Clin Endocrinol (Oxf) 1999;50:703-13.

50. Heymsfield SB, Allison DB, Wang Z-M. "Evaluation of total and regional body composition". In Bray GA, Bouchard C, James WPT, (ed). Handbook of obesity, New York: Marcel Dekker 1998;41-77.

51. De Boer H, Blok GJ, Voerman B, Derriks P, van der Veen EA. "Changes in subcutaneous and visceral fat mass during growth hormone replacement therapy in adult men". Int J Obes 1996; 20:580-7.

52. Jorgensen JOL, Thuesen L, Müller J, Ovesen P, Skakkebaek NE, Christiansen JS. "Three years of growth hormone treatment in growth hormone deficient adults: near normalization of body composition and physical performance", Eur J Endocrinol 1994;130:224-8.

53. De Boer H, Blok GJ, Voerman B, De Vries P, Popp-Snijders C, Van der Veen EA. "The optimal growth hormone replacement dose in adults, derived from bioimpedance analysis". J Clin Endocrinol Metab 1996;80:2069-76.

54. O'Halloran DJ, Tsatsoulis A, Whitehous RW, Holmes SJ, Adams JE, Shalet SM. "Increased bone density after recombinant human growth hormone (GH) therapy in adults with isolated GH deficiency", J ClinEndocrinol Metab; 1993;76:1344-8.

55. Vandeweghe M, Taelman P, Kaufman JM. "Short-and long-term effects of growth hormone treatment on bone turnover and bone mineral content in adult growth hormone deficient males", Clin Endocrinol 1993;39:409-15.

56. Deijen JB, de Boer H, van der Veen EA. "Cognitive changes during GH replacement in adult men", Psychoneuroendocrinology 1998;23:45-55.

57. Ranke MB, Monson JP. "Continuing the treatment of grwoth hormone deficiency during the transition from chilhood into adulthood", in GH replacement in adults, Bengtsson BA, Monson P (ed), Oxford PharmaGenesis 2000; pp. 190-201.

58. HypoCCs. "The hypopituitary control and complications study, biannual report", Topical Endocrinol, 2001;(Suppl 9);21-22.

59. KIMS, Pharmacia International Metabolic Database. Annual report 2000; KIMS 2001;3:3-14.

60. García-Mayor RV. "Seguridad del tratamiento con hormona de crecimiento en adultos deficitarios". Endocrinol Nutr 2003;50: 100-2.

61. Vance ML. "From fixed to individual dosing in growth hormone-deficient adults". Horm Res 2001;56:35-7.

62. Díez JJ. "El síndrome de deficiencia de hormona de crecimiento en adultos: criterios actuales para el diagnóstico y tratamiento". Med Clin (Barc) 2000;114:468-77.

63. Cacciari E, Tassoni P, Parisi G. "Pitfalls in diagnosis impaired growth hormone (GH) secretion: retesting after replacement therapy of 63 patients defined as GH deficient", J Clin Endocrinol Metab 1992;79:1663-9.

64. Hartman ML, Crowe BJ, Biller BMK, Ho KKY, Clemmons DR, Chipman JJ. "Wich patients do not require a GH stimulation test for the diagnosis of adult GH deficiency?" J ClinEndocrinol Metab 2002;87:477-85.

65. Rosenfeld RG. "Is growth hormone deficiency a viable diagnosis?" J Clin Endocrinol Metab 1997;82:349-51.

66. Zadik Z, Chalew SA, McCarter Jr RJ, Mesitas M, Kowarski AA. "The influence of age on the 24-hour integrated concentration of growth hormone in normal individuals". J Clin Endocrinol Metab 1985;60:513-6.

67. Iranmanesh A, Lizarralde G, Veldhuis JD. "Age and relative adiposity are specific negative determinants of the frequency and amplitude of growth hormone (GH) secretory bursts and the half-life of endogenous GH in healthy men". J Clin Endocrinol Metab 1991;73:1081-8.

68. Corpas E, Harman SM, Pineyro MA, Roberson R, Blackman MR. "Growth hormone (GH)-releasing hormone-(1-29) twice daily reverses the decreased GH and insulin-like growth factor-I levels in old men". J ClinEndocrinol Metab 1992;75: 530-5.

69. MacGillivray MH, Blethen SL, Buchlis JG, Clopper RR, Sandberg DE, Conboy TA. "Current dosing of growth hormone in children with growth hormone deficiency: how physiologic?" Pediatrics 1998;102:527-30.

70. Salomon F, Cuneo RC, Hesp R, Sonksen PH. "The effects of treatment with recombinat human growth hormone on body composition and metabolism inadults with growth hormone deficiency". N Engl J Med 1989; 321: 1797-1803.

71. Vance ML, Mauras N. "Growth hormone therapy in adults and children". N Engl J Med 1999;341:1206-16.

72. Drake WM, Coyte D, Camacho-Hubner C, Jivanji NM, Kaltsas G, Wood DF, et al. "Optimizing growth hormone replacement therapy by dose titration in hypopituitary adults". J Clin Endocrinol Metab 1998;83:3913-9.

73. Wacharasindhu S, Cotterill AM, Camacho-Hübner C, Besser GM, Savage MO. "Normal growth hormone secretion in growth hormone insufficient children retested after completion of linear growth". Clin Endocrinol (Oxf) 1996;45:553-6.

74. Bengtsson AB, Johannsson G. "The treatment of growth hormone deficiency in adults". J Clin Endocrinol Metab 2000;85:933-7.

XXV Congreso de la Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica

1
NIVELES PLASMÁTICOS DE GHRELIN EN RECIÉN NACIDOS Y DURANTE EL DESARROLLO: INFLUENCIA DE DATOS ANTROPOMÉTRICOS, SEXO Y PARÁMETROS BIOQUÍMICOS RELACIONADOS CON EL CRECIMIENTO Y NUTRICIÓN

L. Soriano-Guillén, V. Barrios, I. Sánchez, A. Campos-Barros, S. Vila, J. Quero y J. Argente

Servicio de Endocrinología y Unidad de Investigación. Hospital Infantil Niño Jesús. Madrid.

Antecedentes. Ghrelin, el ligando natural del receptor de secretagogos (GHS-R), está ampliamente distribuído en el organismo, aunque se secreta principalmente en estómago y duodeno, y en menor proporción, en hipotálamo e hipófisis. La aparición de células productoras de ghrelin en etapas tempranas del desarrollo fetal sugiere un papel de este péptido en la vida intrauterina. Entre sus funciones en la etapa postnatal destacan su papel estimulador en la secreción de hormona de crecimiento, así como la inducción del apetito y de la adipogénesis.

Objetivos. *1.* Analizar la evolución de ghrelin desde la etapa fetal hasta el desarrollo puberal. *2.* Estudiar la influencia del sexo sobre los niveles de ghrelin. *3.* Determinar las relaciones de este péptido con los datos antropométricos de los neonatos y niños estudiados. *4.* Comprobar la posible interrelación entre ghrelin y otras hormonas relacionadas con el metabolismo y crecimiento.

Sujetos y métodos. Se incluyeron 153 neonatos: 29 prematuros (PT) (4 menores y 25 mayores de 32 semanas) y 124 a término (T). Los neonatos se dividieron en 3 grupos según el índice ponderal (IP) para la edad gestacional: < –1 DE (IP bajo), entre –1 y +1 DE (IP normal) y > 1 DE (IP alto). Asimismo, se subdividieron los neonatos en 3 grupos según el peso al nacimiento para la edad gestacional: bajo (< p10), adecuado (p10-90) y elevado (> p 90). En este grupo de neonatos se han determinado en sangre de cordón los niveles de ghrelin, leptina, IGF-I e IGF-II por radioinmunoensayo (RIA) e insulina e IGFBP-1 por enzimoinmunoensayo (EIA). También se incluyeron 189 niños controles con una talla entre p10-90, peso entre p10-85, velocidad de crecimiento entre –1 y +1 DE e índice de masa corporal (IMC) entre –2 y +2 DE. Este grupo control se dividió en 5 subgrupos en función del estadio puberal de Tanner: Tanner I, 87 (45 niños y 42 niñas); Tanner II, 20 (8 niños y 12 niñas); Tanner III, 20 (8 niños y 12 niñas); Tanner IV, 22 (10 niños y 12 niñas) y Tanner V, 40 (16 niños y 24 niñas). En este grupo se determinaron los niveles plasmáticos de ghrelin, leptina, IGF-I, IGFBP-2 e IGFBP-3 por RIA, los de insulina e IGFBP-1 por EIA, así como los de glucosa en autoanalizador.

Resultados. No se encontraron diferencias significativas debidas al sexo en los niveles de ghrelin en ninguno de los grupos estudiados. Los niveles de ghrelin más elevados se presentan en el estadio de Tanner I y disminuyen con el desarrollo puberal ($p < 0,05$; ANOVA) (figura 1A). En neonatos, se detectó ghrelin a las 30 semanas de gestación, y cuando se analizaron sus concentraciones según la edad gestacional, no se vieron diferencias significativas. Después del nacimiento, las concentraciones más elevadas de ghrelin se presentaron en el grupo de edad de 1 a 24 meses, siendo significativamente más altas que en neonatos y niños Tanner I mayores de 2 años ($p < 0,05$; ANOVA) (figura 1B). Existe una correlación negativa entre las tasas de ghrelin y el IP en recién nacidos a término ($r = –0,50$; $p < 0,05$), existiendo diferencias significativas ($p < 0,05$; ANOVA) entre los neonatos a término con bajo peso y los de peso elevado para la edad gestacional, así como entre los de peso elevado y los de peso adecuado para la edad gestacional (figura 1C). Asimismo, desde el nacimiento hasta el

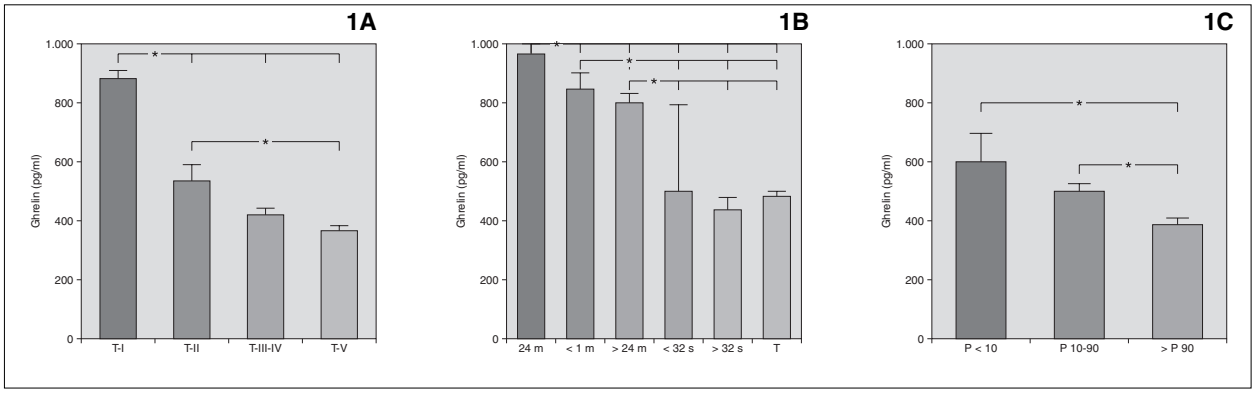


Figura 1.

final de la pubertad se mantiene una correlación positiva entre IGFBP-1 y ghrelin (r = 0,55; p < 0,01), así como una relación inversa entre ghrelin y glucemia en la vida extrauterina (r = –0,51; p < 0,001). Finalmente, encontramos una correlación negativa entre IMC y ghrelin a lo largo del desarrollo (r = –0,39; p < 0,001).

Conclusiones. *1.* La aparición temprana de ghrelin sugiere un papel trófico en la vida intrauterina. *2.* Las funciones de ghrelin sobre el crecimiento y metabolismo parecer alcanzar una especial relevancia tras el nacimiento, con especial importancia en los dos primeros años de vida. *3.* La disminución progresiva de ghrelin a lo largo del desarrollo parece indicar un papel de este péptido en el desarrrollo puberal.

2
ESTUDIO DEL POTENCIAL MODULADOR DE LA HORMONA DE CRECIMIENTO (GH) SOBRE LA ACTIVIDAD ENZIMATICA CYP3A4 METABOLIZANTE DE FÁRMACOS

E. Mayayo[a]. B. Sinués[b], E. Mayayo[b], A. Fanlo[b], P. Bocos[c], E. Bello[d], ML Bernal[b], JI Labarta[a] y A Ferrández Longás[a]

[a]Endocrinología Pediátrica. Hospital Univ. Miguel Servet. [b]Farmacología. Facultad de Medicina. [c]Servicio Bioquímica. Hospital Univ. Miguel Servet. [d]Centro de Salud Arrabal. Zaragoza.

La GH es el principal determinante de los citocromos P_{450} en el roedor. En el ser humano, en un trabajo preliminar de nuestro grupo (XXIV Congreso SEEP.2002) se constató que el tratamiento sustitutivo con GH en niños con déficit de GH produce disminución de la actividad de la isoforma CYP3A4 (metabolizante de más del 50 % de los fármacos) en los varones y tendencia al aumento en las mujeres, quedando pendiente de evaluar la influencia del déficit de GH sobre dicha actividad y su estado tras 1 mes de tratamiento en relación a la población normal, constituyendo éstos los objetivos del presente trabajo.

Material y métodos. Pacientes: 34 niños con déficit de GH (15 varones y 19 mujeres; 23 prepuberales y 11 puberales). Edad media: 9,57 ± 3,2 años (2,9 a 13,1 años). Controles: 34 niños, sanos, con talla y peso normales, emparejados por edad (± 6 meses), sexo y estadio puberal. La actividad CYP3A4 se evaluó mediante el cociente 6β hidroxicortisol/cortisol libre en la primera orina de la mañana. El 6β hidroxicortisol se determinó por HPLC y el cortisol libre por enzimoinmunoensayo.

Resultados. Al comparar el marcador de actividad CYP3A4 entre los niños con déficit de GH y los controles se apreció una superior actividad en los pacientes con déficit de GH (p = 0,0001) para el grupo total, varones (p = 0,014) y mujeres (p = 0,021), sobretodo en los niños prepuberales (p = 0,0001) ya fueran varones (p = 0,005) o mujeres (p = 0,009), sin alcanzarse diferencias estadísticamente significativas en los niños puberales. El tratamiento con rhGH indujo al mes un descenso significativo de la actividad CYP3A4 en los varones (p = 0,005) especialmente en los prepuberales (p = 0,008) y tendencia al aumento en las mujeres sin significación estadística. Al mes de tratamiento con rhGH en los varones con déficit de GH la actividad CYP3A4 fue similar a la de los controles y persistió aumentada en las mujeres especialmente en las prepuberales (p = 0,001).

Discusión. Los efectos del déficit de GH y del tratamiento con GH sobre el citocromo CYP3A se han descrito previamente en el roedor y están en relación con la modulación a través de factores de transcripción génica. Aunque este trabajo constituye la primera observación en el ser humano la similitud de efectos sugiere un mecanismo similar en los niños, en los que el estadío prepuberal pudiera conllevar una superior sensibilidad hepática a los efectos de la GH. La actividad aumentada del CYP3A4 podría ocasionar riesgo de ineficacia de los fármacos sustratos de este citocromo a dosis convencionales.

Conclusiones. *1.* El déficit de GH se acompaña de un aumento de actividad CYP3A4 en niños de ambos sexos en estadio prepuberal. *2.* Tras un mes de tratamiento sustitutivo con rhGH la actividad CYP3A4 se normaliza en los varones y persiste aumentada en las mujeres. *3.* Se recomienda la vigilancia de la respuesta terapéutica de fármacos sustratos del CYP3A4 que se administren en los niños con déficit de GH estén o no sometidos a tratamiento sustitutivo hormonal.

Este trabajo se ha realizado con ayuda de Pharmacia & Co.

3
CRECIMIENTO SECULAR DE LA POBLACIÓN DE BARCELONA (1985-2003)

M. Gussinyé, A. Copil, E. Cendán, D. Yeste y A. Carrascosa

Hospital Materno-infantl Vall d'Hebron, Barcelona.

Presentamos la talla final en cm.de 758 personas adultas de Barcelona de 18-24 años de edad, 364 mujeres y 394 hombres. Los comparamos con un estudio transversal realizado en Catalunya en el año 1985, y con las poblaciones de Tanner, Hernández, y Zaragoza 2002.

Observamos en las tablas 1 (mujeres), y 2 (hombres), que las poblaciones de Barcelona 2003 y de Zaragoza 2002, tienen una altura similar, siendo sensiblemente más altas que las poblaciones de Tanner, Hernández y Catalunya 1985.

TABLA 1. **Talla adulta de mujeres en cm**

Percentil	Tanner	Hdez	BCN 1985	ZGZ 2002	BCN 2003
3	150,4	150,4	150,1	154,4	153,8
10	154,0	153,8	153,8	156,4	156,6
50	162,0	161,3	160,7	162,1	164,0
90	170,0	168,6	168,9	170,9	171,6
97	173,8	172,0	172,3	173,2	174,5

TABLA 2. **Talla adulta de hombres en cm**

Percentil	Tanner	Hdez	BCN 1985	ZGZ 2002	BCN 2003
3	162,8	164,2	163,5	164,5	166,9
10	166,0	167,9	167,4	168,0	170,0
50	175,0	175,6	173,7	176,9	177,3
90	183,0	183,3	183,3	186,9	186,3
97	187,0	187,0	186,5	189,3	190,0

En la tabla 3 podemos observar las diferencias en centímentros de la talla final en la población catalana de 1985 y la de Barcelona de 2003.

TABLA 3. **Diferencias en cm**

Percentil	3	10	50	90	97
Mujeres	3,7	2,8	3,3	2,7	2,2
Hombres	3,5	2,6	3,6	3,0	3,5

Conclusión. Nuestros datos muestran un crecimiento secular de unos 3 centímetros en la población catalana en los últimos 17 años.

4
DEFICIENCIA COMBINADA DE HORMONAS HIPOFISARIAS (DCHH): CARACTERIZACIÓN CLÍNICA Y MOLECULAR (PROP1 Y POU1F1)

L. Castro-Feijóo[a], C.Quinteiro García[b], J. Fernández Toral[c], J. Barreiro Conde[a], L. Loidi Fernández de Trocóniz[b], P. Cabanas Rodríguez[a], T. Arévalo Saade[a], N. González Alonso[a], F. Domínguez Puente[d] y M. Pombo Arias[a]

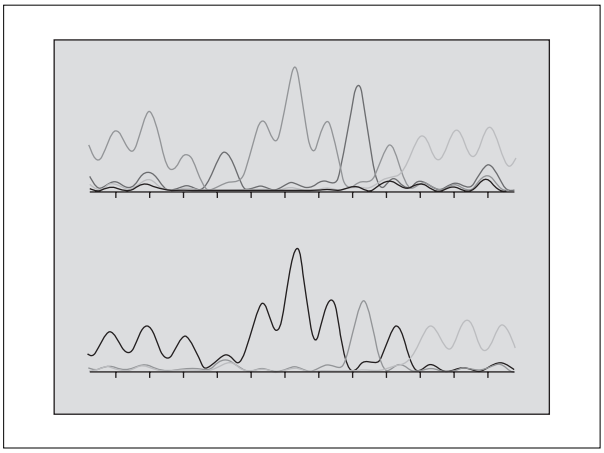
[a]Unidad de Endocrinología, Crecimiento y Adolescencia. Departamento de Pediatría. [b]Unidad de Medicina Molecular. Hospital Clínico Universitario y Universidad de Santiago de Compostela. [c]Servicio de Genética Pediátrica. Hospital Central de Asturias. [d]Departamento de Fisiología. Universidad de Santiago de Compostela.

Introducción. La deficiencia combinada de hormonas hipofisarias (DCHH) se caracteriza por presentar déficit de GH asociada a la deficiencia de una o más hormonas hipofisarias. La mayoría de los casos son esporádicos, aunque se han identificado familias afectadas con patrones de herencia mendeliana. En algunos casos se presentan alteraciones anatómicas de la silla turca y del eje hipotálamo-hipofisario. El desarrollo de los estudios moleculares ha permitido caracterizar en los últimos años diferentes factores de transcripción (HESX-1, LHX-3, PROP-1 y POU1F1, entre otros) que intervienen en el desarrollo y diferenciación de los diferentes tipos celulares hipofisarios y que se han asociado con la DCHH. Nuestro grupo, interesado en los estudios de caracterización molecular así como en la búsqueda de relaciones genotipo-fenotipo en los pacientes con hipocrecimiento, se ha planteado este estudio con carácter preliminar en pacientes con DCHH, caracterizando los genes POU1F1 y PROP1 y evaluando sus posibles implicaciones clínicas.

Metodología. Se estudiaron en 11 pacientes (6 niñas y 5 niños) con diagnóstico de DCHH: *a)* Antecedentes obstétricos y perinatales. *b)* Características clínicas (particularidades fenotípicas, auxología). *c)* Evaluación bioquímica-hormonal. *d)* Estudio de la región hipotalámico-hipofisaria por RNM. *e)* Estudio molecular de los genes POU1F1 y PROP-1, partiendo de ADN extraido de leucocitos de sangre periférica, mediante PCR de toda la región codificante del gen y posterior secuenciación cíclica.

Resultados. *Aspectos Clínicos*. En el 63,6% de los casos el diagnóstico se realizó antes de los 4 años de edad. Todos presentaban un aspecto típico de déficit de GH, además de criptorquidia en 1 pac, 2 con microgenitales y 3 de ellos señalaban el antecedente de hipoglucemias sintomáticas. El 81,8% tuvo un peso al nacer superior a 2500 gr, y sólo en 3 (27,2%) la presentación fue podálica en el parto. Todos presentaron déficit de GH con picos de respuesta de GH < 5ng/mL. En su evolución, el 81,8% presentaron hipotiroidismo, 45,5% déficit de ACTH, 1 pac déficit de PRL, 45,5% de LH/FSH y dos diabetes insípida. En el 100% de los pac se observó algún tipo de alteración en la RNM, siendo la más frecuente (54,5%) ectopia de la neurohipófisis con ausencia de tallo hipofisario.

Estudio molecular: a) gen PROP-1. Los cambios en la secuencia A9, A142W y invs1 > AG +3 fueron observados en el 82% de los casos. Consideramos que se tratan de polimorfismos no patológicos, ya que también los hemos encontrado en la población normal; *b) gen POU1F1*. La mutación R271W (ver secuencia), descrita previamente por Radovick y cols se encontró



en uno de los pacientes (déficit de GH, TSH, PRL,FSH/LH). Esta mutación se presenta *de novo* (padres no portadores). Esta mutación no afecta a la capacidad de unión de POU1F1 a regiones promotoras del ADN, pero sí a la capacidad trascripcional del gen y tiene un efecto dominante negativo.

Conclusión. Hemos encontrado la etiopatogenia del DCHH en uno sólo de los pacientes estudiados. Creemos, sin embargo, que otros factores genéticos podrían estar implicados en el origen de esta patología. Pretendemos continuar en esta línea de investigación con la idea de encontrar parámetros clínicos que nos permitan orientar el estudio genético en esta patología.

5
MUTACIÓN EN HETEROZIGOSIS CON EFECTO DOMINANTE EN EL GEN GH1 EN UNA FAMILIA ESPAÑOLA CON DÉFICIT DE GH

A. Carrascosa, C. Esteban, M. Fernández-Cancio, S. Betancourth, S. Sadino, P. Andaluz y L. Audi

Hospital Infantil Vall d'Hebron. Barcelona.

Las mutaciones del gen GH1 en las regiones de corte y empalme del inttrón 3 son responsables de una pérdida de exon 3 y se manifiestan precozmente por déficit grave de GH. En nuestro laboratorio hemos amplificado y secuenciado el gen GH1 por nested-PCR en una serie de más de 100 pacientes con déficit de GH y en ciento veinte controles con talla normal.

Una mutación en la primera base del intron 3 (+1 intron, G por A) en heterozigosis ha sido encontrada en un paciente que debutó en los primeros meses de vida con crisis de hipoglucemia y deficiencia de GH. El paciente fue tratado con GH desde entonce hasta la edad de 15 años. Antes de la discontinuación del tratamiento con GH tenía 172 cm de altura, IGF-I 515,0 ng/ml, IGFBP-3 6,0 ug/ml, DMO +1,3 DE, y peso adecuado a su altura. Un año más tarde, tras interrumpir el tratamiento con GH presentaba IGF-1 81,0 ng/ml, IGFBP-3 2,0 ug/ml y había ganado 1 Kg de peso.

Su padre mide 172 cm y su madre 130. Tiene dos hermanas con tallas en el percentil 25 y 50 respectivamente. La madre

presenta la misma mutación en el gen GH-1 y el padre tiene una secuencia normal de este gen. Los padres maternos y cuatro hermanos de la madre tienen talla normal, así como todos los miembros de la rama familiar.
La madre, valorada a la edad de 50 años presentó una respuesta nula de GH al test de la hipoglucemia insulínica, IGF-I 22,0 ng/ml, IGFBP-3 0,6 ug/dl, DMO –3,9 DE y marcada obesidad con valores discretamente elevados de colesterol total. Nunca recibió tratamiento con GH.
En conclusión, presentamos los datos clínicos y estudio génico en una familia con mutación (G por A) en la primera base del intron 3 del gen GH1. El tratamiento con GH durante la infancia y adolescencia permite un crecimiento, masa ósea y peso normales, mientras que la ausencia de tratamiento resulta en un síndrome de deficiencia grave de GH en la edad adulta.

6
ANÁLISIS DEL PICO DE SECRECIÓN DE GH A DIFERENTES ESTÍMULOS FARMACOLÓGICOS. ESTUDIO DE 400 TEST

S. Sadino, S. Betancourth, D. Yeste, N. Potau, M. Gussinyer y A. Carrascosa

Servicio de Endocrinología Pediátrica. Hospital Materno Infantil Vall d'Hebron. Barcelona.

Introducción. Los test de secreción de hormona de crecimiento (GH) son un instrumento diagnóstico complementario del estudio de los pacientes con retardo de crecimiento. El análisis de la respuesta de GH ≥ a 10 ng/ml en cada procedimiento tiene como objeto identificar los pacientes con respuesta adecuada.
Objetivo. Análisis de los picos secretorios de GH de cada test para identificar el tiempo en el que se produce una secreción ≥ a 10 ng/ml.
Pacientes Y métodos. Análisis retrospectivo del pico de secreción de GH en una población de 400 pacientes que consultaron por retraso de crecimiento (176 niñas, 224 niños). Edad media: 9,85 ± 3,6 años (rango: 0,9-17,7 años) a diferentes estímulos farmacológicos (tabla).
Resultados. En la tabla se muestra para cada test efectuado el número de picos de secreción de GH ≥ a 10 ng/ml y entre paréntesis su porcentaje.
Conclusiones. El pico secretorio de GH ≥ a 10 ng/ml en el test de glucagón se alcanza en el 62% de los sujetos entre los tiempos 90'-120', aunque un 23% presenta pico basalmente. En el test de clonidina esta respuesta se alcanza entre los 90' y 120' (76% de los pacientes). En el test de L-Dopa se obtiene entre los tiempos 30' y 60' (83,4%). En el test de hipoglucemia insulínica se obtiene entre los 30' y 90' (70%). En el test propranolol-ejercicio en el 93,3% de los casos se obtiene a los 150'. Estos datos sugieren que pueden optimizarse los tiempos de toma de muestras de los estudios de secreción de GH, no siendo necesario realizar todas las extracciones en cada uno de los test.

7
ESTUDIO PRELIMINAR DEL EFECTO DEL TRATAMIENTO CON HORMONA DE CRECIMIENTO EN PACIENTES CON BAJA TALLA FAMILIAR

C. Martín[a], S. Rite[a], J.I. Labarta[a], E. Mayayo[a], A. Ferrández Longás[a] y LL. Moreno[b]

[a]Endocrinología Pediátrica. Hospital Universitario Miguel Servet. Zaragoza. [b]Departamento de Investigación Biomédica. Novo Nordisk. Madrid.

Introducción. Los pacientes con baja talla familiar presentan una talla adulta baja habiéndose sugerido la existencia de una resistencia parcial a la hGH.
Objetivo. Evaluar el efecto de la hormona de crecimiento a dosis farmacológicas en pacientes prepuberales con baja talla familiar durante un año.
Pacientes y métodos. 10 niños (6 varones y 4 mujeres) con edad media de 6,06 ± 2,28 años tratados durante un año con hGH líquida (Norditropin SimpleXx, 0,5 mgr/Kg/semana) y diagnosticados de baja talla familiar en base a antecedentes familiares, criterios auxológicos y secreción normal de GH (GH media en test de estimulación: 13,7 ± 6,9 ng/ml). Talla genética (TH): –1,79 ± 0,55 (varones: 163,7 ± 3,02; mujeres: 153,4 ± 4,17). RN:peso medio: –0,88 ± 1,29; longitud: –0,98 ± 1,62. Se han analizado los siguientes parámetros: talla (T), peso (P), edad ósea (EO), velocidad de crecimiento (VC), pliegue tricipital (PT), pliegue subescapular (PSE), IGF-I, IGFBP-3, función tiroidea, glucemia, hemoglobina glicosilada (HbA1C), colesterol, LDL, HDL. Los resultados se expresan en SDS (Estándares Longitudinales Aragoneses; Centro Andrea

Tiempos	Basal	10'	20'	30'	60'	90'	120'	150'	180'
Glucagón (n = 48)* (n = 13)**	3 (23,1)	n.e.	n.e.	1 (7,7)	***	2 (15,4)	6 (46,2)	***	1 (7,7)
Clonidina (n = 45)* (n = 25)**	1 (4)	n.e.	n.e.	2 (8)	2 (8)	11 (44)	8 (32)	1 (4)	n.e.
L-Dopa (n = 132)* (n = 30)**	1 (3,3)	n.e.	n.e.	14 (46,7)	11 (36,7)	4 (13,3)	***	n.e.	n.e.
Hipoglucemia insulinica (n = 78)* (n = 10)**	2 (20)	***	1(10)	4 (40)	1 (10)	2 (20)	***	n.e.	n.e.
Ejercicio-propanolol (n = 97)* (n = 45)**	n.e.	n.e.	n.e.	n.e.	n.e.	3 (6,7)	42 (93,3)	n.e.	

*Número total de tests; **Número de test con picos de GH ≥ a 10 ng/ml; ***GH < a 10 ng/ml; n.e.: no efectuado.

Prader). Estudio estadístico: comparación de medias y estudio de correlaciones (*p < 0,05; **p < 0,01; ns: no significativo).
Resultados (tabla).

	Basal	tras 1 año con rhGH	p
T	–2,4 ± 0,49	–1,38 ± 0,49	**
P	–1,7 ± 0,61	–1,14 ± 0,6	**
EO	–1,61 ± 0,73	–1,0 ± 1,27	ns
VC	0,90 ± 2,4	3,91 ± 1,43	**
T para EO	–0,43 ± 1,71	–0,13 ± 1,7	ns
T para TH	–0,62 ± 0,93	0,4 ± 0,9	**
PT	–0,59 ± 0,82	–1,58 ± 0,65	**
PSE	–0,32 ± 0,88	–0,91 ± 0,5	ns
IGF-I	–0,68 ± 1,33	7,69 ± 3,8	**
IGFBP-3	1,9 ± 2,33	3,77 ± 2,4	*

No se han encontrado diferencias significativas para T_3, T_4, TSH, glucemia, HbA1C, colesterol, LDL y HDL. Correlaciones significativas: al año de tratamiento IGF-I vs EO (r:0,66); IGFBP-3 vs EO (r:0,77).
Comentario. El tratamiento con rhGH, que ha sido bien tolerado, durante un año, ha producido un incremento significativo de talla sin producir una aceleración inadecuada de la edad ósea.
Este estudio ha sido posible gracias a la colaboración de Novo Nordisk.

8
VARIACIÓN DE LA INCIDENCIA DE DIABETES MELLITUS TIPO 1 EN NIÑOS MENORES DE 14 AÑOS EN LA PROVINCIA DE MÁLAGA (1982-2002)

A. Del Pino De La Fuente y J.P. López-Siguero
Hospital Materno Infantil. Hospital Carlos Haya. Málaga.

Introducción. La incidencia de diabetes mellitus (DM) tipo 1, varia de unas áreas geográficas a otras. Estudios recientes demuestran un aumento rápido y significativo de la incidencia en algunos países, especialmente en el grupo de niños de menor edad. Estos datos ponen de manifiesto la importancia de los estudios epidemiológicos sobre la variación de incidencia en distintas zonas del mundo, lo que aporta mayores conocimientos sobre la posible influencia de determinados factores ambientales.
Objetivos. Estudio de la tendencia en la incidencia de DM tipo 1 en niños menores de 14 años en los últimos 21 años en la provincia de Málaga. Determinar la incidencia de DM tipo 1 en diferentes grupos de edad y períodos de tiempo.
Metodología. La provincia de Málaga tiene una población de 1.326.972 (3,3% del total de la población española) con 212.770 niños menores de 14 años (16%). Se incluyó a todos los niños menores de 14 años residentes en la provincia de Málaga que fueron diagnosticados de DM tipo 1 desde enero de 1982 a diciembre de 2002. Se utilizó el método captura-recaptura, empleando como fuente primaria el registro hospitalario, y como fuente secundaria los datos de la asociación de diabéticos de Málaga. Las tasas de incidencia fueron calculadas con un intervalo de confianza del 95%, asumiendo una distribución de Poisson. Se calculó la odd-ratio mediante regresión logística.
Resultados. Durante el período de estudio se identificaron 818 niños diabéticos. El nivel medio de exhaustividad de la fuente primaria fue del 94,7% y de ambas fuentes del 98,8%, sin cambios significativos durante el período de estudio. El rango de incidencia comprende desde 8,45 a 26,6/10^5 La incidencia media fue 16,5/10^5. La incidencia media por períodos fue: 1982-1988: 12,66/10^5; 1989-1995: 16,69/10^5 y 1996-2002: 20,14/10^5. Se produjo un incremento significativo de la incidencia durante todo el período, con una media de 3,19% (2,03-4,36). El aumento de la incidencia fue menor en el grupo de 0 a 4 años.
Conclusiones. *1.* La incidencia media de DM tipo 1 en niños menores de 14 años en la provincia de Málaga en los últimos 21 años (1982-2002) fue de 16,5/10^5, que es superior a los datos recogidos para España en el EURODIAB. *2.* Hubo un aumento significativo de la incidencia durante el período de estudio, y, a diferencia de lo que sucede en otros estudios, el aumento de incidencia fue sobre todo a expensas del grupo de mayor edad.

9
CAMPAMENTO PARA NIÑOS Y ADOLESCENTES CON DIABETES (SALDUERO 2002)

F. Manzano Recio, J. Hernandez Roscales, M. Cordón y A. Molina
Hospital Clínico Universitario de Salamanca.

Introducción. El equipo que trabajó e hizo posible Salduero 2002, pone entre paréntesis el término enfermedad que es la diabetes y consideramos sanos a nuestros niños y adolescentes con diabetes. Ese estado de salud y bienestar debe perdurar, y es por ello que nos implicamos y trabajamos en este tipo de actividades organizadas desde la Asociación Diabetológica Salmantina, con el ánimo de conseguirlo.
Objetivos. *1.* Fomentar la Educación Diabetológica (ED) Continuada: *Reforzar conocimientos en diabetes. *Inculcar hábitos saludables. *Promover la autoestima y autonomía de los niños. *2.* Favorecer la convivencia y relación: *Superar el sentimiento de diferencia. *Vencer la timidez y el ocultismo de la enfermedad.
Material y métodos. *Composición del grupo:* *El campamento se organiza por tercer año consecutivo desde Salamanca, en Salduero (Soria), desde el 16 al 30 de julio, con 47 niños entre 8-17 años. *6 monitores (2 por grupo) llevan a cabo todas las actividades programadas y cuidan de los niños de forma integral. *El equipo médico formado por 2 enfermeros, un médico de forma permanente, y un 2.º no constante, cuidan las dolencias que puedan aparecer, poniendo especial énfasis en corregir las posibles desviaciones, si existen, en relación al tratamiento de la diabetes. *La Presidenta de la Asociación, unifica la relación entre los grupos que se forman, siendo determinante su presencia para el buen funcionamiento de la relación grupal. *Un coordinador procura el buen funcionamiento del campamento. *Método:* Actividades: Son dinámicas de grupo que engloban la vida real e integral de la persona. La filosofía es común en todas ellas: *"Aprender a vivir con la diabetes",* en casa, en el colegio, en el deporte, en la salida nocturna etc. Son diversas: Juegos de presentación. Juegos predeportivos. Dinámicas de conocimientos. Juegos deportivos. Talleres de manualidades, etc. *Evaluación: 1.* El primer día, los niños res-

ponden a un test de conocimientos que comparamos con el resultado del mismo test, el último día. *2.* Al final y por escrito, los niños hacen una evaluación global del campamento. *3.* Realizamos un perfil glucémico a los niños, recopilando glucemias antes de todas las comidas y en muchas ocasiones a las tres de la mañana. *4.* El equipo médico hace recuento de los problemas médicos.

Resultados. *N.º de niños 47: 17 de 8-11 años (Pe); 13 de 12-14 (Me); 17 de 15-17 años (Ma). Procedencia: Salamanca 21, Burgos 7; Soria 5; Segovia y Zamora 4; León, Valladolid, Palencia, Ávila, Asturias y Murcia 1. Tienen diabetes 42. *Valoración media de conocimientos sobre diabetes: Pe: Sobre 22 preguntas 15 y 20 aciertos en ambos test. Me: Sobre 22: 18 y 20 aciertos. Ma: Sobre 30: 25 y 28. *Valoración global por parte de los niños: Puntuación sobre 5: Instalaciones: 4,02. Duchas: 3,53. Comida: 3,78. Educación Diabetológica: 3,89. Marchas: 4,47. Juegos: 4,29. Equipo médico: 4,78. Monitores: 4,68. Compañeros: 4,70. Valoración personal: ¿cómo se han sentido? 20 muy bien; 23 bien; 3 regular. *Resultados medios del perfil glucémico: La desventaja mayor que se presenta en estas actividades, es la aparición de hipoglucémias, en consonancia con el ejercicio físico y la insulina requerida. Estudiamos: Dosis de insulina inicial: 42u (Pe 31, Me 41, Ma 54). Dosis de insulina el último día: 34.6u (Pe 27, Me 35, Ma 42).

Porcentaje de reducción: 16,5 % (Pe 12,9 %, Me 14,6 %, Ma 22,2 %). Tipos de insulina: 65,8 % Humalog + NPL; 34,2 % Actrapid + NPH. N.º de hipoglucémias/Niño: *Globales:* 10,14 (Pe 8,9, Me 9,26, Ma 12,26). *Nocturnas:* 1,77 (P 1,2, Me 2,26, Ma 1,85). < 50: 2,9 (Pe 1,9, Me 2,06, Ma 4,75). < 40: 0,92 (Pe 0,4, Me 0,73, Ma 1,63). N.º de Cetoacidosis: Ninguna. *Recuento de problemas médicos: Hemorragia cerebral por rotura de aneurisma. Hipoglucémia severa con reacción 2^{aria} al glucagón y clínica semejante a abdomen agudo.

Conclusiones. *1.* Existe mayor demanda para la asistencia al campamento que la que puede ir. *2.* Valoración positiva de conocimientos. *3.* La evaluación de los niños en relación al campamento es muy buena. *4.* Mayor n.º de hipoglucémias y reducción de insulina en el grupo de mayores: muy preparados y exigentes. *5.* La E D que se lleva a cabo en todas las actividades, redunda en su mejor calidad de vida. *6.* Nuestros niños están sanos. La falta de salud es imprevisible: para la diabetes del paréntesis, el problema vascular, o el accidente de otro tipo.

10
TRATAMIENTO CON INFUSOR CONTINUO DE INSULINA EN ADOLESCENTES DIABÉTICOS TIPO 1

S. Artigas, A. Jaramillo, M.L. Torres, A. Ferrer, L. Ibañez y F. Rodríguez Hierro

Hospital San Joan de Déu. Endocrinología Pediátrica. Barcelona.

La adolescencia es un período de difícil control glicémico para los pacientes diabéticos. El tratamiento con bomba de insulina (TBI) debe mejorar la evolución de estos pacientes y disminuir sus complicaciones a medio y largo plazo.

Objetivo y métodos. Comprobar la efectividad a corto plazo del tratamiento con infusión continua de insulina (*Minimed 507*; duración media 8,2 ± 4,5 m; rango 4-15 m) en el control metabólico y en el número de hipoglucemias, frente al tratamiento convencional (multi-inyección subcutánea de insulina rápida e intermedia) en 5 adolescentes con diabetes mellitus tipo 1 de 13 ± 2 años de edad (2 niños y 3 niñas) diagnosticados a una edad promedio de 10 ± 1 años. Los criterios de inclusión fueron: *1.* Inestabilidad metabólica (hipoglucemias recurrentes-graves/hiperglucemias no resueltas a pesar de modificación de pauta de insulina). *2.* Valores persistentemente elevados HbA1c. Se analizan los efectos del tratamiento sobre n.º hipoglucemias graves (convulsiones, temblor intenso/requerimiento glucagón/desorientación)/episodios de cetoacidosis/visitas a urgencias/requerimientos de insulina/grado de satisfacción/complicaciones.

Resultados. El tratamiento con bomba de insulina redujo significativamente los niveles promedio de HbA1c en todos los pacientes (pre TBI, 9,5 % ± 1; TBI, 7,3 % ± 0,8 [p = 0,002]) sin incrementar el número de complicaciones-cetoacidosis, hipoglucemias graves, ni de visitas médicas tras el período de entrenamiento. Todos los pacientes se mostraron más satisfechos con el tratamiento con infusión continua que con terapia de dosis múltiple. No hubo cambios en los requerimientos de insulina tras el inicio del tratamiento con bomba (antes: 1,2 ± 0,15 UI/kg, después: 1,02 ± 0,3 UI/kg, p > 0,05)

Conclusión. La terapia con bomba de insulina es una alternativa válida para adolescentes seleccionados con diabetes tipo 1. Para obtener unos buenos resultados a largo plazo es imprescindible un correcto entrenamiento, una gran motivación (de padres y pacientes) y un correcto asesoramiento-apoyo asistencial.

11
TRATAMIENTO CON BOMBA DE INFUSIóN CONTINUA DE INSULINA EN NIÑOS Y ADOLESCENTES CON DIABETES TIPO I

M. López, A. Carrillo, M.A. Alvarez, M. Alonso y R. Barrio

Unidad de Diabetes Pediátrica. Hospital Ramón y Cajal. Madrid.

Diversos estudios han demostrado que el tratamiento de la diabetes tipo 1 (DM1) con bomba de infusión continua de insulina (BICI) permite obtener, también en la edad pediátrica, un adecuado y seguro control glucémico.

Objetivo. Evaluar el grado de control glucémico y la seguridad del tratamiento de la DM1 con BICI en pacientes pediátricos.

Diseño del estudio. Analizamos los resultados del tratamiento con BICI (Minimed 508) en 9 niños (5 mujeres y 4 varones) con una edad media al diagnóstico de la DM de 8,43 ± 5,53 años y una edad media a la instauración de la BICI de 14,56 ± 5,14 años (3 a 18 años). De ellos, 6 pacientes eran púberes, 1 estaba a mitad de la pubertad y 2 impúberes. La duración media del tratamiento con BICI ha sido de 8,8 meses (1 a 24 meses). Todos habían recibido previamente tratamiento intensivo con múltiples dosis de insulina (MDI) con una media de 5 ± 1,34 dosis/día. La indicaciones de la BICI fueron: diabetes inestable en 7 pacientes, hipoglucemias graves en uno y mejoría de la calidad de vida en otra paciente (esta padecía también una ACJ forma grave). Todos han utilizado análogos de insulina de acción rápida (7 insulina lispro y 2 insulina aspártico)

Resultados. La HbA1c pasó de 8,37 ± 1,21 % pre-bomba a 7,92 ± 0,65 post-bomba (p = 0,306). Solo un paciente presentó un episodio de hipoglucemia grave. Ninguno presentó cetoacidosis pero 2 pacientes presentaron cetosis por problemas con el catéter. La dosis de insulina disminuyó de manera significa-

tiva, pasando de 0,93 ± 0,26 a 0,59 ± 0,21 u/Kg/día ($p < 0.005$); en los púberes paso de 0,93 ± 0,24 a 0,62 ± 0,23 u/Kg/día ($p < 0.008$)). El índice de masa corporal (IMC) (DS) se incrementó de 0,64 ± 2,15 a 1,18 ± 2,47 DS ($p < 0.014$). El grado de aceptación de la bomba y la satisfacción con este tipo de tratamiento fue muy bueno.

Conclusiones. *1.* El tratamiento con BICI disminuye las necesidades de insulina sobre todo en los pacientes púberes. *2.* Facilita la mejoría del control metabólico. *3.* Disminuye el riesgo de hipoglucemia grave. *4.* Se constata un incremento ostensible de peso.

El tratamiento con BICI en la edad pediátrica puede ser una buena alternativa terapéutica.

12
A PROPÓSITO DE DOS OBSERVACIONES DE DIABETES NEONATAL

J.M. Jiménez Bustos, M.C. Alobera González. S. Palomo Cousido y C. Alvarado Springer

Hospital Universitario Guadalajara. Facultad de Medicina Alcalá de Henares. Madrid.

Introducción. La diabetes neonatal insulinodependiente es una patología rara que afectaría a 1 recién nacido de cada 400 a 600.000, pero cuya prevalencia probablemente esté subestimada. Existen esencialmente dos entidades clínicas que se distinguen por su evolución: la diabetes neonatal transitoria (DNT) y la diabetes neonatal permanente (DNP). Que la diabetes neonatal sea permanente o transitoria, se asocia por regla general a un retraso e crecimiento intrauterino, que traduce una secreción insuficiente de insulina durante la vida fetal. No existen diferencias entre la presentación clínica y los datos analíticos iniciales de ambas formas, siendo únicamente la evolución dinámica de la función de las células beta pancreáticas la que establecerá el diagnóstico diferencial de ambas. Aunque no existen en la actualidad datos etiopatogénicos definitivos, podemos postular que ambas formas son diferentes manifestaciones de la misma entidad clínica con distinta evolución en base a la severidad del caso.

La forma transitoria representa aproximadamente el 70 % de los casos descritos, existiendo en la actualidad más de 70 casos publicados de esta forma, dos casos corresponden a la literatura española.

En las tres cuartas partes de los niños, los signos clínicos aparecen en los diez primeros días de vida, asociando poliuria, deshidratación y escasa ganancia ponderal. El diagnóstico se confirma por la demostración de una hiperglucemia asociada a una baja tasa de insulinemia.

Observaciones clínicas. *Caso 1.* RN niña de 39 + 4 semanas de edad gestacional, sin antecedentes familiares de diabetes. Parto espontáneo, vaginal. Apgar 9/10. Peso al nacimiento 2230 gr ($p < 10$). Talla 46 cm ($p > 10$). Perímetro cefálico 32 ($p > 10$). A la exploración física presenta buen estado general, llanto vigoroso, no distrés respiratorio, no aspecto séptico. Morfología de CIR. No soplos. Ortolani (–). Resto de la exploración normal. Durante su ingreso presenta glucemias por encima de 100 (cifra máxima de 157 mg/dl). Es dado de alta al 4.º día de vida con diagnóstico de RNT con bajo peso para su edad gestacional (BPEG). Se realizan controles seriados de peso en consulta externa, con deficiente ganancia ponderal.

El 37.º día de vida, estando con alimentación oral, acude a urgencias por dificultad respiratoria. A la exploración física destaca la presencia de disnea y signos de deshidratación. Se detecta glucemia de 1552 mg/dl con glucosuria, cetonuria, en acidosis metabólica (pH 7,22, bicarbonato 7,0 mmol/l). Se inicia tratamiento con sueroterapia e insulina, y se realiza el traslado urgente a UCI.

Cariotipo: 46XX, delección de los brazos largos del cromosoma 6.

Caso 2. RN niña de 39 + 1 semanas de edad gestacional, sin antecedentes familiares de diabetes. Parto inducido cefálico, vaginal. Apgar 10/10. Peso al nacimiento 2320 gr ($p < 10$). Talla 47 cm ($p > 10$). Perímetro cefálico 34 ($p > 50$). A la exploración física presenta buen estado general, reactiva, sonrosada pero en reposo leve palidez, morfología de RNT con aspecto distrófico moderado. Fontanela normotensa, no distrés respiratorio, no aspecto séptico. No soplos. Ortolani. Resto de la exploración normal.

Durante su ingreso presenta glucemias por encima de 100, alcanzando una cifra máxima de 155 mg/dl. Es dado de alta al 4.º día de vida con diagnóstico de RNT con bajo peso para su edad gestacional (BPEG), anemia neonatal e hiperglucemia. Se realizan controles seriados de glucemia en consulta externa, siendo los resultados por encima de 120 mg/dl.

Comentario. Existen datos que hacen pensar que la diabetes neonatal (DMN) se trata de una entidad diferente a la diabetes mellitus tipo 1 por autoanticuerpos, como son la ausencia de anticuerpos frente a las células de los islotes pancreáticos y frente a la insulina, la poco frecuente expresión de antígeno de histocompatibilidad HLA DR3-DR4 y la presencia, en algunos casos, de DR2 (haplotipo protector de diabetes tipo 1).

La DMN transitoria ha dejado de ser una enfermedad benigna sin consecuencias posteriores para pasar a considerarse de pronóstico incierto, tras publicarse en los últimos años casos de recurrencias frecuentes, sobre todo en la adolescencia. Parece ser que las complicaciones a largo plazo, típicas de la diabetes mellitus tipo 1 (nefropatía, retinopatía) son menos frecuentes.

El manejo de la enfermedad es difícil por lo que se han postulado diversas pautas de insulina, ninguna satisfactoria en cuanto al control inmediato de las glucemias. A pesar de ello, los casos publicados presentan una curva ponderoestatural adecuada y desarrollo psicomotor normal.

13
ESTUDIO DE LAS MODIFICACIONES DE LA GLUCEMIA Y β-OH-BUTIRATO (TIRAS REACTIVAS) TRAS EJERCICIO FÍSICO PROLONGADO EN UN CAMPAMENTO DE VERANO

E. García Jaria[a], M. Rodríguez Rigual[a], R. Calvo Díaz[a], P. Lalaguna Mallada[a], M. Díaz Suárez[a], S. Miralbes Terraza[a], P. Gracia Gimeno[b] y M.J. Montoya Oliver[a] (ATS)[b]

[a]Unidad de diabetes Hospital Infantil Miguel Servet.
[b]Servicio de Endocrinología Miguel Servet. Zaragoza.

Introducción. Una de las circunstancias más difíciles en el mantenimiento de la diabetes es el pautar unas normas de actuación ante un ejercicio físico (EF) no habitual. Las reducciones en la dosificación de la insulina (I) pueden resultar excesivas o insuficiente y provocar hipoglucemias e hiperglucemias, incluso con cetosis.

Objetivos. Valorar el perfil glucémico durante y después del EF prolongado tras la reducción de la dosis total de insulina del día en un porcentaje predeterminado.
Buscar factores, en base al resultado obtenido, que puedan orientarnos para adecuar mejor esta reducción de dosis.
Estudiar la utilidad de las tiras reactivas para el β-OH-butirato (βOHB) ante el EF valorando esta repercusión metabólica.
Material y métodos. En un campamento de verano para niños y adolescentes diabéticos (n = 46, 25 varones y 21 mujeres, 19 prepúberes y 27 púberes) se realizó una marcha a pie de 4 a 5 horas con un desnivel mediano. Se suplemento la dieta en lo referente a carbohidratos en todas las tomas a lo largo del día.
Se valoran los siguientes parámetros en cada uno de los casos: porcentaje de disminución de la dosis de insulina del día, realización de deporte habitual (> 7 horas/sem) o no, último control de Hb-A1c (> o < a 8%), sexo (varones y mujeres), estadio puberal (prepuber/púberes) y en cada uno de los grupos así diferenciados se valora la repercusión de EF sobre la glucemia y al βOHB leídos mediante tiras reactivas. También se valora la existencia de hipoglucemias o de cualquier aumento en el βOHB tras el EF y se estudian las características de quienes lo padecieron.
Resultados.
1. Al realizar el análisis del β OHB antes de iniciar la marcha 3 niños presentaban resultado superior a 1 (Media: 2 mmol/l) por lo que no se les permitió realizarla. A la vuelta una niña presentó un valor de 3,4 mmol/l por lo que se realizo el tratamiento oportuno al detectarlo (tablas).
Conclusión. La determinación de βOHB mediante la tira reactiva es muy útil para determinar si algún asistente al campamento no debe iniciar la marcha y para detectar alteraciones tras ella.
Las mujeres y sobre todo los prepúberes son los que mayor porcentaje de hipoglucemias tienen y en ellos el descenso de insulina (fue 19,2% y 19,7% respectivamente) debería ser mayor.
En los deportistas (> 7 h/sem.) la disminución de la dosis no ha de ser muy escasa, pues fue del 17,7% y aun así el 46% de ellos presenta hipoglucemia.
El grupo que presenta incremento del βOHB fue en el que más se había reducido la dosis (23%); eran todos púberes y la mayoría mujeres no deportistas.
El margen de la variación del descenso de dosis de insulina ante el EF prolongado es difícil de determinar; empíricamente estaría alrededor del 20%, algo más en prepúberes.

14
DIFERENCIAS EN PARÁMETROS AUXOLÓGICOS Y FACTORES METABÓLICOS EN PACIENTES DE BAJA TALLA FAMILIAR Y TALLA BAJA IDIOPÁTICA

J.P. López Siguero[a], C.J. Del Valle[a], L.F. Lopez Canti[a], J.L. Lechuga[a], M. Martínez Aedo[a], R. Espigares[a], R. Espino[a], N. Diaz Torrado[a], J.A. Bermúdez[a], R. Cañete[a], E. Caro[a], A.L. Gomez Gila[a], M. García Guerrero[a], A. Ulied[b]
[a]Hospitales SAS. [b]Departamento Médico Pharmacia. Endocrinología Pediátrica. Hospital Materno Infantil. Málaga.

Objetivo. Establecer la compararación en parámetros auxológicos y factores de crecimiento entre pacientes afectos de talla baja familiar (TBF)e idiopática (TBI) con controles.

		% de descenso Insulina	Media Glucemia inicio	Media Glucemia final marcha	Media Glucemia 24 horas	Media Glucemia basal	Media BOHB inicial	Media BOHB final	% casos de hipoglucemia
Según deporte actual	> 7 h/sem n: 13	17,7	156,7	164,8	185,7	173,2	0,09	0,03	46
	< 7 h/sem n: 33	20,6	190,7	184,6	132,3	164,3	0,23	0,17	39
Según estadio puberal	Prepuber n: 19	19,7	174,7	177,1	167,9	160,4	0,25	0,02	58
	Puber n: 27	19,8	185,6	180	138,5	171	0,15	0,21	34
Según sexo	Varón n: 25	20,3	184,1	167,4	168	178,8	0,15	0,04	28
	Mujer n: 21	19,2	177,4	192,4	125,8	153,6	0,24	0,25	48
Según control de HB-A1c	≥ 8% n: 18	17,6	216,8	175,8	121,8	149,7	0,24	0,08	37
	< 8% n: 27	21,2	157,1	177,4	170,9	178,5	0,19	0,03	44
Total	**n: 46**	**20,5**	**181**	**179**	**150**	**167**	**0,15**	**0,13**	**41**

	↓ insulina	Sexo	Pubertad	Hb-A1c	Deporte habitual
Hipoglucemias n: 19	20,8%	53% mujeres	58% prepúberes	63% Hb-A1c: < 8	68% (< 7 h/sem)
↑ BOHB n: 6	23%	67% mujeres	100% púberes	67% Hb-A1c: < 8	83% (< 7 h/sem)

Sujetos. Sujetos de ambos sexos, prepuberales (Tanner I) de edad gestacional comprendida entre 37-42 semanas con un peso y talla > P3. El grupo TBF comprendió a un total de 75 pacientes (43 niños) que cumplían los siguientes criterios: talla < P3 (Tanner), talla materna y/o paterna < P3. El grupo TBI consistió en 16 sujetos (11 niños) con una talla < P3 (Tanner) y el grupo control a 43 sujetos (24 niños). Todos los pacientes afectos de talla baja tenían un test de GH > 10ng/mL. Todos los pacientes cumplían los criterios de TBF y TBI de Ranke. Los pacientes que hubieran sido tratados o en tratamiento con cualquier fármaco que pudiese interferir en el crecimiento y con una velocidad de crecimiento (VC) > P50 quedaron excluidos.

Métodos. Los parámetros auxológicos estudiados fueron: talla, VC, IMC y EO expresados en SDS. Los parámetros de laboratorio analizados fueron: IGF-1, IGFBP-3 y leptina en SDS. Insulina en ayunas (mUI/mL), IGFBP-1 (ng/mL) y GHBP (%).

Resultados.

Características	TBF, n = 75 Media (SD)	ISS, n = 16 Media (SD)	Controles n = 43 Media (SD)
Edad (años)	9,0 (2,2)	9,4 (2,4)	8,3 (2,2)
Edad ósea (EO)	8,3 (2,4)	8,0 (2,2)	8,2 (2,5)
IMC kg/m2 (SDS)	–0,5 (0,7)	–0,5 (0,9)	–0,2 (0,5)
Talla diana (SDS)	–2,2 (0,5)**	–0,5 (0,6)	–0,2 (0,5)
Talla (SDS)	–2,3 (0,4)	–2,7 (1,1)	0,05 (0,8)*
VC (SDS)	-1,1 (1,0)	–1,1 (1,0)	0,4 (2.8)*
IGF-1 (SDS)	–0,9 (1,3)	–1,6 (1,2)**	–0,3 (1,5)*
IGFBP-3 (SDS)	–0,05 (1,3)	0,4 (1,3)	–0,3 (1,6)
Insulina mUI/mL	8,2 (3,3)	3,3 (2,4)***	10,2 (3,3)

*p < 0,05 entre grupos: controles vs. TBF y TBI; **p < 0,05 TBF vs. TBI y ***p < 0,05 TBI vs. TBF y controles.

Conclusiones. *1.* Los pacientes TBF y TBI tienen unos parámetros auxológicos parecidos y difieren significativamente de los controles. *2.* Los pacientes TBF y TBI difieren significativamente en IGF-1 (SDS) y en los valores de insulina en ayunas. *3.* Se precisan más estudios para esclarecer las etiologías implicadas en el pobre crecimiento observado en los pacientes TBF y TBI.

Este trabajo se ha realizado gracias a una beca Pharmacia.

15
ESTUDIO PRELIMINAR DE LA CAPACIDAD INTELECTUAL (CI) DE NIÑOS CON DEFICIT DE GH, ANTES Y DURANTE EL TRATAMIENTO CON HORMONA DE CRECIMIENTO

B. Puga[a], A. Ferrández[b], E. Mayayo[b], J.I. Labarta[b] y Grupo Colaborativo

[a]Centro Andrea Prader. [b]Endocrinología Pediátrica. Hospital Universitario Miguel Servet. Zaragoza.

Aunque escasa, existe alguna evidencia de la repercusión de la talla baja y del déficit de GH sobre la capacidad cognitiva y del posible efecto beneficioso del tratamiento con rhGH.

Objetivos. Evaluar el impacto del déficit de GH y del tratamiento sustitutivo con rhGH sobre el CI de niños con déficit de GH.

Material y métodos. Pretratamiento: 67 pacientes con déficit de GH (34 varones y 33 mujeres). Edad: 10,3 ± 2,8 años (3 a 15 años). En 47 se evaluó el CI al año de tratamiento con rhGH y en 11 a los 2 años. Tests: McCarthy: De los 3 a los 6 años; WISC-R: De los 7 a los 16 años. Los resultados se expresan en puntos (media ± DE) y en SDS hasta los 6 años con respecto a los estándares del Centro "Andrea Prader". Zaragoza. A partir de los 7 años se considera la media normal del CI de 100 ± 15 puntos.

Resultados. *CI: pretratamiento* (n67): T. McCarthy (n9): General cognitiva: 97,9 ± 13,9 puntos (-0,4 ± 1 SDS). A. parciales. entre –0,1 SDS (memoria) y –1,2 SDS (motricidad). T. WISC-R (n58): Total: 100,9 ± 17,5 puntos. Verbal: 100,3 ± 17,7 puntos; manipulativo: 98,8 ± 16,3 puntos. En el 6% de los pacientes el CI total fue inferior a –2 SDS. *Al año de tratamiento* con rhGH (n47) y hasta los 6 años de edad el CI fue similar al obtenido antes del tratamiento. A partir de los 7 años hubo un incremento significativo en el CI total: 100 ± 18,3 vs 106 ± 19,4 puntos (p = 0,001), verbal: 100,3 ± 18,3 vs 107,4 ± 18,7 puntos (p = 0,012); y manipulativo: 96,4 ± 17,5 vs 102,8 ± 19,5 (p = 0,003). En la escala verbal se produjo un aumento en las pruebas de información (p = 0,037) y semejanzas (p = 0,001) y en la escala manipulativa en las pruebas de historietas (p = 0,0001) y rompecabezas (p = 0,026). *A los 2 años de tratamiento* (n11) en el test WISC-R el CI total fue superior al CI obtenido al año 110,6 ± 12 vs 114,5 ± 10,7 (p < 0,05). En la prueba de figuras incompletas, correspondiente a la escala manipulativa, el CI fue superior a los 2 años, con respecto al obtenido al año de tratamiento (p = 0,020).

Conclusiones. *1.* Los niños con déficit de GH antes del tratamiento presentan globalmente un CI normal, aunque en el 6% es inferior a –2 SDS. *2.* El tratamiento sustitutivo con rhGH parece tener una influencia positiva sobre el CI en los niños con déficit de GH.

Grupo colaborativo: Oyárzabal M, Azcona C, Arrarás C. (H. Virgen del Camino y CUN, Pamplona); Rivas F, Riaño I, Mosteiro P (H. General de Asturias); Barreiro J, Pombo M, Gallego M. (H. Xeral de Galicia, Santiago de Compostela); Albiach V, Gorba M. (H. La Fe, Valencia); Vela A, Fernández C, Martínez JK (H. de Cruces, Baracaldo y H. Basurto, Bilbao); Gussinyé M, Carrascosa A, Gussinyé S (H. Vall d'Hebrón, Barcelona); Nosas R, Brum C (H. Parc Taulí, Sabadell); Albisu J, Mayoral JL (H. Ntra. Sra. de Aranzazu, San Sebastián); Fariña P, Marnotes R (H. Cristal Piñor, Ourense); Ferragut J, Caimari M, Carrera M (H. Son Dureta, Palma de Mallorca); Gonzalvo N (H. San Jorge, Huesca).

Este trabajo ha sido realizado con la ayuda de Serono España S.A.

16
ANÁLISIS DEL CRECIMIENTO DE RECUPERACIÓN DESPUÉS DEL TRASPLANTE HEPÁTICO PEDIÁTRICO. ¿QUÉ PARÁMETRO DE CRECIMIENTO SE DEBE EVALUAR?

J. López[a], D. Yeste[b], J. Iglesias[a], J. Ortega[a], M. Gussinyer[b] y A. Carrascosa[b]

[a]Equipo de Trasplante Hepático Pediátrico. [b]Servicio Endocrinología Pediátrica. Hospital Materno Infantil Vall d'Hebron. Barcelona.

Introducción. El crecimiento de recuperación se define como una velocidad de crecimiento por encima del límite estadístico de la normalidad para la edad y/o estadio puberal durante el tiempo que sigue a un período transitorio de inhibición de cre-

cimiento. La magnitud de la recuperación del crecimiento en pacientes portadores de trasplante hepático pediátrico (TH) varía entre un 0% a 97% en diversas series, aunque parece depender del parámetro de crecimiento empleado en su evaluación.

Objetivos. *1.* Análisis bivariable de múltiples factores que pueden afectar el crecimiento de recuperación en un grupo de pacientes portadores de TH, *2.* Evaluación del crecimiento de recuperación utilizando cuatro parámetros diferentes: *a)* z-score de la velocidad de crecimiento ≥ 0; *b)* incremento del z-score de talla; *c)* incremento del z-score de la velocidad de crecimiento; *d)* ganancia de 1 o más DE de talla; *3.* Analizar qué parámetro es el más apropiado.

Métodos. Ochenta pacientes cumplieron los criterios de inclusión (ser menores de 18 años, receptores de TH solamente, y con mínimo un año de seguimiento en nuestro hospital). Se obtuvieron los siguientes datos: edad, sexo, diagnóstico, z escore de talla al momento del TH, tipo de TH, episodios de rechazo, complicaciones, inmunosupresión, uso de corticoides y función hepática al año postrasplante.

Resultados. El crecimiento de recuperación se presentó en el grupo de enfermedades metabólicas en una forma más temprana con respecto a los otros grupos diagnósticos ($p = 0{,}001$); en los pacientes que no tomaban corticoides después del año postrasplante con respecto a los que siguieron tomándolos ($p = 0{,}02$); y en los mayores de 2 años con respecto a los menores de 2 años ($p = 0{,}005$). El crecimiento de recuperación del grupo, varió en los 6 primeros meses de 14% a 64% dependiendo del parámetro utilizado para evaluarlo.

Conclusiones. Solamente tres de los factores estudiados influyeron en el crecimiento de recuperación; la edad, el diagnóstico y el uso de esteroides. Consideramos más apropiado evaluar el crecimiento de recuperación con el parámetro de z-score de la velocidad de crecimiento de talla ≥ 0, pues se obtuvieron resultados con una distribución más normal.

17
ANÁLISIS DEL CRECIMIENTO EN PACIENTES PEDIÁTRICOS RECEPTORES DE TRASPLANTE HEPÁTICO

J. López[a], D. Yeste[b], J. Iglesias[a], J. Ortega[a], M. Gussinyer[b] y A. Carrascosa[b]

[a]Equipo de Trasplante Hepático Pediátrico. [b]Servicio Endocrinología Pediátrica. Hospital Materno Infantil Vall d'Hebron. Barcelona.

Introducción. La supervivencia del paciente y el injerto tras el trasplante hepático pediátrico (TH) en la actualidad es superior al 90% y 85% respectivamente. Los objetivos tras el TH debieran enfocarse además de los resultados de supervivencia, rechazo e infección, en los indicadores de la calidad de vida (crecimiento y desarrollo).

Objetivo. Análisis descriptivo del crecimiento de los niños receptores de TH y bivariable de diferentes factores que pueden afectar el crecimiento de estos niños.

Pacientes y métodos. Ochenta pacientes (37 niños, 43 niñas; edad media 5,6 años) cumplieron los criterios de inclusión: edad menor de 18 años, mínimo un año de seguimiento y ser solamente receptor hepático. Tiempo medio de seguimiento de 6 años. *Variables estudiadas:* edad, sexo, diagnóstico, tipo de trasplante, inmunosupresor, uso de corticoesteroides, episodios de rechazo, complicaciones, función hepática, función renal, colesterol y triglicéridos al primer año de trasplante. Variables antropométricas: z-score de peso, z-score de talla y z-score de la velocidad de crecimiento en el momento del trasplante, a los 6 meses, al año y posteriormente con intervalo anual.

Resultados. Al momento del TH el z-score de peso del grupo era de –1,33 DE y el de la talla de –2,04 DE. A los dos años el z-score de peso aumentó a –0,51 DE, y el de la talla a –1,09 DE. El 14% presentó crecimiento de recuperación antes de los 6 meses, 15% entre los 6 y 12 meses y 16% no presentó la recuperación del crecimiento durante los primeros 5 años. La magnitud de la recuperación del crecimiento (peso y talla) fue menor y estadísticamente significativa en los pacientes que precisaron tratamiento con corticoesteroides por más de un año ($p = 0{,}038$), en los pacientes con el diagnóstico de enfermedades metabólicas ($p = 0{,}03$) y cuando el z-score del peso y de la talla eran inferiores a –2 DE en el momento de efectuar el TH ($p = 0{,}0001$). Asimismo, se ha hallado una diferencia marginal ($p = 0.05$) en los receptores de TH parcial, y en aquellos con función renal anormal en el primer año post-transplante

Conclusiones. Los niños receptores de TH por enfermedad metabólica, los que precisan tratamiento prolongado con esteroides y aquellos con z-score de talla y peso inferior a –2 DE en el momento de efectuar el TH presentan menor potencial de recuperación de crecimiento.

18
HIPOGLUCEMIA. OTRA INDICACIÓN DE MONITORIZACIÓN CONTINUA DE GLUCOSA (CGMS) EN NIÑOS

S. Sadino, M. Gussinyer, D. Yeste, E. Armengol, M. Losada y A. Carrascosa

Servicio de Endocrinología Pediátrica. Hospital Materno Infantil Vall d'Hebron. Barcelona.

Introducción. Existen diferentes patologías donde el mejor conocimiento de las variaciones de la glucemia contribuye a optimizar su seguimiento, tratamiento y evolución de las mismas.

Objetivo. Estudiar el uso de la monitorización continua de glucosa (CGMS) en niños que presentan patologías susceptibles de producir hipoglucemias.

Material y métodos. Se realizaron 27 monitorizaciones en 21 pacientes de 9 meses a 17 años y 4 adultos jóvenes mayores de 18 años.

Presentaban las siguientes patologías: hiperinsulinismo (11 pacientes), glucogenosis (4 pacientes), déficit de ACTH (3 pacientes), Hiperplasia suprarrenal congénita (HSC) (1 paciente), déficit de la β oxidación de los ácidos grasos (1 paciente) y epilepsia intratable (1 paciente).

Se utilizó el monitor CGMS (Continuos Glucose Monitoring System) de Minimed.

Resultados. En 6 pacientes que presentaban hiperinsulinismo se detectó hipoglucemias sobretodo nocturnas, que mejoraron al aumentar el aporte dietético por gastroclisis nocturna.

En los 5 pacientes restantes se detectaron hipoglucemias e hiperglucemias que permitieron valorar la evolución del hiperinsulinismo.

En los pacientes con glucogenosis y en el paciente con déficit en la β oxidación de los ácidos grasos se detectaron hipoglucemias, que mejoraron al cambiar el aporte dietético por gastroclisis continua.

En 3 pacientes con sospecha de déficit de ACTH se detectaron hipoglucemias y fue de utilidad como método complementario para orientar el diagnostico, mientras que en uno de ellos que presentaba lipotimias luego de realizado el diagnostico, no se detectaron hipoglucemias.
En la paciente con HSC en la que hubo que aumentar la dosis de hidrocortisona a 18 mg/m2 por presentar hipoglucemia, al iniciar la pubertad se disminuyo la dosis de hidrocortisona a 12 mg/m2 y se monitorizo para detectar hipoglucemias, lo que permitió optimizar el tratamiento de la paciente.
En el paciente con epilepsia intratable se realizo dieta cetogénica y se monitorizo para intentar mantener glucemias entre 50-70 mg/dl.
Conclusiones. La monitorización continua de glucosa (CGMS) en niños con patologías susceptibles de producir hipoglucemias es de utilidad para comprobar que presentan hipoglucemias, evaluar la eficacia del tratamiento tanto dietético como farmacológico instituido,y optimizar el seguimiento, tratamiento y evolución de las mismas.

19
PREVALENCIA DE INTOLERANCIA A LA GLUCOSA EN NIÑOS Y ADOLESCENTES OBESOS EVALUADOS EN EL HOSPITAL VALL D'HEBRON DURANTE LOS AÑOS 1997 A 2002

S. Betancourth, D. Yeste, M. Gussinyer, M. Albisu, M. Clemente, E. Vicens y A. Carrascosa

Servicio de Endocrinología Pediátrica, Hospital Materno Infantil Vall d'Hebron. Barcelona.

Introducción. El notable incremento de la incidencia de diabetes tipo 2 entre la población infantil registrado en la última década, parece estar ligado al aumento epidémico de la prevalencia de obesidad en niños y adolescentes a nivel mundial. Determinamos la prevalencia de intolerancia a la glucosa en una muestra de niños obesos evaluados en el servicio de endocrinología pediátrica de nuestro Hospital.
Pacientes y métodos. Análisis retrospectivo de las historias clínicas de 100 pacientes (42 niños, z score de IMC: 4,85 ± 1,76, y 58 niñas, z score de IMC: 3,90 ± 1,55) entre los 2 y 18 años, a quienes se les practicó un test de tolerancia oral a la glucosa (TTOG) durante los años 1997 a 2002. La evaluación de las pruebas de sobrecarga se basó en los criterios de la OMS y se calculó la insulino resistencia en ayuno empleando el índice HOMA (glucosa basal × insulina basal/405), considerando como resistencia a la insulina valores superiores o iguales a 2.
Resultados. La prevalencia de intolerancia a la glucosa en nuestra población fue del 25%, y la de diabetes 1%. En la tabla se muestran las características de los pacientes estudiados.
Conclusiones. La prevalencia de intolerancia a la glucosa en nuestra población coincide con la evidenciada en otros grupos estudiados. Se ha encontrado una correlación positiva y estadísticamente significativa entre el índice HOMA con el índice de masa corporal (r = 0,205 p: 0,005), con la glucemia a los 120 minutos (r = 0,257 p:0,011) y con el área bajo curva de insulina (r = 0664 p:0,000). Estos datos muestran que los pacientes obesos presentan mayor insulino resistencia y que esto podría ser uno de los factores involucrados en su intolerancia a la glucosa. Solo un 7,36% de los pacientes con TTOG intolerantes presentaron antecedentes familiares positivos para diabetes mellitus tipo 2 confirmando la escasa utilidad de este criterio como factor predictivo para intolerancia a la glucosa.

20
SITUACIÓN ACTUAL EN LA POBLACIÓN INFANTIL Y ADOLESCENTE DE FACTORES NUTRICIONALES RELACIONADOS CON LA OSTEOPOROSIS

M.J. Martínez Sopena, M.P. Redondo del Río, M.J. Castro Alija, F. Conde Redondo, D. Redondo Merinero y M. Alonso Franch

Hospital Clínico Universitario. Valladolid.

Introducción. La obtención de un adecuado pico de masa ósea (PMO) se perfila como el hecho mas importante en la prevención de osteoporosis. Antes de elaborar estrategias encaminadas a incrementar dicho PMO, es preciso conocer la situación actual de los factores nutricionales que favorecen la aposición ósea antes de terminar el crecimiento, para poder plantear modificaciones en este campo.
Material y métodos. Exploramos la mineralización axial por ultrasonidos (US) en las falanges de la mano no dominante (Sonic 1200 Emsor S.A) en muestra representativa de 4739 niños/as de 0-18 años. Los datos del consumo alimentario se obtuvieron por cuestionario abierto, prospectivo, semicuantitativo, de la dieta completa de 3 dias no consecutivos, incluyendo un festivo, efectuando cuantificación de los mismos mediante el programa Alimentación y Salud (Prof. Mataix); se compararon los datos brutos con las ingestas recomendadas (DRI/DRA) para cada nutriente analizado, por grupos de edad y sexo. Estimamos parámetros descriptivos de centralización y dispersión, intervalos de confianza y errores de estimación para cada variable cuantitativa, asi como análisis de la varianza (ANOVA) para evaluar diferencias medias y análisis de regresión múltiple para determinar predictores de las variables óseas.
Resultados. La ingesta calórica es superior en niños, existiendo diferencias significativas (p < 0,001) en el grupo de 8 años y en todos los grupos a partir de los 14 años, respecto a las niñas. La ingesta proteica (gr/niño/día) es similar hasta los 14 años por grupos de edad y sexos; a partir de tal punto es superior

TTOG	Sexo	Edad	Tanner	IMC DE*	Glucosa Basal** (mg/dl)	Insulina Basal* (mU/Lt)	Área glucosa (MBG)***	Área insulina (MBI)***	HOMA*
Normal (n: 73)	29 M 44 F	12,09 ± 3,43	I a V	4,07 ± 1,56	81,19 ± 9,43	17,61 ± 11,39	235,71 ± 38,97	184,46 ± 115,15	3,64 ± 2,6
Intolerante (n: 25)	12 M 13 F	13,28 ± 2,55	I a V	4,98 ± 1,93	85,92 ± 12,81	35,13 ± 46,07	300,47 ± 29,94	328,69 ± 174,62	7,19 ± 8,34
Diabético (n: 1)	1 F	12	II	2,89	75	21,95	359,25	420,44	4,098

*p < 0,05; ** No significativo; *** p < 0,0001.

en los varones ($p < 0,001$). Expresando los datos en % de ingesta recomendada es altamente superior al 100 % en todos los grupos de edad y sexo: < 450 % de las IR entre 2-3 a; < 350 % entre 3-10 a; 200-250 % entre 11-14 a y en torno al 200 % entre 14-18 a.

La ingesta media de calcio (mg/niño/día) es mas elevada en niños que en niñas a partir de los 3 a. En valores absolutos, se incrementa con la edad en varones y disminuye a partir de los 13 años en niñas. Entre 1-3 a ingieren 160-200 % de las recomendaciones; hasta los 8 a, se cubren las mismas y desde los 9-18 años se sitúan en torno al 80 % de las DRI, si bien en las niñas, desde los 14 a, descienden todavía más que en los varones, hasta el 60 %.

La ingesta de fósforo es elevada en todos los grupos de edad y sexo, presentando un cociente Ca/P por debajo de la unidad (0,63-0,7), mas evidente a partir de los 3 años.

El aporte de vitamina D presenta una distribución irregular en todos los grupos.

La relación Na/K es inferior a la unidad, con aumento progresivo desde los 4 a.

No se detecta relación entre los factores nutricionales alterados y la VCM después de efectuar los ajustes por edad y sexo. El planteamiento transversal del estudio no permite establecer correlación entre la mineralización alcanzada y la ingesta de un determinado momento.

Conclusiones. En niños menores de 3 años no detectamos factores nutricionales limitantes para una mineralización correcta. Durante la pubertad se acumulan factores nutricionales de riesgo para ambos sexos: dieta hiperproteica, elevación de la relación Ca/P y Na/K e ingesta de calcio deficiente.

Las alteraciones en los factores nutricionales son mas significativas en las niñas y adolescentes, siendo precisamente en las mismas donde deben ir encaminadas de preferencia las actuaciones preventivas frente a la osteoporosis.

21
IDENTIFICACIÓN DE LOS PERÍODOS CRÍTICOS EN LA OBTENCIÓN DEL PICO DE MASA ÓSEA. INFLUENCIA DEL DESARROLLO PUBERAL

M.P. Redondo del Río, M.J. Martínez Sopena, F. Conde Redondo, D. Redondo Merinero, M.J. Castro Alija y M. Alonso Franch

Hospital Clínico Universitario. Valladolid.

Introducción. En la prevención de la osteoporosis se insiste en la actuación en la edad pediátrica, resaltando la importancia de la adquisición de un adecuado pico de masa óseo (PMO), mas que en evitar la pérdida de la misma con el envejecimiento. En el niño existe una buena correlación entre la ganancia en talla y el grado evolutivo de mineralización, pero este hecho se modifica al comenzar la pubertad, momento en el que se establecen grandes variaciones tanto entre sexos como entre individuos. Hemos estudiado los incrementos de la mineralización ósea en la infancia y particularmente en los distintos estadios puberales.

Material y métodos. En una muestra representativa de 4.739 niños/as de 0-18 años, exploramos la velocidad media de conducción (VCM) de ultrasonidos (US) en los 4 metacarpianos de la mano no dominante mediante un analizador óseo de US Sonic 1200 (Emsor, S.A., Madrid, España). La maduración sexual se determinó de acuerdo a los estadios de Tanner. Estimamos los parámetros descriptivos de centralización y dispersión de cada variable, los intervalos de confianza y sus correspondientes errores de estimación mediante el programa informático SPSS 9.0. El comportamiento normal de las variables: test de Shapiro Wilks y la homgeneidad de las varianzas: test de levene. Prueba de multicomparación: análisis de la varianza (ANOVA) con el test de Bonferroni.

Resultados. Tras obtener gráficas percentiladas diferenciadas por edad y sexo de la muestra completa y pasando los datos a incrementos evolutivos.

Evidenciamos el incremento progresivo de la mineralización hasta los 18 años, comprobando que éste es máximo entre los 0-3 años para niños y niñas, para proseguir a menor ritmo y de forma superponible entre ambos sexos hasta los 10 años, momento en que se observa un importante incremento en las niñas ($p < 0,001$) de 10-14 años, para enlentecerse en éstas a partir de tal edad.

En los niños, el segundo período de mineralización máxima es mas tardío (entre 13 y 16 años), pero también mas intenso y prolongado que en las niñas ($p < 0,001$), disminuyendo a partir de ese momento.

Al estudiar los cambios en función del desarrollo puberal, se observa que la VCM en niñas es superior a la de los niños en los estadios I a IV, siendo superada por éstos en el estadio V. La media de los diferencias en función del sexo es estadísticamente significativa ($p < 0,05$), salvo en el Tanner II. La VCM se incrementa de forma mas evidente en niñas entre los estadios II-III (–34,17*; $p < 0,005$) y III-IV (–49,03*, $p < 0,05$), mientras que en los niños ocurre entre los estadios III-IV (–49,46*, $p < 0,05$), siendo máximo entre los estadios de Tanner IV-V (–73,21*, $p < 0,05$).

Conclusiones. Nuestros datos ponen de manifiesto la importancia de la vigilancia en los períodos críticos para la obtención del PMO, ya que se establecen diferencias sexuales e individuales en dichos períodos.

Como metodología simple y factible en el control consultorio convencional, el seguimiento de la evolución de la masa ósea por US se revela util y aplicable en las diversas patologías endocrinas.

22
EVALUACIÓN DE LA INGESTA Y EXCRECIÓN DE YODO EN NIÑOS PREMATUROS MENORES DE 30 SEMANAS DE GESTACIÓN

S. Ares, P. García Sánchez, J. Quero y G. Morreale

CS Dr. Castroviejo, Servicio de Neonatología. Hospital La Paz. Instituto de Investigaciones Biomédicas. Madrid.

Introducción. Las recomendaciones de yodo fueron revisadas en 1992 por el Comité Internacional para el Control de los Desordenes Producidos por la Deficiencia de Yodo (ICCIDD). Se determinó que los niños prematuros necesitarían un mínimo de 30 μg I/kg/día. El consenso fué que las fórmulas para niños prematuros contengan al menos 20 μg I/dl, y las fórmulas de inicio 10 μg I/dl.

Objetivos. Evaluar la ingesta de yodo de los niños prematuros alimentados con leche materna y con fórmulas lácteas especiales y suplementadas con yodo según las nuevas recomendaciones desde 1992. La alimentación de las madres embarazadas ha mejorado en los últimos años. Evaluar la cantidad de yodo excretada por la orina y el balance de yodo.

Pacientes y métodos. Se han incluido en el estudio 67 niños nacidos en el Hospital La Paz de 25-30 semanas de gestación. Durante el estudio fallecieron 8 niños por lo que se han incluido 59 niños con todos los datos completos. En cada paciente se recogen los datos de filiación, embarazo, parto, peso y talla al nacimiento, la patología neonatal, medicación recibida, tipo de alimentación. Se recogieron muestras de sangre, leche y orina durante las primeras horas de vida y los días 7, 14, 21 postnatales y al alta. Se determino la cantidad de yodo en la leche y en la orina por el método de Benotti-Benotti. La concentración de hormonas tiroideas (T4,T4 libre, T3 y TSH). TBG y Tiroglobulina en suero por RIA e IRMA. Actualmente se utilizan Catéteres de Silicona epicutáneos radio-opacos con aguja marca VYGON n.º 2184.00, que no precisan contraste yodado para su colocación.

Resultados. Edad gestacional al nacimiento = 27,5 ± 0,2 semanas; Peso recién nacido (gr) = 986,5 ± 30,8.

Se recogieron 54 muestras de leche materna (madres no suplementadas). La concentración media de yodo presente en la leche de las madres de los niños menores de 30 semanas de gestación fue de 25,8 ± 1,4 microgr/100 ml (rango 7,4-60). El 76% de las muestras tenían una concentración de yodo entre 10-30 microgramos/100 ml. Se analizó bioquímicamente el contenido real en yodo de las fórmulas infantiles comercializadas en España durante el año 1998 (68 preparados de 13 marcas comerciales). El contenido medio de la mayoría de las fórmulas reconstituidas alcanza los 10 μg/dl, el contenido de las fórmulas para niños prematuros es inferior a 20 μg/dl. Sólo se encontraron 2 fórmulas infantiles con una media de 20,5 μg/dl (NENATAL de Nutricia y ALPREM de Nestlé).

Ingesta de yodo en los niños prematuros. Los volúmenes de fórmula y de leche materna ingeridos, así como la ingesta media diaria de los niños se exponen en la tabla 1. También se exponen los datos de ingesta de yodo total y en los casos de los niños con lactancia mixta, se exponen los datos del yodo ingerido procedente de la leche materna y del yodo ingerido procedente de la fórmula artificial.

Evaluar la cantidad de yodo excretada por la orina. La media de la excreción urinaria de yodo en los niños fue de 103,2 ± 6,5 microgr/L. (36,7% de los niños). Y en 10 casos (13% de los niños) la excreción fue superior a 1 gramos de yodo/L. En el año 2000, los niños analizados que presentaron una excreción elevada de yodo tuvieron concentraciones séricas de T4 total (70,4 ± 6,4 nmol/L) inferiores a la T4 (93,9 ± 5,4 nmol/L) de los niños que presentaron yodo urinario dentro de la normalidad entre los 15-30 días de vida (p < 0,039). También los niños analizados que presentaron una excreción elevada de yodo tuvieron concentraciones séricas de T3 (1,23 ± 0,0 nmol/L) inferiores a T3 (1,56 ± 0,1 nmol/L) de los niños que presentaron yodo urinario dentro de la normalidad entre los 7-30 días de vida (p < 0,008).

Comentarios. La leche de madres de niños prematuros es una fuente de yodo para la alimentación de los neonatos. Se debe fomentar la alimentación con leche materna en los niños muy inmaduros. Los niños con ingesta < 30 microgr/Kg 80%, Niños con ingesta > 30 microgr/Kg = 20%. La ingesta real de los niños prematuros no alcanzan las recomendaciones de yodo, por lo tanto estos niños se encuentran en una situación de deficiencia de yodo. Los niños alimentados con nutrición parenteral no recibieron ningún aporte de yodo. 13% de los niños estudiados presentaban exceso de yodo. Se debería seguir insistiendo en no utilizar antisépticos yodados en los partos y en los niños muy inmaduros, así como controlar los contrastes yodados u otras fuentes de yodo.(Proyecto DE Investigación FIS 99/371 años 1999-2001).

23
VALORACIÓN DE LA INGESTA DE YODO EN LA GESTANTE

T. Barbosa, E. Santamaría, M. Gaboli, I. Navarro, V. Alzina y C. Azcona

Clínica Universitaria de Navarra.

Introducción. El hipotiroidismo materno puede causar hipotiroidismo en el feto y en el recién nacido. La causa más frecuente de hipotiroidismo endémico, cuyas consecuencias en el desarrollo neurológico son bien conocidas, es el déficit de yodo. Las necesidades de yodo están incrementadas durante la gestación y los requerimientos mínimos durante el embarazo se sitúan en 200 mcg/día, según las últimas recomendaciones dadas por la OMS.

Objetivos. Valorar la ingesta de yodo de las gestantes controladas en nuestro centro y ver si se adecúa a dichas recomendaciones.

Material y métodos. La valoración de la ingesta de yodo se ha realizado mediante dos métodos: un cuestionario de frecuencia alimentaria referido a los 9 meses de gestación (cumplimentado por las madres en los tres días siguientes al parto) y yoduria en orina de 24 horas en el tercer trimestre de gestación (método de Kolthoff-Sandell). El estudio incluye 116 gestantes sin trastornos del metabolismo del yodo conocido. Se realizó yoduria en los 116 casos, recuento de la ingesta de yodo en 79, y determinación de consumo de sal yodada en 74 de las embarazadas.

Resultados. Los valores medios de yoduria fueron de 139 mcg/l (IC, 95%: 76-203), presentando el 89% de las embarazadas niveles < 200 mcg/l. La media de la ingesta de yodo fue de

TABLA 1.

	1.ª muestra	2.ª muestra	3.ª muestra	4.ª muestra	5.ª muestra
Niños incluidos	54	55	52	49	6
Edad en días	0,3 ± 0,0	9,1 ± 0,5	18,5 ± 0,7	28,4 ± 1,0	28,7 ± 0,7
Edad gestacional (semanas)	27,0 ± 0,25	28,9 ± 0,2	30,3 ± 0,2	31,8 ± 0,27	31,6 ± 0,6
Peso (gr)	987,0 ± 30,9	938,7 ± 30,0	1.035,9 ± 34,4	1.221,5 ± 50,3	1.196,6 ± 342,7
Talla (cm)	35,3 ± 0,4	36,1 ± 0,1	36,6 ± 0,3	38,6 ± 0,42	40,5 ± 2,5
Fórmula artificial (ml)	0	61,8 ± 8,4	113,1 ± 11,0	161,4 ± 12,5	
Leche materna (ml)	0	73,0 ± 11,5	115,7 ± 17,3	122,8 ± 18,4	198,0 ± 42,0
Ingesta I (Microgr/día)	0,2 ± 0,1	13,8 ± 3,0	23,5 ± 3,1	23,6 ± 2,0	45,7 ± 12,7

150 mcg/día (IC,95%: 133-166) y sólo el 25% de las gestantes ingerían más de 200 mcg/día. Sólo el 15% de los casos (y muchas veces de forma irregular) consumían polivitamínicos que contenian yodo. Observamos una correlación significativa entre los niveles de yoduria y la ingesta de yodo valorada por el cuestionario ($r = 0,28$; $p < 0,05$). Aunque el 35% de las encuestadas referían consumo de sal yodada en su dieta, no se encontró correlación significativa ni con la ingesta total de yodo, ni con la yoduria. El 5% de los recién nacidos de estas madres muestran valores de TSH en el despistaje neonatal ≥ 5 mU/L.

Conclusiones. *1.* Este estudio demuestra una correlación significativa entre yoduria e ingesta de yodo determinada por el cuestionario. *2.* Los valores de yoduria y los de ingesta de yodo determinados por el cuestionario muestran que la mayoría de nuestras embarazadas no ingieren los 200 mcg/día de yodo recomendados por la OMS. *3.* Según nuestros resultados y conforme a lo descrito en la literatura, el consumo de sal yodada parece no ser suficiente para suplir las necesidades de yodo durante el embarazo.

24
PARÁMETROS DE FUNCIÓN TIROIDEA EN NIÑOS PREMATUROS DE 25-30 SEMANAS DE GESTACIÓN

S. Ares, P. García Sánchez, J. Quero y G. Morreale

CS Dr. Castroviejo, Servicio de Neonatología. Hospital La Paz. Instituto de Investigaciones Biomédicas. Madrid.

Objetivos. Evaluar Las concentraciones de parámetros de función tiroidea en niños nacidos con menos de 30 semanas de gestación. Evaluar si la cantidad de yodo que ingieren los niños prematuros es más adecuada que la empleada anteriormente, para la síntesis de hormonas tiroideas. Valores de referencia para niños menores de 30 semanas.

Pacientes y métodos. Se han incluido en el estudio 67 niños nacidos en el Hospital La Paz de 25-30 semanas de gestación. Durante el estudio fallecieron 8 niños por lo que se han incluido 59 niños con todos los datos completos. Se recogen los datos de filiación, embarazo, parto, peso y talla al nacimiento, la patología neonatal, medicación recibida, tipo de alimentación. Edad gestacional al nacimiento = 27,5 ± 0,2 semanas; Peso recién nacido (gr) = 986,5 ± 30,8.

Se recogieron muestras de sangre durante las primeras horas de vida y los días 7, 14, 21 postnatales y al alta. La concentración de hormonas tiroideas (T4,T4 libre, T3 y TSH). TBG y Tiroglobulina en suero por RIA e IRMA.

Parámetros de función tiroidea. Se han analizado los datos de los niños y se exponen en la tabla las concentraciones medias de las hormonas tiroideas. Se encontraron 5 niños (12% de los casos) con concentraciones de T4 libre 2DS por debajo de la media de su edad, los cuales podríamos considerar que presentaron hipotiroxinemia importante. La concentración media de T4 total en los niños menores de 30 semanas de gestación fue de 80,7 ± 2,6 nmol/L. Se encontró que un 30% de los niños presentaron concentraciones de T4 total 2DS por debajo de la media, los cuales podríamos considerar que presentaron hipotiroxinemia importante. En la tabla 1 se exponen los datos de los parámetros según percentiles.

Percentiles		5	10	25	50	75	90	95
< 7 días	T3 1 (nmol/L)	0,5	0,6	0,79	0,8	1,3	1,6	1,8
	T4 L1 (pmol/L)	10,9	11,8	14,2	16,4	20,4	29,6	36,6
	TG1 (ng/dl)	23,4	32,9	41,1	64,6	104,0	120,2	192,1
	TSH 1 (mU/L)	0,9	1,3	2,0	5,0	7,5	11,7	19,0
	TBG 1 (mg/L)	9,5	11,5	12,9	16,8	20,5	28,9	30,3
7-15 días	T3 2 (nmol/L)	0,7	0,8	0,9	1,2	1,6	1,9	2,1
	T4 2 (nmol/L)	22,4	29,5	51,2	79,6	102,9	119,7	150,9
	T4 L2 (pmol/L)	9,5	11,2	13,5	16,4	19,4	23,7	29,2
	TG 2 (ng/dl)	22,6	26,8	32,9	45,8	67,0	122,3	171,3
	TSH 2 (mU/L)	0,4	0,6	1,6	2,5	5,2	6,3	9,8
	TBG 2 (mg/L)	12,6	13,9	16,0	19,3	24,8	29,9	31,0
15-30 días	T3 3 (nmol/L)	0,8	0,9	1,2	1,4	1,7	2,0	2,2
	T4 4 (nmol/L)	33,2	45,2	71,2	86,1	103,3	126,2	129,9
	T4L 3 (pmol/L)	11,3	11,8	13,3	15,4	18,0	21,9	24,5
	TG 3 (ng/dl)	10,5	19,7	25,0	37,6	56,4	94,1	118,9
	TSH 3 (mU/L)	0,4	0,8	1,8	2,7	4,8	6,8	8,8
	TBG 3 (mg/L)	12,5	14,7	19,1	22,1	27,7	30,9	34,8
30 días	T3 4 (nmol/L)	0,9	1,0	1,3	1,6	1,9	2,3	2,5
	T4 4 (nmol/L)	45,3	53,3	85,4	99,1	113,1	131,0	181,0
	T4L 4 (pmol/L)	11,3	11,6	13,0	14,5	16,4	22,2	23,9
	TG 4 (ng/dl)	12,5	16,7	24,1	31,1	55,0	95,7	127,9
	TSH 4 (mU/L)	0,6	1,01	1,7	2,4	5,1	6,3	7,8
	TBG 4 (mg/L)	16,8	18,1	20,6	24,4	30,4	33,0	34,7
30-60 días	T3 5 (nmol/L)	0,6	0,6	1,1	1,5	2,3	–	–
	T4 5 (nmol/L)	62,6	62,6	67,4	82,8	98,4	–	–
	T4L 5 (pmol/L)	9,1	9,1	10,0	11,9	13,1	–	–
	TG 5 (ng/dl)	21,8	21,8	22,1	55,2	121,2	–	–
	TSH 5 (mU/L)	0,6	0,6	1,2	1,7	7,7	–	–
	TBG 5 (mg/L)	16,8	16,8	18,9	24,3	27,4	–	–

Parámetros de función tiroidea en relación con la ingesta de yodo. En los resultados analizados encontramos que las concentraciones de T3 y T4 total se encontraron directamente relacionadas con la ingesta de yodo de los niños prematuros durante los 15-30 días de vida. Aquellos niños que presentaron ingestas mayores tenían concentraciones de T3 y T4 superiores a las de los niños con ingestas menores de yodo de la misma edad gestacional. (Proyecto DE Investigación FIS 99/371 años 1999-2001.

25
EVALUACIÓN DE LOS PARÁMETROS DE FUNCIÓN TIROIDEA EN NIÑOS PREMATUROS MENORES DE 30 SEMANAS DE GESTACIÓN Y SU RELACIÓN CON LA PATOLOGÍA Y LA MEDICACIÓN RECIBIDA DURANTE EL PERÍODO NEONATAL

S. Ares, P. García Sánchez, J. Quero y G. Morreale

CS Dr. Castroviejo, Servicio de Neonatología. Hospital La Paz. Instituto de Investigaciones Biomédicas. Madrid.

Objetivos. Analizar las posibles alteraciones de las concentraciones de los parámetros tiroideos de los niños prematuros según la patología y la medicación que precisaron durante el período neonatal.

Pacientes y métodos. Se han incluido en el estudio 67 niños nacidos en el Hospital La Paz de 25-30 semanas de gestación. Durante el estudio fallecieron 8 niños por lo que se han incluido 59 niños con todos los datos completos. En cada paciente se recogen los datos de filiación, embarazo, parto, peso y talla al nacimiento, la patología neonatal, medicación recibida. Edad gestacional al nacimiento = 27,5 ± 0,2 semanas; Peso recién nacido (gr) = 986,5 ± 30,8. Se recogieron muestras de sangre, durante las primeras horas de vida y los días 7, 14, 21 postnatales y al alta. La concentración de hormonas tiroideas (T4(nmol/L),T4 libre(pmol/L), T3(nmol/L) y TSH (mU/L)) TBG (mg/L) y Tiroglobulina(mg/dl) en suero por RIA e IRMA.
Resultados. Se analizaron las concentraciones séricas de los parámetros tiroideos a diferentes edades postnatales según los grupos de niños prematuros que presentaron Enfermedad de membrana hialina (EMH), trasfusión de hematíes, dopamina, y hemorragia intracraneal (grupo 1) o no la presentaron (grupo 0) durante el período neonatal. Se presentan los datos en las Tablas: Enfermedad de membrana hialina (EMH) (A), trasfusión de hematíes (B), tratamiento con dopamina (C), hemorragia intracraneal (D). Se representan las hormonas con números según la edad de la muestra (1 = primera semana de vida; 2 = 7-15 días; 3 = 15-30 días; 4 = 30 días; 5 = 30-30 días) y

A	EMH	N	Media	ES	p	B	Trasfusión	N	Media	ES	p
T3 1	0,0	7	1,39	0,1	0,008	T3 2	0,0	8	1,82	0,23	0,01
	1,0	37	0,94	6,4			1,0	10	1,03	0,13	
T4 1	0,0	8	117,71	13,9	0,001	T4 2	0,0	8	105,25	5,9	0,004
	1,0	37	68,69	5,5			1,0	10	55,11	12,56	
TBG 1	0,0	8	23,21	1,7	0,014	TSH 2	0,0	8	4,80	0,68	0,006
	1,0	29	17,25	1,1			1,0	10	2,16	0,50	
T4 2	0,0	7	106,84	8,3	0,030	TBG 2	0,0	8	22,95	1,36	0,020
	1,0	36	72,34	6,5			1,0	9	18,05	1,29	
TBG 2	0,0	6	23,86	1,4	0,052	T3 3	0,0	9	1,75	0,85	0,007
	1,0	34	19,40	0,89			1,0	10	1,27	0,12	
T3 3	0,0	7	1,714	0,12	0,068	T4 3	0,0	9	95,28	3,94	0,08
	1,0	37	1,413	6,5			1,0	10	74,04	10,27	
T4 3	0,0	7	104,60	7,5	0,028						
	1,0	37	82,23	4,8							

C	Dopamina	N	Media	ES	p	D	Hemorragia intracraneal	N	Media	ES	p
T4 1	0,0	11	94,80	9,78	0,001	T4 1	0,0	28	85,52	7,88	0,005
	1,0	27	58,05	5,00			1,0	18	57,65	5,15	
T4 2	0,0	10	101,55	6,43	0,001	TSH 1	0,0	28	7,37	1,13	0,34
	1,0	25	59,73	6,91			1,0	18	4,03	0,70	
TBG 2	0,0	10	22,06	1,35	0,003	T3 2	0,0	26	1,39	0,10	0,05
	1,0	22	17,09	0,84			1,0	16	1,09	0,07	
T3 3	0,0	10	1,72	0,06	0,002	T4 2	0,0	26	88,29	7,61	0,01
	1,0	26	1,28	0,07			1,0	16	59,72	7,45	
T4 3	0,0	10	103,09	8,05	0,002	TBG 2	0,0	24	21,00	1,16	0,05
	1,0	26	71,33	4,91			1,0	15	17,65	1,02	
T3 4	0,0	9	1,88	0,13	0,013	T3 3	0,0	27	1,52	0,07	0,05
	1,0	23	1,48	0,07			1,0	16	1,27	0,10	
T4 4	0,0	9	108,31	5,14	0,036						
	1,0	23	89,01	7,09							

en los casos en los que había diferencias estadísticamente significativas entre los grupos (Independent Samples Test Levene's Test for Equality of Variances and t-test for Equality of Means (95% Confidence Interval of the Difference) ($p < 0,05$).
Se observó que tanto la patología neonatal como la medicación recibida afectaron a las concentraciones de parámetros tiroideos, fundamentalmente a la T4 y T3, independientemente de la edad gestacional.

26
OPTIMIZACIÓN TERAPÉUTICA EN RELACIÓN CON ETIOLOGÍA EN PACIENTES DIAGNOSTICADOS DE HIPOTIROIDISMO PRIMARIO CONGÉNITO

M.D. Rodríguez-Arnao[a], A. Rodríguez-Sánchez[a], M. Moreno[a], A. Bittini[b] y E. Dulín E[c]

[a]Unidad de Metabolismo y Desarrollo, Departamento de Pediatría. [b]Servicio de Medicina Nuclear. [c]Laboratorio de Metabolopatías. Servicio de Bioquímica. HGU Gregorio Marañón. Madrid.

Introducción. El diagnóstico y tratamiento precoces de los pacientes con hipotiroidismo primario congénito (HC) son cruciales para evitar el daño cerebral. Las dosis adecuadas iniciales de L-tiroxina tienen como objetivo la normalización rápida de los niveles hormonales para conseguir mejor desarrollo intelectual. Las dosis actuales recomendadas de L-tiroxina han variado siendo ahora superiores a las empleadas previamente. La diversa etiología del HC dificulta el empleo de una dosis fija recomendable de L-tiroxina. Estudios randomizados en realización intentan elucidar la dosis óptima en HC.
Sujetos y métodos. Presentamos las dosis necesarias de L-tiroxina para normalizar la función tiroidea durante el primer año de vida, en 133 pacientes (87F/46M) diagnosticados de HC en el Programa de Detección Precoz de la Comunidad de Madrid.
Se realizaron determinaciones de T4 total, T4L y TSH plasmáticas basales y a los 15 días, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 9 y 12 meses del tratamiento. En todos los casos se efectuó gammagrafía tiroidea (Tc-99) urgente, previa al tratamiento, clasificando tres grupos: *Grupo A* (n = 21): Agenesia tiroidea comprobada ecográficamente. *Grupo B* (n = 62): Tiroides ectópico en posición sublingual. *Grupo C* (n = 50): Tiroides eutópico (patología permanente comprobada después de tres años de edad cronológica). El tratamiento con L-tiroxina oral comenzó el mismo día del diagnóstico. Las dosis terapéuticas se modificaron según la exploración clínica y los resultados hormonales en los controles periódicos posteriores. Análisis estadístico: ANOVA de una vía para datos basales y de medidas repetidas con corrección de Bonferroni para seguimiento. X^2 para proporciones. Programa SPSS. Resultados: Media ± ES, nivel de significación $p < 0,05$.
Resultados. Edad al diagnóstico y tratamiento inicial (días): Grupo A 11,3 ± 0,7; Grupo B 13,5 ± 1,0; Grupo C 17,5 ± 1,2 ($p = 0,005$). Pesos, longitudes y edad gestacional similares. Valores basales: TSH (μU/mL): Grupo A: 459,6 ± 42,5; Grupo B: 291,2 ± 30,0; Grupo C: 112,6 ± 16,5 ($p < 0,001$). T4 total (μg/dL): Grupo A: 2,3 ± 0,3; Grupo B: 6,5 ± 0,3; Grupo C: 8,1 ± 0,5 ($p < 0,001$). T4L (ng/mL): Grupo A: 0,3 ± 0,1; Grupo B: 0,8 ± 0,1; Grupo C: 1,0 ± 0,1 ($p < 0,001$). En el Grupo B, 11 casos presentaron T4L normal (> 1,0). Las dosis necesarias iniciales de L-tiroxina (μg/Kg/d) para normalizar los niveles de TSH al mes de tratamiento fueron de 11,3 ± 1,0 en el Grupo A (90,5%); Grupo B: 10,0 ± 0,5 (87%); Grupo C: 7,8 ± 0,6 (99%) ($p < 0,001$). A lo largo del seguimiento, el tratamiento hormonal sustitutivo requerido fue disminuyendo en proporción similar ($p < 0,001$) en cada grupo.
Conclusiones. Los niveles de T4/T4L/TSH basales no son indicativos en el 100% de los casos de la causa de HC. Los valores de T4L pueden ser normales en HC permanente (ectopia tiroidea). Los pacientes con HC precisan dosis de L-tiroxina distintas según la etiología. Los valores de TSH se normalizan en la mayoría de los casos a las 4 semanas del tratamiento, sin refractariedda hipofisaria. Niveles elevados de TSH mantenidos precisan modificación del tratamiento. La gammagrafía tiroidea urgente es necesaria para la clasificación etiológica inicial, y es imprescindible para indicar el tratamiento optimizado a los pacientes con HC.

27
TIROIDITIS LINFOCITARIA CRÓNICA EN NIÑOS MENORES DE 6 AÑOS

R. Ruiz Cano, C. Gutiérrez Junquera, I. Cuartero, E. Balmaseda Serrano, E. Gil Pons y A. Vidal Company

Servicio de Endocrinología Pediátrica. Servicio de Pediatría. Complejo Hospitalario Universitario de Albacete.

Introducción. La frecuencia de la tiroiditis linfocitaria crónica (TLC) va aumentando con la edad diagnosticándose por debajo de los 6 años en raras ocasiones. En los últimos años estamos asistiendo a un aumento en la prevalencia de esta enfermedad en la edad pediátrica.
Objetivo. Saber los datos epidemiológicos de la TLC en la población atendida en el Hospital de Albacete.
Material y métodos. Hemos estudiado a los niños enviados, en los últimos diez años, a la consulta de endocrinología pediátrica de nuestro hospital por alteraciones tiroideas, así como a los que tenían alguna de las enfermedades que, sabemos por la literatura, se asocian con la TLC. Diagnosticamos de TLC a los que tenían los anticuerpos antitiroideos (ATA) positivos y además alguno de los siguientes datos: hipotiroidismo, bocio, ecografía o gammagrafía compatible. Como población de referencia consideramos los datos proporcionados por el Instituto de Estadística del año 2000. En ellos anotamos su sexo, el año y edad al diagnóstico, la existencia o no de bocio, los antecedentes familiares de enfermedad tiroidea autoinmune y les determinamos anticuerpos antigliadina (AGA) y antiendomisio (EMA).
Resultados. Diagnosticamos de TLC a 150 niños de los cuales 24 tenían menos de 6 años en el momento del diagnóstico. 11 son varones y 13 mujeres. 11 tenían síndrome de Down y 5 eran diabéticos. El año y la edad al diagnóstico quedan reflejados en las tablas 1 y 2 respectivamente. Presentaron bocio 8 niños, los antecedentes familiares fueron positivos en un 33% y diagnosticamos de celiaquía a 2 niños.

Año dx	1993	1994	1995	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002
N.º < 6.ª	2	2	2	3	2	7	3	0	1	1
N.º total	4	5	9	7	8	20	21	20	32	23

Edad dx	1 año	2a	3a	4a	5a	6a	7a	8a	9a	10a	11a	12a	13 a
N.º	8	2	8	3	3	16	8	11	18	30	21	10	12

Conclusiones. *1.* La incidencia de la TLC ha aumentado de manera sorprendente en los últimos 5 años, hasta situarse en 34 por 100.000 habitantes < 14 años. *2.* Los diagnosticados antes de los 6 años representan el 16% de los casos. *3.* No hemos encontrado, en este grupo de edad, diferencias en el sexo. *4.* Es recomendable descartar TLC, mediante la determinación de ATA, en patologías tales como la diabetes mellitus tipo 1, el S. de Down o el S. de Turner. *5.* Sería también deseable el descartar la coexistencia de enfermedad celiaca en los niños con TLC.

28
PUBERTAD PRECOZ CENTRAL IDIOPÁTICA: TRATAMIENTO CON aGnRH y aGnRH ASOCIADO A hGH. ESTUDIO COMPARATIVO A TALLA FINAL

R. Yturriaga, R. Barrio y C. Pérez Caballero

Hospital Ramón y Cajal. Pediatría. Madrid.

Treinta y dos pacientes, del sexo femenino, cumpliendo los criterios clásicos de Pubertad Precoz Central Idiopática (PPCI) fueron randomizadas en dos grupos: *a)* tratadas con aGnRH y *b)* tratadas con aGnRH y hGH. La dosis de aGnRH fue de 100 mcg/kg/28 días y la de hGH de 0,035 mg/kg/día. En el grupo B, el inicio del tratamiento fue simultáneo, manteniéndose la hGH hasta la talla final, y en ambos grupos, el aGnRH se suspendió a una Edad Osea de 12 6/12. Las características basales de los dos grupos al inicio del tratamiento, en el momento de suspender el aGnRH y los datos auxológicos al finalizar el estudio, quedan reflejados en las tres tablas.

TABLA 1. **Características basales (inicio del tratamiento)**

Variable (media ± DE)	aGnRH (n = 16)	aGnRH + hGH (n = 16)	p
Menarquia materna (años)	11,5 ± 1,6	11,4 ± 1,1	ns
Inicio desarrollo puberal (años)	7,2 ± 0,8	7,5 ± 0,4	ns
E.C. inicio Tto.	8,0 ± 0,9	8,8 ± 0,8	0,018
E.O. inicio Tto.	10,1 ± 0,7	10,6 ± 0,7	ns
Talla - SDS	1,38 ± 1,3	1,02 ± 0,8	ns
V. de C. - SDS	1,57 ± 0,9	2,32 ± 2,2	ns
TG-SDS	–0,99 ± 1,0	–1,02 ± 0,7	ns
PTF-SDS	–0,61 ± 1,3	–0,84 ± 0,8	ns

TABLA 2. **Auxología al suspender aGnRH**

Variable (media ± DE)	aGnRH (n = 16)	aGnRH + hGH (n = 16)	p
Tiempo Tto. aGnRH (años)	2,9 ± 1,0	2,4 ± 0,6	ns
E.C.	11,0 ± 0,7	11,2 ± 0,9	ns
E.O.	12,6 ± 0,2	12,6 ± 0,3	ns
V. de C. - cm/año	4,0 ± 0,8	5,9 ± 1,6	0,001
V. de C. - SDS	1,10 ± 1,3	1,20 ± 1,2	ns
PTF-SDS	–0,44 ± 1,4	–0,19 ± 0,8	ns
Incremento PTF (cm)	0,9 ± 3,9	3,8 ± 3,3	0,04

TABLA 3. **Auxología al finalizar el estudio**

Variable (media ± DE)	aGnRH (n = 16)	aGnRH + hGH (n = 16)	p
Talla adulta en cm	159,7 ± 5,7	163,4 ± 4,6	0,057
Talla adulta en SDS	0,13 ± 1,0	0,37 ± 0,7	ns
Ganancia de talla vs TG (cm)	3,4 ± 5,7	7,3 ± 6,3	ns
Ganacia de talla vs TG-SDS	1,12 ± 0,7	1,38 ± 1,0	ns
Ganancia de talla vs PTF (cm)	1,0 ± 3,6	6,2 ± 4,0	0,001
Ganancia de talla vs PTF-SDS	0,74 ± 0,8	1,21 ± 0,6	ns

Las características basales de ambos grupos son similares salvo la E.C. de inicio de tratamiento, estando la T.G. y la PTF por debajo de la media en ambos grupos. El tiempo de administración de aGnRH es similar (corto) y la progresión de la E.O. (sorpresivamente) es menor en el grupo B. Es llamativa la diferencia de la V. de C. entre ambos grupos al suspender el aGnRH así como de la PTF. La ganancia de talla respecto a la PTF basal ha sido de 1 ± 3,6 cm o de 0,74 ± 0,8 SDS en el grupo A y de 6,2 ± 4,0 cm o 1,21 ± 0,6 SDS en el grupo B, habiendo sido la talla adulta conseguida de 159,7 ± 5,7 cm en el primer grupo y de 163,4 ± 4,6 cm en el segundo, datos que nos obligan a considerar el uso de esta medicación, aislada o combinada, en estas pacientes, tal y como recomienda actualmente la Sociedad de Endocrinología Pediátrica Americana.

29
ESTUDIO DE LA EVOLUCIÓN DE LAS TALLAS Y VELOCIDADES DE CRECIMIENTO DURANTE LA PUBERTAD EN MUJERES OBESAS Y UNA POBLACIÓN CONTROL DE REFERENCIA

G. Villar Villar, J.L. Ruibal Francisco, O. Pérez Rodríguez, B. Nievas Soriano y B. Agúndez Reigosa

Departamento de Pediatría. Hospital Clínico Universitario San Carlos. Madrid.

Introducción. La obesidad exógena del niño y adolescente se ha convertido en un problema de salud de enorme magnitud en los países desarrollados. La relación entre obesidad y desarrollo puberal ha sido estudiada de diferentes maneras con resultados contradictorios. En este trabajo se han analizado la evolución de las tallas y velocidades de crecimiento en una población de mujeres obesas.

Pacientes y métodos. Se ha evaluado de manera longitudinal y retrospectiva la evolución de las tallas y las velocidades de crecimiento de 46 mujeres obesas y de 26 mujeres control. En primer lugar, se analizó la talla en los distintos estadios de Tanner y al presentar la menarquia. También, la ganancia de talla tras ella, la talla final adquirida, y el porcentaje de la misma conseguido durante la pubertad respecto a la talla total alcanzada. En segundo lugar, se estudió la velocidad de crecimiento durante el intervalo de tiempo transcurrido entre los estadíos T2 y T3, T3 y T4, T2 y T4, y T2 y la aparición de la menarquia. Ambos parámetros se han expresado en centímetros y centímetros por año respectivamente. Los estadíos puberales se definieron según los criterios de Tanner. Los datos estadísticos se han expresado como medias y desviaciones estándar. Las dos poblaciones se compararon mediante la inferencia de la diferencia de medias para dos muestras inde-

pendientes, mediante el programa informático de estadística Epidat 2.1, siendo la hipótesis nula que no existen diferencias entre las dos muestras. Se ha considerado un nivel de significación estadística una $p < 0,05$.

Resultados. En las tablas 1, y 2 se describen respectivamente la evolución de las tallas, y velocidades de crecimiento de ambas poblaciones.

TABLA 1.

Talla	Obesas	Control	P
Genética	155,89 ± 4,42	156,40 ± 5,28	N.S
T2	143,17 ± 6,96	138,90 ± 5,95	P < 0,01
T menarquia	155,13 ± 6,51	155,00 ± 5,93	N.S
T final	159,39 ± 5,86	158,90 ± 5,95	N.S
T final-T2	16,21 ± 5,73	20,46 ± 5,30	P < 0,01
T final-T genética	3,27 ± 4,54	2,16 ± 4,18	N.S

TABLA 2.

Velocidad crecimiento	Obesas	Control	P
T 3-T2	6,55 ± 1,75	5,75 ± 2,80	P < 0,01
T 4-T3	6,24 ± 2,50	7,14 ± 1,68	P < 0,01
T 4-T2	6,48 ± 1,49	6,75 ± 1,34	N.S
T menarquia-T2	6,18 ± 1,94	6,90 ± 1,27	P < 0,05

Conclusiones. La población de pacientes obesas tiene una talla significativamente mayor que el grupo control en el estadio T2 pero tallas finales similares al concluir la pubertad, ya que el porcentaje de talla alcanzado durante la pubertad es inferior en las mujeres obesas. Esto es producido porque las primeras crecen más deprisa antes del inicio puberal y entre los estadios T2-T3, pero más lentamente durante el resto de la pubertad.

30
ESTUDIO DE LAS EDADES CRONOLÓGICAS Y ÓSEAS EN RELACIÓN CON LA ADQUISICIÓN DE DIFERENTES HITOS MADURATIVOS PUBERALES EN MUJERES OBESAS

O. Pérez Rodríguez, G. Villar Villar, J.L. Ruibal Francisco, B. Nievas Soriano y B. Agúndez Reigosa

Departamento de Pediatría. Hospital Clínico Universitario San Carlos. Madrid.

Introducción. La relación entre obesidad y desarrollo puberal ha sido estudiada de diferentes maneras con resultados contradictorios. En este trabajo se han analizado a qué edades cronológicas y óseas se producen los diferentes hitos madurativos puberales en una población de pacientes obesas y un grupo control de referencia.

Pacientes y métodos. En un grupo de 46 mujeres obesas y 26 controles se estudió de forma longitudinal y retrospectiva la evolución de sus edades cronológicas y óseas en relación con la adquisición de los diferentes hitos madurativos; concretamente en el estadío T2 de Tanner, al presentar la menarquia y al cesar el crecimiento. También el intervalo de tiempo transcurrido entre los diferentes hitos madurativos. Ambos parámetros se han expresado en años con sus fracciones decimales. Las edades óseas se analizaron mediante el atlas de Greulich y Pyle. Los estadíos puberales se definieron según los criterios de Tanner.Los datos estadísticos se han expresado como medias y desviaciones estándar. Las dos poblaciones se compararon mediante la inferencia de la diferencia de medias para dos muestras independientes, mediante el programa informático de estadística Epidat 2.1, siendo la hipótesis nula que no existen diferencias entre las dos muestras. Se ha considerado un nivel de significación estadística una $p < 0,05$.

Resultados. En las tablas 1, y 2 se describen respectivamente la relación de las edades cronológicas en relación con los hitos madurativos.

TABLA 1.

Edad cronológica	Obesas	Control	P
T2	10,84 ± 1,32	10,75 ± 1,36	N.S
Menarquia	12,80 ± 1,20	13,18 ± 1,12	N.S
T3-T2	0,73 ± 0,33	0,98 ± 0,60	P (0,01
T4-T3	0,65 ± 5,86	0,70 ± 0,33	N.S
T4-T2	16,21 ± 0,38	1,65 ± 0,70	N,S
T Menarquia-T2	1,38 ± 0,15	2,46 ± 1,05	P (0,01
T Final-T Menarquia	1,95 ± 0,76	1,70 ± 0,63	P < 0, 05
T Final	14,70 ± 1,14	14,91 ± 1,12	N.S

TABLA 2.

Edad ósea	Obesas	Control	P
T2	11,10 ± 1,26	10,67 ± 1,26	N.S
Menarquia	13,17 ± 0,98	13,27 ± 0,65	N.S
T3-T2	1,13 ± 0,82	0,91 ± 0,65	N.S
T4-T3	1,32 ± 0,53	0,96 ± 0,59	N.S
T4-T2	1,34 ± 0,89	1,74 ± 1,04	N.S
T menarquia-T2	1,38 ± 0,15	2,46 ± 1,05	N.S

Conclusiones. La población de pacientes obesas inician la pubertad y tienen la menarquia a edades similares que la población de referencia aunque el desarrollo puberal es algo más rápido en las obesas. Por otra parte no hay diferencias significativas en las edades óseas y en el avance de las mismas durante la pubertad en ambas poblaciones.

31
ACTIVIDAD DEL INTERCAMBIADOR DE MEMBRANA NA^+/H^+ EN NIÑOS OBESOS

E. Carvajal, J. Tacons, C. Rodriguez, I. Torró, R. Andreu, V. Alvarez y E. Lurbe

Endocrinología y Nefrología Pediátrica del Hospital General Universitario. Universidad de Valencia.

El intercambiador de membrana Na+/H+ se ha relacionado con la patogenía de la hipertensión y sus complicaciones.

Objetivo. Estudiar en niños obesos y controles la actividad del intercambiador de membrana Na+/H+ y su relación con los valores de presión arterial ambulatoria.

Sujetos y métodos. Se incluyeron en el estudio 22 niños obesos con edades entre 4 y 16 años. Se realizó estudio de PA ambulatoria durante 24 horas con un monitor oscilométrico, Spa-

celabs 90207. En linfocitos de sangre periférica se midió mediante BCECF-AM, el pH intracelular (pHi) en situación basal y su recuperación tras la estimulación acida con ClNH4, en tampón Hepes en ausencia de factores de crecimiento. La actividad del Na+/H+ antiporter se estimó como la velocidad de recuperación del pHi Na+ -dependiente. Con fines comparativos se incluyeron 17 controles de similar edad y sexo.

Resultados. La PA sistólica ambulatoria fue significativamente superior en los obesos que en los controles. Se observa que el pHi basal aunque superior en el grupo de los obesos no mostró diferencias significativas. La actividad del Na+/H+ antiporter a similar pHi de inicio no mostró diferencias significativas al igual que la capacidad tampón intracelular. La PA sistólica nocturna y la actividad del transportador de membrana Na+/H+ se correlacionaron de forma significativa en los obesos pero no en los controles. Los resultados se expresan en la tabla.

	PAS 24-horas	pHi basal Na+/H+	Actividad PAS y Na+/H+	Correlación
Controles (n = 17)	107,3 ± 8,8	7,22 ± 0,10	5,55 ± 3,04	0,02
Obesos (n = 22)	113,6 ± 8,9**	7,19 ± 0,11	6,81 ± 2,97	0,28*

**p < 0,001; *p < 0,05.

Conclusiones. En los niños y adolescentes obesos existe una relación directa entre la PA sistólica de 24 horas con la actividad del intercambiador de membrana Na+/H+ indicando una posible relación patogénica.

32
ESTUDIO EVOLUTIVO DE LAS VARIACIONES EN LA MASA ÓSEA Y GRASA CORPORAL EN ADOLESCENTES CON ANOREXIA NERVIOSA

M.T. García[a], M.T. Muñoz[a], G. Martínez[b], V. Barrios[a], F. Hawkins[b] y J. Argente[a]

[a]Hospital Infantil Universitario Niño Jesús. [b]Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid.

Introducción. La anorexia nerviosa (AN) afecta a pacientes durante un período crítico de rápido crecimiento del tamaño del esqueleto y la adquisición de masa ósea, particularmente durante la pubertad. La malnutrición va a producir una disminución de la masa ósea y como consecuencia de ello mayor riesgo de fracturas. La pérdida de los depósitos grasos va a tener importantes repercusiones en la función gonadal.

Objetivo. Estudiar los cambios en la masa ósea lumbar y el porcentaje de grasa corporal total en pacientes con AN, durante un período de seguimiento de 18 meses.

Sujetos y métodos. Se realizó un estudio longitudinal, durante 18 meses, de 40 pacientes diagnosticadas de AN (DSM IV), entre 12 y 18 años de edad, en diferentes estadios de la enfermedad. El grupo 1 (n = 11) estaba formado por pacientes con más de un año de evolución (16,2 ± 5,4 meses), amenorrea secundaria y malnutrición. Recibieron tratamiento con estrógenos. El grupo 2 (n = 13) estaba compuesto por pacientes con amenorrea primaria (11,1 ± 6,6 meses de evolución). El grupo 3 (n = 16) eran pacientes con índice de masa corporal (IMC) normal y recuperación espontánea de la menstruación (8,1 ± 3,4 meses de evolución). Como grupo control se estudiaron 20 mujeres sanas de la misma edad. Se estudió por densitometría (Hologic 4500) la densidad mineral ósea (BMD, g/cm^3) y la densidad mineral ósea volumétrica (vBMD, g/cm^3), a nivel de columna lumbar L1-L4, así como el porcentaje de grasa corporal total (GCT). El estado nutricional se determinó mediante el IMC expresado en DE para la edad y el sexo.

Resultados. El IMC permaneció disminuido en los grupos 1 y 2 y normal en el grupo 3 al final del estudio. Inicialmente, y tras 18 meses de seguimiento, la BMD y la vBMD de columna lumbar y el porcentaje de GCT fueron significativamente inferiores en los grupos 1 y 2 con respecto al grupo 3 y al control. Sin embargo, observamos un incremento significativo de la masa ósea lumbar y grasa corporal total en el grupo 2 a los 18 meses (tabla 1).

Conclusiones. *1.* Las pacientes anoréxicas con moderado grado de malnutrición presentan una pérdida de masa ósea y grasa, que no se recupera, incluso a los 18 meses del seguimiento. *2.* La normalización de la masa ósea y de la grasa corporal, en adolescentes con anorexia nerviosa, se logra tras la recuperación parcial del estado nutricional y la menor duración del hipoestrogenismo.

33
INFLUENCIA DE LOS ESTRÓGENOS Y LOS DIFERENTES GRADOS DE MALNUTRICIÓN SOBRE LOS NIVELES DE IGF-I E IGFBP-2 EN ADOLESCENTES CON ANOREXIA NERVIOSA

M.T. García, M.T. Muñoz, V. Barrios y J. Argente

Hospital Infantil Universitario Niño Jesús. Madrid.

Introducción. Se han descrito múltiples alteraciones del eje periférico de la hormona de crecimiento (GH) en pacientes

TABLA 1.

	Control	Grupo 1		Grupo 2		Grupo 3	
		Basal	18 meses	Basal	18 meses	Basal	18 meses
Edad	17,1 ± 2,0	15,8 ± 1,4		13,7 ± 1,6		15,2 ± 1,4	
IMC (DE)	0,19 ± 0,76	–1,69 ± 0,71*	–1,52 ± 0,60*	–1,27 ± 0,64*	–1,04 ± 0,73*	–0,29 ± 0,60	–0,30 ± 0,63
BMD L	0,998 ± 0,09	0,810 ± 0,08*	0,794 ± 0,08*	0,758 ± 0,08*	0,802 ± 0,07*	0,922 ± 0,88	0,951 ± 0,09
VBMD L	0,13 ± 0,01	0,11 ± 0,00*	0,11 ± 0,00*	0,10 ± 0,00*	0,11 ± 0,00*	0,12 ± 0,01	0,13 ± 0,11
% Grasa	26,8 ± 4,3	20,5 ± 5,1*	20,6 ± 7,0*	18,8 ± 4,1*	20,3 ± 4,2*	25,3 ± 5,9	26,2 ± 4,2

*p < 0,001.

con anorexia nerviosa (AN). La modificación de los niveles séricos de los IGFs y sus proteínas transportadoras, así como las anomalías en la secreción de insulina podrían formar parte del mecanismo de adaptación de estas pacientes a la malnutrición.

Objetivo. Estudiar los cambios en los niveles séricos de IGF-I, IGF-I libre, IGFBP-1, IGFBP-2, IGFBP-3 e insulina en pacientes con AN, durante un período de seguimiento de 12 meses.

Sujetos y métodos. Se realizó un estudio longitudinal, durante 12 meses, de 40 pacientes diagnosticadas de AN (DSM IV), entre 12 y 18 años de edad, en diferentes estadios de la enfermedad. El grupo 1 (n = 11) estaba formado por pacientes con más de un año de evolución, amenorrea secundaria y malnutrición. Recibieron tratamiento con estrógenos. El grupo 2 (n = 13) estaba compuesto por pacientes con amenorrea primaria. El grupo 3 (n = 16) eran pacientes con índice de masa corporal (IMC) normal y recuperación espontánea de la menstruación. Como grupo control se estudiaron 20 mujeres sanas de la misma edad.

Se analizaron los niveles séricos de IGF-I, IGF-I libre, IGFBP-2, IGFBP-3 e insulina por RIA e IGFBP-1 por ELISA. El estado nutricional se determinó mediante el IMC expresado en DE para la edad y el sexo.

Resultados. El IMC permaneció por debajo de –1 DE en los grupos 1 y 2 al final del estudio y normal en el grupo 3. Observamos una disminución de IGF-I y una elevación de IGFBP-2, significativos, en todos los grupos de anoréxicas con respecto al control en los dos momentos del estudio. Ambos tendieron a normalizarse en el grupo 2 a los 12 meses. El IGF-I libre estuvo disminuído solo en el grupo 1. Los niveles de IGFBP-1 estaban significativamente elevados y los de insulina disminuídos en los grupos 1 y 2 durante todo el estudio. Los niveles de IGFBP-3 se encontraron normales en todos los grupos (tabla 1).

Conclusiones. *1.* En adolescentes con anorexia nerviosa el IGF-I y la IGFBP-2 se muestran como los marcadores más sensibles del grado de malnutrición, tanto al inicio de la enfermedad como tras la recuperación parcial de peso. *2.* La mejoría del estado nutricional y de los nives de estradiol, durante al menos un período de 12 meses, no se acompaña dela normalización del eje periférico de la GH.

34

CRECIMIENTO Y PUBERTAD EN ADOLESCENTES GIMNASTAS DE RÍTMICA: INFLUENCIA DEL EJERCICIO FÍSICO Y DE LA NUTRICIÓN

M.T. Muñoz, M.A. Donoso, C. Montero, V. Barrios, J. Pozo y J. Argente

Hospital Infantil Universitario Niño Jesús. Madrid.

Introducción. El ejercicio físico, especialmente si se acompaña de una restricción calórica, como ocurre en algunas actividades deportivas como la gimnasia rítmica, puede condicionar un retraso puberal, comprometiendo, en algunos casos, el crecimiento y la talla final.

Objetivo. Determinar la influencia del ejercicio físico y de la nutrición sobre el desarrollo puberal y el crecimiento en gimnastas de rítmica tras un seguimiento de 18 meses.

Sujetos y Métodos. Se estudiaron 12 gimnastas de rítmica (GR), con una edad cronológica en el momento de inicio del estudio de 15 ± 2 años (media ± DE), que realizaban ejercicio físico de más de 18 h/semana, desde hacía, al menos, 5 años. El grupo control (GC) lo formaron 20 adolescentes del mismo sexo y similar edad. En todas ellas, se evaluó el aporte calórico diario mediante un cuestionario de 5 días, analizado con el programa Nutrionist® (San Diego, CA). Se determinó la talla, el índice de masa corporal –IMC– (ambos expresados en DE), la talla diana (talla media de los padres – 6,5 cm), el estadio puberal de Tanner, la edad ósea (método de Greulich-Pyle), la edad de la menarquia y los niveles de leptina (RIA) en los momentos inicial y final del estudio. El porcentaje de grasa corporal total (%GCT) fue determinado por DEXA, únicamente al final del estudio.

Resultados. El aporte calórico de las niñas de GR fue de 1828 ± 500 calorías/día (media ± DE), que aunque adecuado para su edad y sexo, según las recomendaciones de la RDA, probablemente, inadecuado para su grado de actividad física. El IMC, los niveles de leptina y el % GC se encontraron significativamente disminuidos en ambos momentos del estudio en comparación con el grupo control, reflejando la reducción en estas niñas de los depósitos de tejido adiposo. Por el contrario, la talla de las pacientes al inicio del estudio fue normal (157 ± 7 cm) y la talla media al final del estudio (160,9 ± 5,6 cm) fue similar a su talla diana (158,3 ± 3,1cm). La edad ósea en las RG se encontró retrasada, alrededor de dos años respecto a su edad cronológica, un retraso similar al

TABLA 1.

	Control	Grupo 1		Grupo 2		Grupo 3	
		Basal	12 meses	Basal	12 meses	Basal	12 meses
Edad	17,1 ± 2,04	15,83 ± 1,46		13,74 ± 1,66		15,25 ± 1,45	
IMC (DE)	0,19 ± 0,76	–1,69 ± 0,71*	–1,52 ± 0,60*	–1,27 ± 0,64*	–1,04 ± 0,73*	–0,29 ± 0,60	–0,30 ± 0,63
IGF-I	723 ± 207	250 ± 90*	255 ± 115*	271 ± 113*	373 ± 168*	394 ± 87*	369 ± 77*
IGF-I L	0,87 ± 0,42	0,39 ± 0,41*	0,49 ± 0,25*	0,94 ± 0,56	1,04 ± 0,66	0,72 ± 0,59	1,08 ± 0,76
IGFBP-1	1,3 ± 3,6	7,8 ± 5,3*	6,7 ± 2,8*	6,9 ± 3,4*	5,5 ± 3,2*	2,2 ± 1,3	1,3 ± 0,6
IGFBP-2	185 ± 61	607 ± 198*	575 ± 179*	528 ± 184*	370 ± 116*	423 ± 86*	386 ± 107*
IGFBP-3	4,3 ± 0,7	3,5 ± 0,9	4,7 ± 3,8	3,8 ± 0,6	4,3 ± 0,4	4,2 ± 0,7	4,2 ± 0,5
Insulina	11,04 ± 0,2	4,54 ± 1,9	4,55 ± 1,9	5,03 ± 1,1	5,84 ± 2,1	8,56 ± 3,4	8,64 ± 3,1

*p < 0,001.

observado en la edad media de la menarquia (15 ± 0,9 años frente a 12,5 ± 1 años en el GC y a 12,7 ± 1 en sus madres).

	IMC (DE)	Menarquia (años)	Leptina (ng/ml)	% GCT
Control	0,26 ± 0,9	12,5 ± 1	13,8 ± 6	26,8 ± 4
GR	–0,55 ± 0,5	15 ± 0,9	5,06 ± 2*	16,5 ± 3**

Conclusiones. *1.* En las niñas deportistas, un aporte calórico normal aunque inadecuado para el grado de actividad física durante el período peripuberal y puberal, se asocia a retraso puberal; sin embargo, no parece comprometer las expectativas de talla final; *2.* Los mecanismos fisiopatológicos que median este retraso puberal son desconocidos, pero la disminución de los niveles de leptina que presentan podría ser uno de los factores implicados.

XXV Congreso de la Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica

1
ESTÁNDARES DE CRECIMIENTO FETAL EN ARAGÓN

J. García-Dihinx Villanova, A. Ferrández Longás
y A. Romo Montejo
Hospital Universitario Materno Infantil Miguel Servet. Zaragoza.

Introducción. En nuestro Hospital se han venido utilizando las pioneras curvas de Lubchenco con el fin de clasificar a los recién nacidos como pequeños, adecuados o grandes para su edad gestacional. A este respecto, se ha visto que la mayoría de las curvas elaboradas por autores de otros países presentan diferencias significativas con las de Lubchenco. Estas diferencias pueden llevar a no diagnosticar a un recién nacido como pequeño para su edad gestacional, si no se evalúa con los estándares de su propia población.

Objetivo. Elaborar en nuestra Unidad Materno Infantil del Hospital Universitario "Miguel Servet" unas curvas de peso, longitud vertex-talón y perímetro cefálico en recién nacidos vivos según su edad gestacional y sexo y diferenciando las curvas según sean gestaciones simples o gemelares. Con esto, determinar los patrones estándar de crecimiento fetal normal a fin de poder identificar al feto o al recién nacido de riesgo.

Material y métodos. Se han realizado somatometrías sobre recién nacidos vivos en el Hospital Miguel Servet entre el 13-II-1999 y el 31-I-2001. Se excluyeron gestaciones múltiples, malformados, mortinatos y datos incompletos. La mediciones fueron realizadas según las recomendaciones de la FIGO por el personal de enfermería de la UCI-Neonatal, unidades de cuidados neonatales y plantas 4.ª y 7.ª de maternidad. Los datos fueron introducidos en el paquete estadístico SPSS para la elaboración de curvas de percentiles y de desviaciones estándar.

Resultados. Se estudiaron un total de 6.252 recién nacidos, de los cuales se excluyó a 542: 316 por gestación múltiples, 12 malformados, 6 mortinatos y 208 por datos incompletos o atípicos. La muestra definitiva la formaron 5.710 recién nacidos, 2.954 niños y 2.756 niñas. Se muestran curvas y tablas con los percentiles 10, 25, 50, 75 y 90 de peso, longitud y perímetro cefálico de recién nacidos según sexo y edad gestacional, estableciendo los valores de normalidad de nuestra población. Al comparar nuestros resultados con los de Lubchenco, vemos cómo, a partir de la semana 32, nuestro percentil 10 es siempre superior hasta el final de la gestación. Superponiendo ambos p10 encontramos entre ellos una franja de recién nacidos que antes catalogábamos como normales y que realmente son pequeños para su edad gestacional. Son éstos niños de riesgo, que precisarán unos cuidados perinatales especiales y que no deben pasar como normales.

Contrastamos nuestras curvas las de otros autores de nuestro país, encontrando una homogeneidad del crecimiento fetal en España, con pequeñas diferencias, de menos de 100 gramos, entre unas comunidades y otras. Al confrontar nuestros datos con los poblaciones extranjeras vemos que las diferencias son mayores. Estas diferencias pueden deberse a factores socioeconómicos, raciales, geográficos o nutricionales. Pero también pueden deberse en parte a la distinta metodología empleada.

Conclusiones. Se muestran los estándares de crecimiento fetal de nuestra comunidad destacando diferencias según sexo, gestación simple o gemelar y con otros autores españoles y extranjeros, como Lubchenco.

2
CRECIMIENTO INTRAUTERINO RESTRINGIDO: ESTUDIO DE FACTORES MATERNOS

R. Carceller Beltrán, A. Romo Montejo, P. Serrano Aísa
y A. Ferrández Longás
Hospital Universitario Materno Infantil Miguel Servet. Zaragoza.

Introducción. La denominación de Crecimiento Intrauterino Restringido se refiere a una entidad clínica heterogénea que reconoce multitud de etiologías. Por su asociación a un aumento de la morbi-mortalidad perinatal así como a una serie de patologías en la infancia (retraso del crecimiento y desarrollo antropométrico e intelectual, diversos trastornos endocrinológicos, etc.) y en la edad adulta, parece interesante plantearse el análisis de los factores relacionados con el CIR con vistas a determinar su importancia y plantear posibles actitudes preventivas.

Material y métodos. Se recogieron 93 casos de recién nacidos con peso al nacer por debajo del percentil 10 según su sexo y edad gestacional en el Hospital Universitario Materno Infantil Miguel Servet de Zaragoza entre noviembre de 2002 y marzo de 2003. Se efectuó la somatometría de los neonatos y se realizó una encuesta a cada una de las madres, en la que se recogieron datos *constitucionales* (somatometría materna, talla paterna, raza y grupo sanguíneo de la madre, ganancia ponderal durante la gestación y peso de la madre al nacer), datos sobre *tóxicos en el embarazo* (tabaco, alcohol, drogas, cafeína), datos sobre *patología materna* (antecedentes obstétricos desfavorables, HTA o preeclampsia, diabetes gestacional, ITU y anemia en el embarazo, nefropatía o neumopatía crónicas), datos *socioeconómicos* (estudios de los padres y sus profesiones, ingresos mensuales familiares, grado de actividad laboral de la madre en el embarazo, estrés subjetivo materno, dieta durante la gestación, control del embarazo, etc) y datos *uteroplacentarios* (alteraciones uterinas, placentarias y del cordón umbilical). Se realizó un estudio estadístico de

tipo descriptivo utilizando el paquete estadístico SPSS 10,0 para Windows.

Resultados. Del total de los 93 niños un 53,8% fueron de sexo femenino y el resto fueron varones. La mayoría se diagnosticaron de CIR en el tercer trimestre, en torno a la semana 32. Sólo uno de ellos resulto ser una cromosomopatía y otro presentó malformaciones. La media de edad de las madres fue de 30,9 años, con una desviación típica de 4,9. Los padres fueron algo mayores, con una media de 33,9 años ± 5,8. Las tallas fueron respectivamente de 160 ± 5,9 y de 173 ± 7,1 cm para madre y padre. En cuanto al peso materno previo a la gestación fue de 57,1 ± 11,1 kg. El cálculo del IMC mostró que la mayoría de estas madres eran delgadas o con un peso normal para su talla (IMC entre 17 y 23).La ganancia media durante el embarazo fue de 11,6 kg. Sólo 6 mujeres fueron de raza no caucásica (1 asiática, 2 árabes, 2 gitanas y 1 amerindia).Con respecto al tabaco, un 45,5% fumaron durante la gestación, siendo el porcentaje de las que fumaron 10 cigarrillos o más diarios de un 16,2%. Además, un 48,4% fueron fumadoras pasivas. Como antecedente a destacar se encontró el nacimiento de un hijo previo con CIR en 9 de las madres. En un 68,8% de los casos se trataba de una primera gestación. Un 6,5% presentaron preeclampsia, un 8,6% diabetes gestacional y un 10,8% anemia durante el embarazo. En cuanto a la situación socioeconómica de los padres, la mayoría podrían definirse como de clase media. Un 61,3% de las madres trabajaron fuera de casa durante el embarazo. Además un 44,1% percibió algún grado de estrés/ansiedad de cualquier origen a lo largo de la gestación.

Comentarios. Comparando con los valores de referencia actuales en España hemos observado que las madres y padres de los niños con CIR presentan una talla situada en torno al percentil 25. Entre las madres hemos encontrado un importante numero de fumadoras, así como de trabajadoras fuera del hogar, siendo más frecuentes entre ellas las profesiones que requieren esfuerzos moderados y largos períodos de tiempo de pie. Queda pendiente completar el estudio comparando nuestros casos con un número similar de controles para establecer conclusiones con mayor solidez.

3
CRECIMIENTO POSNATAL DE NIÑOS CON BAJO PESO AL NACIMIENTO

C. Sánchez Garre, C. Young, M. Morales Sánchez
y MV. Marcos Salas
Consorci Sanitari de Terrassa, Hospital de Terrassa. Barcelona.

Introducción. La mayoría de los niños con bajo peso al nacimiento (< 2.500 gr) experimentan, durante los dos primeros años de vida, un crecimiento compensatorio que les permite recuperar valores normales de peso y longitud. Posteriormente, disminuye su crecimiento con el consiguiente riesgo de talla baja y menor peso y perímetro craneal.

Con el objetivo de conocer la evolución de los parámetros auxométricos de los recién nacidos de bajo peso en nuestro medio, proyectamos un estudio de seguimiento clínico de estos recién nacidos, desde Octubre del 2000 a Mayo del 2002. Los criterios de inclusión fueron: gestaciones únicas, no patológicas, a término; neonatos sanos, de raza caucásica y con un peso al nacimiento igual o inferior a 2.500 gr.

Resultados. El número final de neonatos seguidos fue 26, 13 hembras y 13 varones.

La mayoría tenían un diagnóstico prenatal ecográfico de retraso de crecimiento intraútero.

Hemos calculado los z-scores de peso, longitud y perímetro craneal a los 0, 6, 12, 18 y 24 meses de vida con los siguientes resultados:

***z-scores* Varones**					
	0m	**6m**	**12m**	**18m**	**24m**
Longitud	–2,24	–0,74	–0,65	–0,50	–0,40
Peso	–2,67	–1,12	–1,04	–0,81	–0,61
P. cefálico	–2,33	–0,78	–1,06	–0,77	–0,55
***z-scores* Hembras**					
	0m	**6m**	**12m**	**18m**	**24m**
Longitud	–1,48	–0,50	–0,33	–0,08	–0,21
Peso	–2,22	–0,95	–0,94	–0,72	–0,80
P. cefálico	–2,03	–1,38	–1,06	–1,21	–0,62

Comentarios. El período de máximo crecimiento en ambos sexos tuvo lugar durante los seis primeros meses de vida. La mayoría de los niños se situaron en un rango de normalidad para los parámetros estudiados.

La recuperación del perímetro cefálico ha sido inferior a la de peso y longitud.

4
HIPOCRECIMIENTO PRENATAL Y METABOLISMO LIPÍDICO

M.V. Marcos C. Sánchez R. Martorell y C. Young
Unidad de Endocrinología Pediátrica. Hospital de Terrassa. Barcelona.

Estudios epidemiológicos en diferentes etnias y poblaciones han puesto de manifiesto la relación existente entre reducción del crecimiento fetal y altas tasas de mortalidad por enfermedad cardiovascular y Síndrome × en la vida adulta.

Las modificaciones fisiológicas, estructurales y metabólicas que el feto debe realizar para sobrevivir en un ambiente adverso se convierten en condiciones optimas para desarrollar enfermedades endocrino-metábolicas que acortan las expectativas de vida. El aumento de los niveles plasmáticos de Colesterol total, LDL y lipoproteina B son considerados marcadores de aterogénesis. Los niveles de Apoliproteina B están aumentados en sangre de cordón de fetos con retraso de crecimiento intrauterino.

Con el fin de contribuir al estudio del metabolismo lipídico en niños con retraso de crecimiento intrauterino planteamos en su momento un estudio prospectivo de dos años de duración. Criterios de inclusión: *1.* Peso al nacimiento igual o inferior a 2.500 g con una edad gestacional superior a 37 semanas. *2.* Raza caucásica.

Criterios de exclusión: *1.* Gemelaridad, *2.* Patología materna previa a la gestación, *3.* Presencia de malformaciones o cuadros sindrómicos.

Se han seleccionado 24 recién nacidos (10 V/14 M) con edad gestacional entre 37-40 semanas. El estudio auxológico se expone en otro póster. Se han valorado:
Triglicéridos, Colesterol Total, HDL, LDL, Apolipoproteínas A y B a los seis meses de vida, momento que coincide con el mayor incremento en peso, en talla y en perímetro craneal. Hemos comparado los niveles obtenidos con valores de referencia de la misma población.
Resultados. Triglicéridos: 1,20 ± 0,5 mmol/L, Colesterol Total: 3,78 ± 0,6 mmol/L.
LDL: 2,14 ± 0,7 mmol/L, HDL: 1,11 ± 0,2 mmol/L. Apolipoproteina A: 123,6 ± 20 mg/dl, Apolipoproteina B: 77,2 ± 16 mg/dl. Los niveles plasmáticos de Triglicéridos y Colesterol total son prácticamente similares en ambos grupos.
Se aprecia una reducción de los niveles de Apolipoproteina A y B en el grupo de niños con retraso de crecimiento intrauterino pero esta diferencia no es estadísticamente significativa.

5
DÉFICIT IDIOPÁTICO DE GH: EVOLUCIÓN DE CRECIMIENTO Y RESULTADOS A TALLA FINAL

M.J. Hernández Bejarano, E. Vázquez Peñas, S. González de la Gándara, S. De Arriba Mendez, J. Prieto Veiga, E. Álvarez Aparicio y J. Cedeño Montaño
Hospital Clínico Universitario de Salamanca.

Objetivo. Valorar el crecimiento de un grupo de niños de nuestra Unidad que habían acabado el tratamiento con GH. Analizar parámetros auxológicos a talla final y compararlos con las previsiones que se habían hecho en diferentes momentos.
Material y métodos. 30 pacientes con déficit aislado idiopático de GH: V 17 (56,6%), M 13 (43,3%). Recibieron GH recombinante un promedio de 8 años (V) y 6,8 años (M). El tratamiento se suspendió cuando se alcanzó la talla prevista o la velocidad de crecimiento no superaba los 2 cm/año. Se han evaluado datos antropométricos y madurativos en diferentes momentos: inicio del tratamiento, entrada en pubertad (G2-S2 de Tañer) y al final del tratamiento.
Resultados. (Tabla).

Conclusiones. *1.* Inicialmente todos los pacientes tenían muy mal PTA. *2.* Cuando entraron en pubertad el pronóstico había mejorado de forma notable. *3.* La mayoría de los pacientes se situó en algún momento por encima de su carril genético. *4.* Al finalizar el tratamiento casi todos habían cumplido el objetivo de quedar a no más de 2 cm por debajo de T.D. *5.* Las niñas tuvieron una maduración ósea más rápida que los varones y llegaron a talla final antes. *6.* Las dosis de GH fueron las convencionales: 0,17 mg/kg/sem. a partir de pubertad. *7.* En ningún caso se observaron efectos adversos, por lo que en nuestra experiencia el tratamiento resultó ser eficaz y seguro.

6
PATRÓN DE CRECIMIENTO PERIPUBERAL EN NIÑOS CON DÉFICIT AISLADO IDIOPÁTICO DE GH

E. Vázquez Peñas, S. González de la Gándara, M.J. Hernández Bejarano, S. De Arriba Méndez, F. Fernández Pastor, E. Álvarez Aparicio, J. Prieto Veiga y J. Cedeño Montaño
Hospital Clínico Universitario de Salamanca.

Objetivo. Analizar los aspectos que caracterizan el crecimiento en el entorno de la pubertad de los pacientes que recibieron tratamiento sustitutivo con GH. Considerar la edad a la que iniciaron el brote de crecimiento puberal, la duración de éste y su magnitud. Sacar conclusiones de carácter práctico referentes al momento en que debe suspenderse el tratamiento. Todo ello basado en la experiencia personal con pacientes de nuestra Unidad.
Material y métodos. 17 varones y 13 niñas con déficit idiopático aislado de GH. Iniciaron tratamiento en etapa escolar a las dosis convencionales de 0.17 mg/kg/semana. Fueron evaluados cada 6 mese aproximadamente. Parámetros: edad cronológica (EC), DS de talla, velocidad de crecimiento (VC), maduración ósea (EO TW2), edad de inicio puberal (G2, S2), edad de menarquia en niñas, previsión de talla adulta (PTA), talla diana (TD) y dosis de GH.
Se evaluan los parámetros en tres momentos: antes de entrar en pubertad, en estadio G2-S2 y cuando se finaliza el tratamiento porque no se esperan ya demasiados beneficios.

		Inicio tratamiento	Pubertad	Final tratamiento
Edad (años)	V	8,44 (4,2 a 10,2)	11,9 (10,2 a 13)	16,6 (15 a 17,2)
	M	8,90 (8,3 a 10,6)	11,5 (11,05 a 12)	15,6 (14,8 a 16,3)
Talla (DS)	V	–2,42 (–2,21 a –3,73)	–1,12 (–0,42 a –2,58)	–0,68 (–1,01 a 0,33)
	M	–2,74 (–2,40 a –3,40)	–1,95 (–0,32 a –3,16)	–0,84 (–1,9 a 0,31)
V. crecimento (cm/año)	V	3,65 (2,7 a 4,2)	6,31 (4,9 a 8,3)	1,61 (1,1 a 3,4)
	M	2,9 (2,3 a 3,4)	7,6 (4,4 a 10,9)	2,27 (1,8 a 3,2)
E. ósea (TW2)	V	6,4 (2,9 a 9)	10,4 (8,9 a 11,6)	16,2 (14,5 a 17)
	M	7,1 (3,4 a 9,6)	10,7 (9,2 a 11,3)	15,3 (14,8 a 16)
EC/EO	V	1,31	1,13	1,02
	M	1,25	1,07	1,01
Previsión de talla final (PTA)	V	100% < T. Diana	70,5% > T. Diana	64,7% > T. Diana
	M	100% < T. Diana	61,5% > T. Diana	53,8% > T. Diana
Talla alcanzada	V			87,5% > T. Diana –2 cm
	M			84% > T. Diana –2 cm

Resultados. (Tabla).

	Etapa puberal		Brote puberal		Pubertad completa	
	Varones	Niñas	Varones	Niñas	Varones	Niñas
EC	11,45 (8,2 a 13,2)	11,2 (9,7 a 11,8)	11,9 (10,2 a 13)	11,5 (11,05 a 12)	16,6 (15 a 17,2)	15,6 (14,8 a 16,3)
DS talla	–1,4 (–0,9 a –3,0)	–2,2 (–0,7 a –2,8)	–1,1 (–0,4 a –0,6)	–1,9 (–0,3 a –3,1)	–0,7 (–1,0 a 0,3)	–0,8 (–1,9 a 0,3)
VC	5,85 (5,6 a 10,6)	6,4 (4,6 a 10,3)	6,31 (4,9 a 8,3)	7,6 (4,4 a 10,9)	1,61 (1,1 a 3,4)	2,27 (1,8 a 3,2)
EO	9 (5,6 a 12)	9,8 (7,5 a 10,3)	10,4 (8,9 a 11,6)	10,7 (9,2 a 11,3)	16,2 (14,5 a 17)	15,3 (14,8 a 16)
EC/EO	2,27	1,14	1,13	1,07	1,02	1,01
Pico VC			9,48	7,9		
Edad pico			13,3	12,1		
Años brote			4,4 (4 a 6,4)	4,2 (3,7 a 4,9)		
Cm brote			29,01 (16,3 a 35,8)	19,61 (18,2 a 27,5)		
Menarquia						12,8 (11,9 a 14)
Intervalo S2 menarquia						1,4 (1 a 2,3)
Cm post menarquia						8,1 (3,8 a 11,5)
Dosis GH mg/semana	0,17	0,17	0,23 (0,17 a 0,25)	0,22 (0,21 a 0,24)	0,24	0,24

Conclusiones. *1.* La VC al inicio de la pubertad fue mayor en las niñas que en los varones, pero en estos el pico fue mayor y más tardío. *2.* La duración del brote de crecimiento fue muy similar en ambos sexos. *3.* La EO avanzó más deprisa en las niñas, invirtiéndose la relación EC/EO respecto a la que existía en etapa prepuberal. *4.* El incremento de talla en el bote puberal fue notablemente superior en los varones. *5.* La talla final en DS para cada sexo fue muy similar, pero las niñas la lograron antes. *6.* Las niñas tuvieron la menarquia casi 2 años después de iniciar la pubertad. *7.* El incremento de talla después de la menarquia todavía fue importante. *8.* El 64,7% de los varones y el 53,8% de las niñas superaron la talla diana; otro 22,8% de los niños y el 30,2% de las niñas quedaron a menos de 2 cm por debajo de dicha referencia. *9.* La dosis de GH fue ajustada en todos los casos al llegar la pubertad.

7
GRADO DE SATISFACCIÓN Y NIVEL DE CUMPLIMIENTO DEL TRATAMIENTO CON HORMONA DE CRECIMIENTO

M.J. Hernández Bejarano, E. Vázquez Peñas S.
De Arriba Méndez, S. González de la Gándara S,
E. Álvarez Aparicio, J. Cedeño Montaño y J. Prieto Veiga
Hospital Clínico Universitario de Salamanca.

Introducción. El tratamiento con hormona de crecimiento (GH) suele ser prolongado. La administración es práctica y segura, pero la vía parenteral diaria no deja de ser incómoda y requiere motivación y constancia del paciente y entorno familiar.
Objetivos. Evaluar la motivación de paciente/padres. Considerar los aspectos más valorados en cada momento. Analizar el grado de satisfacción por los resultados.
Material. 21 adolescentes de cada sexo que recibieron GH por espacio de 7-17 años. Déficit aislado idiopático 27 (17 V, 10 M); déficit aislado secundario postraumático 2 (V); displasia hipofisaria 3 (2 V, 1 M); panhipopituitarismo por cráneofaringioma 2 (M) y síndrome de Turner (ST) 8 casos.
Metodología. Se tuvo en cuenta la actitud del paciente/padres al inicio del tratamiento. Se evaluó la motivación y el cumplimiento de la pauta por ambas partes en diferentes momentos. Se cuantificó el grado de satisfacción al finalizar.

Resultados. *1. Etapa prepuberal:* Actitud pasiva 35 de los pacientes (83,33%). A 33 de los padres (78,57%) les inquietó la talla baja actual, incluso en los casos de deficiencia múltiple o ST. Sólo 9 padres (los 8 ST y 1 craneofaringioma) tuvieron mayor preocupación por el futuro. *2. Inicio puberal:* A 17 de los varones (80,95%) les importó sobre todo la talla actual; sólo 4 (19,04%) valoraron más su maduración. Con las niñas sucedió lo contrario: 14 (66,66%) dieron prioridad a la aparición o deseo de telarquia y 7 (33,33%) al incremento de talla. Al 100% de los padres les interesó más la talla final prevista que el incremento actual y dejaron en segundo término el aspacto madurativo. *3.* Brote puberal: 16 varones (76,19%) valoraron mucho el incremento de la velocidad de crecimiento y 5 (23,8%) la progresión de la pubertad. Con las niñas sucedió lo contrario y mientra 6 (28,5%) se interesó por la talla final prevista, 15 (71,42%) dieron más valor al desarrollo sexual que alcanzarían. El entorno parenteral valoró más el crecimiento que el aspecto madurativo. *4.* Adolescencia: 16 varones (76,19%) y 14 niñas (66,66%) se interesaron por su estado puberal, en tanto que a 5 varones (23,8%) y a 7 niñas (33,33%) lo que más les importó fue la talla conseguida. Sólo 4 de los varones (19,04%) y 8 de las niñas (38,09%) vieron con agrado la finalización del tratamiento. El 54,76% del conjunto de padres manifestó también su agrado, paro mostraron intereses diferentes: los de los varones valoraron sobre todo la talla alcanzada; los de las niñas el estadío puberal.
Conclusiones. *1.* La actitud del niño pequeño fue pasiva y empezó a motivarse cuando se acercaba la pubertad. *2.* Las niñas se interesaron antes que los varones por la maduración sexual, pero este interés se igualó en la adolescencia. *3.* Los varones valoraron el presente más que las niñas, que mostraron más inquietud por su futuro. *4.* Los varones parecieron más motivados por su constante deseo de ver incrementada la talla. *5.* El grado de satisfacción también fue mayor entre los varones, en parte debido a las connotaciones del ST en el grupo de las niñas. *6.* Los padres se interesaron más por el crecimiento de sus hijos que por la maduración, excepto en los casos de ST cuando llegaron a edad puberal. *7.* El cumplimiento fue bueno en el 95.23% de los casos.

8
TALLA DE LOS ESPAÑOLES EN EL PASO DE SIGLO XX A XXI

M. Marco Hernández, M.J. Méndez Fernández y R. Marco Méndez
Hospital Central de la Defensa. Madrid.

Objetivo. Estudiar la evolución secular de la talla en España en la segunda mitad del siglo XX y conocer la talla al inicio del siglo XXI.

Material. 12.480.248 mozos llamados a filas en el período 1956-2000.

Métodos. Recopiladas las estadísticas de los reemplazos anuales desde los años 1995 a 2.000, se han agrupado en lustros, se han calculado la media y la desviación estándar por provincia y lustro. Se han calculado la media, desviación estandar y P3, P50 y P97 de la talla en cada lustro para el total nacional de cada lustro. Se ha comparado la talla de las diferentes Comunidades Autónomas, contrastando en cada lustro la de más talla con la de menos.

TABLA 1. **Evolución secular de la talla, total nacional**

Período	Talla media	SD	Número
56-59	165,3	7,6	917.396
60-64	166,4	7,5	897.900
65-69	167,3	7,6	1.072.076
70-74	167,8	7,2	1.442.575
75-79	170,5	7,6	1.681.825
80-84	172,1	7,6	1.746.285
85-89	174,3	8,2	1.810.930
90-94	174,5	7,07	1.453.836
95-2000	174,91	7,01	1.457.425
			12.480.248

Resultados. Las tallas medias han experimentado una ganancia de 9,61 cm en el total nacional desde 1956 a 2000, (tabla 1). En el lustro 1956-59, Extremadura era la más baja (164 cm) y el País Vasco (168,7 cm) la más alta. En el lustro 95-2000 las más alta es Aragón (175,41 cm) y la más baja sigue siendo Extremadura (174,15 cm). La diferencia entre la más alta y la más baja se ha reducido de 4,5 cm a 1,26 cm (tabla 2).

El incremento de la talla continúa y ha pasado de 1,1 cm en el lustro60-64 a 0,41 en el lustro 95-2000, con un máximo en el 75-79 de 2,7 cm (tabla 3).

Conclusiones. *1.* La talla ha experimentado un crecimiento secular en el período estudiado de 9,61 cm. *2.* Los incrementos de las tallas medias fueron mayores en los lustros 75-79 y 85-89: 2,7 cm y 2,2 cm respectivamente. *3.* Las tallas medias continúan aumentando, pero a un ritmo más lento, en el lustro 95-2000 la talla media aumentó 0,41 cm. *4.* El incremento medio por década ha sido de 2,13 cm. *5.* Las Comunidades más altas son Aragón, talla media de 175,41 cm, y Navarra, talla media de 175,4 cm. La más baja Extremadura con una talla media de 174,15 cm.

9
ESTUDIO DEL CRECIMIENTO EN PACIENTES CON ARTRITIS CRÓNICA JUVENIL (ACJ) Y SU RELACIÓN CON EL EJE DISTAL DE LA HORMONA DE CRECIMIENTO (GH) Y CON LA MASA ÓSEA

M.T. Muñoz, A. Lechuga, D. Driul, M.A. Donoso, V. Barrios, J.C. López-Robledillo, J. Pozo y J. Argente
Sección de Endocrinología. Hospital Niño Jesús. Madrid.

Introducción. La ACJ es una patología crónica que, cuando se manifiesta en la edad pediátrica, puede determinar

TABLA 2. **Talla media en las diversas Comunidades Autónomas**

	56-59	60-64	65-69	70-74	75-79	80-84	85-89	90-94	95-2000
Andalucía	164,2	165,6	166,4	168,4	171,1	171,2	173,2	173,68	174,58
Aragón	166,1	167,1	167,9	168,4	171,1	172,8	174,7	175,36	175,41
Asturias	165,9	167,5	168,5	168,4	171	171,7	174,5	174,52	174,52
Baleares	167,1	168,4	169,3	168,9	171,6	172,9	174,1	174,52	174,52
Canarias	167,3	168,1	169,1	169,3	171,4	172,7	175,7	174,92	175,13
Cantabria	166,8	168,4	169	168,7	171,4	172,6	175,2	174,58	174,58
Cataluña	168,6	168,8	169,8	169,7	171,8	173,1	175,2	174,56	175,14
Castilla La Mancha	164,2	165,2	165,9	166,7	169,4	171,1	173,6	174,22	174,8
Castilla León	164,3	165,4	166,3	167,2	170,1	171,5	174,1	174,65	174,92
Extremadura	164	165,4	166,3	166,9	169,6	171,2	173,4	173,78	174,15
Galicia	164,2	164,8	165,9	166,5	169,1	170,6	173	173,82	174,55
Madrid	166,8	168,3	169,1	169,9	172	173,7	175,5	175,36	175,36
Murcia	164,4	165,9	166,9	167,1	170,4	171,8	174,7	174,43	174,43
Navarra	166,8	167,7	167,8	168,8	171,4	172,9	175,4	175,4	175,4
País Vasco	168,7	169,3	170,5	169,9	172,5	173,5	174,9	175,46	175,36
La Rioja	165,3	165,9	167,2	167,9	170,2	171,9	174,4	175,13	175,13
Valencia	166,3	166,8	167,4	168,1	171	172,3	174,5	174,72	174,98
CM-cm	4,5	4,1	4,6	3,4	3,4	3,1	2,7	1,78	1,26

TABLA 3.

Período 56-59	60-64	65-69	70-74	75-79	80-84	85-89	90-94	95-89
Incremento de la talla (cm)	1,1	0,9	0,4	2,7	1,6	2,2	0,2	0,41

alteraciones en el crecimiento, en el desarrollo puberal y en el proceso de adquisición de la masa ósea, especialmente cuando la administración de corticoesteroides se hace imprescindible para el control de sus manifestaciones clínicas.

Objetivos. *1.* Investigar los parámetros antropométricos y de maduración ósea en estos pacientes en un seguimiento longitudinal de dos años. *2.* Analizar las posibles alteraciones del eje distal de la GH. *3.* Cuantificar el contenido mineral óseo en los diferentes momentos del estudio.

Pacientes y métodos. Se estudiaron 20 pacientes con ACJ (9 varones y 11 mujeres), con una edad media de 8,8 ± 4,0 años (3-15 años). Doce se encontraban en estadio I de Tanner, 3 en estadio II y 5 en estadio III-IV. Los pacientes fueron divididos en dos grupos, atendiendo a la administración (n = 7) o no (n = 13) de corticoesteroides (prednisona, dosis superiores a 0,2 mg/kg/día). Inicialmente (n = 20), al año (n = 16) y a los dos años (n = 5) de seguimiento se les realizó una valoración antropométrica, incluyendo: talla, índice de masa corporal (IMC), velocidad de crecimiento (VC), y edad ósea (método de Greulich-Pyle). Así mismo, en ambos momentos del estudio, se determinaron los niveles séricos de IGF-I, IGF-I libre (F-IGF-I), IGFBP-2, IGFBP-3, ALS y léptina, expresados en DE para la edad y sexo. En 16 pacientes al inicio y al año de estudio, y en cinco pacientes a los dos años de seguimiento se determinó la densidad mineral ósea (DMO) en L1-L4 por DEXA (expresada en DE para la edad ósea).

Resultados. No se observaron diferencias significativas (ANOVA) entre los parámetros antropométricos, los del eje de la GH o de leptina, en función del sexo o del tratamiento o no con corticoesteroides; por lo que todos los pacientes fueron analizados en grupo. La talla y el IMC en los tres momentos del estudio fueron similares a la media de la población; por el contrario, la VC al año y dos años del estudio se encontró significativamente disminuída. Un patrón similar en el eje distal de la GH se observó en los tres momentos del estudio, con niveles séricos disminuídos, respecto a la media de la población, de IGF-I e IGFBP-3 y elevados de IGF-I libre (F-IGF-I), IGFBP-1, IGFBP-2 y ALS. Los niveles de leptina en los tres momentos del estudio fueron similares a los controles. La DMO en L1-L4 fue normal al inicio del estudio disminuyó progresivamente a lo largo del seguimiento (tabla 1).

Conclusiones. *1.* Los pacientes con ACJ presentan un cierto grado de resistencia a la acción de la GH, probablemente responsable de la disminución de la velocidad de crecimiento. *2.* En la disminución progresiva de la masa ósea podrían estar implicados factores heterogéneos (actividad de la enfermedad, fármacos e inmovilización).

**Este trabajo ha sido financiado gracias al Premio de Investigación Novo Nordisk de la SEEP, año 2001.*

10
NEOFORMACIÓN VASCULAR COROIDEA EN EL CURSO DEL TRATAMIENTO CON GH

J. Ferragut, P. Mulet, S. Redondo, M. Caimari y A. Más

Servicios de Pediatría, Oftalmología y Radiología. Hospital Universitario Son Dureta. Palma de Mallorca.

Introducción. Las complicaciones oculares del tratamiento con hormona de crecimiento (GH) son infrecuentes, aunque pueden ser graves. Se ha descrito una retinopatía similar a la diabética, con la que parece guardar similitud patogénica, atribuída al aumento de GH que se observa en la diabetes mellitus. Presentamos un caso de neoformación vascular coroidea en una niña de 12 años con déficit de GH al poco tiempo de iniciar el tratamiento sustitutivo.

Caso clínico. Niña de 12 años y 3 meses de edad que consulta en septiembre de 2001 por retraso de crecimiento, con desviación progresiva del percentil 3 a partir de los seis años. Embarazo normal. Parto con fórceps, con presa malar derecha. Apgar: 5-8, precisando reanimación superficial. Peso al nacer: 3.350 g. Longitud: 49,5 cm. Período neonatal sin complicaciones posteriores, alta a las 72 horas. Antecedente de estrabismo en ambos ojos, intervenida tres veces entre 5 y 7 años. Seguía controles oftalmológicos periódicos, con fondo de ojo normal. Peso: 28.200 g. (–2,2 SDS). Talla: 129,5 cm (–3,7 SDS). Exploración sin estigmas dismórficos y aspecto compatible con déficit de GH. Prepuberal: S1.P1. Edad ósea: 9 años y 6 meses. Cariotipo: 46,XX. Test de propanolol + ejercicio: pico máximo de GH: 6,8 ng/ml. Test de reserva hipofisaria: GH tras hipoglucemia insulínica (nadir de glucemia: 31 mg/dl) pico máximo de GH: 1,3 ng/ml; pico de cortisol: 22,5 μg/dL; tras LHRH: FSH 9,0 mIU/mL, LH 3,5 mIU/mL; TSH tras TRH: 1,7 μUI/mL. PRL: 13,8 ng/mL. ACTH: 10,3 pg/mL. FT_4: 1,09 ng/dL. IGF-I: 86 ng/ml. Resonancia magnética cerebral: hipófisis de pequeño tamaño. Se establece el diagnóstico de hipopituitarismo, con déficit de GH y posible déficit de TSH. Se inicia tratamiento con GH el 18/1/02. La respuesta al tratamiento ha sido excelente; en 11 meses ha crecido 8,8 cm. En revisión oftalmológica programada, el 4/12/02, se detecta un desprendimiento de retina OI, visualizándose una neoformación vascular coroidea causante del desprendimiento. Seis meses antes el fondo de ojo había sido normal. Ante la posibilidad de que este hallazgo guarde relación con el tratamiento con GH se suspende dicho tratamiento. El 29/1/03 se interviene, mediante vitrectomía, con exéresis de la membrana de la neoformación vascular. La evolución postoperatoria ha sido favorable.

Discusión. Se ha demostrado que la IGF-I ejerce un papel decisivo en la vascularización de la retina humana. Pacientes con defectos del eje GH/IGF-I (anomalías del receptor de GH, y deleción del gen de IGF-I) presentan una vascularizа-

TABLA 1.

DE	Talla	V. Crec.	IGF-I	F-IGF-I	IGFBP1	IGFBP2	IGFBP-3	ALS	DMO-L1-L4
Inicio	–0,2 ± 1,1		–1,0 ± 0,6***	1,5 ± 1,4***	0,4 ± 0,8*	0,9 ± 1,6*	–0,3 ± 0,7*	0,5 ± 1,0*	0,78 ± 0,1
12 m	–0,4 ± 1,1	–1,0 ± 1,7*	–0,8 ± 0,5***	1,0 ± 1,0**	0,6 ± 1,2	1,1 ± 1,0**	–0,3 ± 0,5	0,8 ± 0,6**	–0,55 ± 1**
24 m	–0,8 ± 0,6*	–1,0 ± 1,5*	–0,7 ± 0,8**	2,4 ± 0,7**	0,8 ± 1,4	0,6 ± 1,6	–0,1 ± 0,7	0,8 ± 1,1	–0,8 ± 1,1***

ción retiniana disminuida. Ello se atribuye a la ausencia del papel activador de la IGF-I sobre factores locales como el vascular endotelial growth factor (VEFG). Aunque los vasos coroideos son de origen distinto a los de la retina, cabe pensar que la IGF-I producida por el tratamiento con GH podría haber activado por mecanismo similar la angiogénesis de los vasos coroideos de esta paciente, y de este modo haber causado la neoformación vascular. Creemos que se trata de la primera descripción de esta complicación en el curso del tratamiento con GH.

11
ESTUDIO CLÍNICO Y MOLECULAR DE UN CASO FAMILIAR DE DISPLASIA MESOMÉLICA DE LANGER

M. Caimari, J. Ferragut, L. Torres, D. Heine y J. Rosell

Unidad de Endocrinología Pediátrica. Servicio de Pediatría. Sección de Genética. Hospital Son Dureta. Palma de Mallorca.

Introducción. Presentamos un caso de displasia mesomélica de Langer, debido a una mutación puntual del gen SHOX, heredada de forma homocigota. El diagnóstico se llevó a cabo mediante ecografía prenatal, al ser su madre afecta de dicha forma de displasia, que se transmite con carácter autosómico recesivo.

Caso clínico. Recién nacido de talla baja severa, con acortamiento e incurvación de extremidades, tanto superiores como inferiores. Primera gestación de 37 semanas, controlada, con antecedentes de displasia mesomélica de Langer en la madre, de etnia gitana; la ecografía prenatal a las 20 semanas confirmó el mismo diagnóstico en el feto. Parto por cesárea electiva. RN: Peso: 2.700 g. Longitud: 39,2 cm. PC: 33 cm. Apgar 4-8. Cráneo normoconfigurado. Ligera micrognatia. Tórax normal. No soplos cardíacos. No visceromegalias. Genitales femeninos normales. Acortamiento marcado de extremidades, de predominio mesomélico, con incurvación en valgo (externa y dorsalmente) de ambos antebrazos (cúbito y radio) y miembros inferiores, sobre todo a expensas de tibias. El estudio radiológico mostró los hallazgos típicos de nanismo mesomélico de Langer.

Antecedentes familiares: padre de 44 años, HIV positivo, hermano de la abuela materna. Madre de 27 años, aparte de la displasia ósea afecta de glaucoma congénito bilateral, intervenido al mes de edad. Tres tíos maternos con glaucoma congénito. Una prima de la madre: megalocórnea.

Estudio molecular: se ha efectuado a la abuela materna y a nuestro caso, observándose la mutación A599C en el exón 4 que produce un cambio de alanina a prolina en posición 170.

El examen oftalmológico de la niña, bajo sedación con Midazolam, no demostró alteraciones valorables en el período neonatal ni a los 7 meses. La presión intraocular era de 14 mm Hg (OD) y 16 mm Hg (OI).

Discusión. La displasia mesomélica de Langer fue descrita en 1967 como enanismo mesomélico. Es muy infrecuente. La displasia mesomélica de Langer es la forma homocigotade la discondroteosis deLer Weil, siendo el caso presentado una de las primeras familias en las que se confirma este hecho a nivel molecular.

12
MUTACIÓN EN HETEROCIGOSIS (Thr-24Ala) EN EL PÉPTIDO SEÑAL DEL GEN GH1 EN DOS NIÑOS CON TALLA BAJA

N. Díaz-Torrado[a], C.J. del Valle[a], J.P. López-Siguero[a], L.F. López-Canti[a], J.L. Lechuga[a], M.J. Martínez Aedo[a], R. Espigares[a], R. Espino[a], J.A. Bermúdez[a], R. Cañete[a], E. Caro, A.L. Gómez-Gila, M. García-Guerrero y A. Ulied[b]

[a]Unidades de Endocrinología Pediátrica Hospitales SAS.
[b]Departamento Médico Pharmacia.

Los niños con talla baja sin causa etiológica conocida representan un importante grupo de sujetos que solicitan atención médica por su deficiente crecimiento. En la última década, en un pequeño porcentaje de ellos, se han identificado anomalías genéticas que pueden ser la causa de su talla baja.

Se ha estudiado el gen GH1 en dos sujetos afectos de talla baja familiar (TBF) y talla baja idiopática (TBI), cuyos fenotipos clínicos y bioquímicos aparecen en la tabla.

	Paciente 1	Paciente 2
Fenotipo clínico		
Sexo	Varón	Varón
E.C. (años)	5,7	10,0
E.O.TW$_2$RUS (años)	3,6	7,9
Talla (SDS)	–3,41	–2,33
V. de C. (SDS)	–1,37	–3,29
T. padre (SDS):	–0,26	–0,78
T. madre (SDS)	1,22	–3,28
T. diana (SDS):	0,46	–1,83
Fenotipo bioquímico		
Pico de GH (ng/ml):	23,6	13,8
IGF-I (SDS):	–0,13	–0,25
IGFBP-3 (SDS):	2,30	1,64

Método. El ADN genómico de los pacientes se extrajo de leucocitos de sangre periférica mediante procedimiento estándar y, tras ampliación por técnica de PCR del segmento específico del gen GH1 (3,2 kb), se procedió a su clonación en pGEM-T (Promega, Madison, WI, USA), seguido de la secuenciación. La mutación detectada fue confirmada mediante secuenciación directa de 12 clones obtenidos de material independiente amplificado por PCR y analizado con un secuenciador de DNA ABI 3100.

Resultado. En los dos pacientes se encontró una mutación en heterocigosis consistente en un cambio A → G en el exón 1 afectando al codón 24 del péptido señal y que convierte el aminoácido Treonina (ACA) en Alanina (GCA).

Conclusión. Comunicamos una mutación *missense* en el péptido señal del gen GH1, en dos pacientes que no cumplen criterios bioquímicos de déficit de GH, diagnosticados de TBF y TBI, que ya ha sido descrita en pacientes deficitarios de GH. Si bien no se han realizado estudios para demostrar que afecte a la función o expresión de la GH, no se puede descartar que se trate de un polimorfismo.

Este trabajo se ha realizado con una beca Pharmacia.

13
DÉFICIT EN LA SECRECIÓN DE GH EN RELACIÓN CON POLIMORFISMO DEL INTRÓN 4 EN EL GEN GH1

C. Campos[a], R. Fernández[a], T. Martín[a], A. Gentil[a], C. Quinteiro[b] y E. Herrera[a]

[a]Servicio de Endocrinología y Nutrición del H. U. V. Macarena. Sevilla. [b]Unidad de Medicina Molecular. Hospital de Conxo. Santiago de Compostela.

En los últimos años se han venido descubriendo diferentes alteraciones genéticas dentro de la deficiencia aislada de GH en relación con el gen GH1, del factor de transcripción Pit-1 y del gen PROP-1 en los déficits de varias hormonas hipofisarias.

Describimos el caso de dos hermanos con baja talla y déficit secretor de hormona de crecimiento, así como hipoplasia de la glándula hipofisaria en los que se halló polimorfismo del intrón 4 del gen GH-1.

Estudiamos a un paciente de 8 años, con crecimieto lento desde la primera infancia. Se objetiva velocidad de crecimiento baja, talla < P1 y retraso de edad ósea de aproximadamente 3 años. Analíticamente hay una respuesta insuficiente de GH al test de clonidina y de hipoglucemia insulínica. En la RNM de silla turca aparece hipoplasia hipofisaria leve.

Su hermano de 13 años presenta clínica similar, también se objetiva el déficit de GH y la imagen de hipoplasia de la glándula hipófisis. Ambos responden favorablemente al tratamiento con GH.

En el estudio de la secuencia del gen GH1 se encuentran los siguientes polimorfismos: –4 en homocigosis, no asociado con ninguna anormalidad, y polimorfismo del intrón 4, en homocigosis en el caso de un paciente y en heterocigosis en el caso de otro, que se ha asociado con una menor secrección de GH.

14
FENOTIPO ACONDROPLASIA CON MUTACIÓN DE HIPOCONDROPLASIA EN 2 PACIENTES. IMPORTANCIA DEL DIAGNÓSTICO MOLECULAR EN LAS OSTEOCONDRODISPLASIAS

P. Lapunzina, I. Arroyo Carrera, I. González Casado, J.M. Sánchez Romero y R.Gracia Bouthelier

Hospital Universitario La Paz. Madrid. Hospital San Pedro Alcántara. Cáceres.

Las ostocondrodisplasias son un grupo heterogéneo de patologías de causa genética que comprometen principalmente las estructuras óseas y articulares de los huesos largos y planos. Hasta hace unos pocos años, el diagnóstico de acondroplasia era meramente clínico, diagnóstico que usualmente no ofrece dificultades para el pediatra experimentado. Desde el descubrimiento del gen que afecta esta patología (FGFR3), es posible su estudio molecular, pudiéndose confirmar el diagnóstico en el 100% de las oportunidades.

Presentamos dos pacientes que habían sido diagnosticados clínicamente de acondroplasia, cuyo estudio molecular reveló que estaban afectos de la mutación clásica de hipocondroplasia.

Paciente 1. GRR. Niño de 10 meses de edad en el momento de la consulta inicial. Nació de parto por cesárea por presentación de nalgas. Peso de nacimiento de 3.770 gramos, talla 49 cm, PC: 39 cm. No requiere reanimación en el período neonatal. Hacen diagnóstico de Acondroplasia en el lugar de nacimiento. Padres sanos, no consanguíneos. Madre 36 años, Padre 39 años. Ambos con talla alta-normal. Desarrollo psicomotor algo lento en los primeros 8 meses de vida, requiriendo rehabilitación psicomotora.

Al exámen físico a los 10 meses presenta peso 8.700 g (p25-50), talla 66,5 cm (–3,8 SD), PC 52 cm (> p 97). Macrocefalia, Raiz nasal hundida, puente nasal ancho con nariz corta, filtrum algo largo, extremidades cortas. Dedos de manos y pies cortos y toscos, con manos en pseudotridente. Cifosis lumbar marcada. Rx de esqueleto: compatible con el diagnóstico de acondroplasia. Estudio molecular para acondroplasia: negativo. Estudio molecular para hipocondroplasia: mutación N540K.

Paciente 2. SMR. Niña de 14 meses en el momento de la consulta inicial en nuestro Servicio. Nació de parto normal a las 34 semanas por amniorrexis. En las ecografías prenatales notaron polihidramnios, miembros cortos y macrocefalia. Peso de nacimiento de 2.700 gramos (75-90), talla 45 cm (25), PC: 35 cm (> 90). Requiere reanimación superficial en el período neonatal. Sugieren diagnóstico de acondroplasia probable en el lugar de nacimiento. Padres sanos, no consanguíneos. Madre 37 años, Padre 37 años. Ambos con talla normal-media. Desarrollo psicomotor normal en su primer año de vida.

Al exámen físico a los 14 meses presenta peso 9.200 g (p25-50), talla 68 cm (–3,3 SD), PC 50,5 cm (p 97). Macrocefalia, raíz nasal hundida, puente nasal ancho con nariz corta, extremidades cortas. Dedos de manos y pies cortos y toscos, con manos en tridente. Hiperlordosis lumbar marcada. Rx de esqueleto: compatible con el diagnóstico de acondroplasia. Estudio molecular para acondroplasia: negativo. Estudio molecular para hipocondroplasia: mutación N540K.

Hemos estudiado hasta la actualidad casi un centenar de pacientes con mutaciones específicas de acondroplasia e hipocondroplasia, coincidiendo en general el fenotipo con el genotipo. Sin embargo, en estos dos pacientes las características clínicas y radiológicas sugerían acondroplasia y el estudio molecular demostró hipocondroplasia. Consideramos que todos los pacientes con diagnóstico de acondroplasia o hipocondroplasia deben ser estudiados molecularmente. La importancia de un diagnóstico clínico y su confirmación molecular radica en un correcto consejo genético para el paciente y su familia así también como un asesoramiento sobre la evolución de talla y el desarrollo general del mismo.

15
GIGANTISMO EN JOVEN DE 14 AÑOS POR MACROADENOMA HIPOFISARIO

M. Oyarzabal, M. Chueca, A. Sola, S. Berrade, T. Hernandez y M. Aizpun

Hospital Virgen del Camino. Pamplona.

Introducción. El gigantismo es un trastorno muy raro en la edad pediátrica, en tanto que la acromegalia tiene una incidencia muy superior en la edad adulta. La patología orgánica con hiperproducción de GH se expresaría antes del cierre epifisario como gigantismo.

Caso clínico. Joven de 14 años de edad que consulta por talla alta desde siempre y estirón puberal reciente. No refiere sintomatología acompañante. Antecedentes familiares de talla alta en ambas ramas, talla genética 184 cm. Exploración física: Peso 94 kg (+3,7 SDS) Talla 1,97 (+4,15 SDS) TA 130/75. No

rasgos acromegálicos. E. de Tanner 5. Edad ósea de 14 6/12 y pronóstico de talla de 2,08 cm. A los 9 meses se encuentra asintomático, a excepcion de frecuentes dolores en rodilla. Peso 103,6 kg (+4,49 SDS) Talla 2,04 (+4,86 SDS) TA 140/70. Edad ósea 15 6/12 y pronóstico de talla = 2,09 mt. Estudio hormonal: GH basal 22,6 ug/l; IGF-1 = 1252ug/l. Test de SOG con niveles mantenidos de GH. Resto de función hipofisaria normal. MRI: masa de 1,8 cm de diametro máximo, hipointensa en la región selar, compatible con macroadenoma hipofisario de 1,5 cm. No se aprecian signos compresivos ni efecto masa. *Juicio clínico:* gigantismo; macroadenoma hipofisario secretor de GH.

Se procede a la resección del tumor por vía transesfenoidal. Anatomia-patológica: células tumorales positivas para enolasa de forma difusa e intensa asi como para GH. Negativo para LH, FSH, ACTH, TSH, prolactina y subunidad alpha. Tras el Tto quirúrgico disminuye la produción de HGH e IGF-1. Test de SOG con resultado de GH basal de 12,4 uG/L que desciende a 0,83ug/L. ACTH = 20,4 ng/L, cortisol = 15 ug/dl. IGF-1 799ug/L, FSH = 5,2 UI/L, LH = 3 UI/L. La evolución ha sido satisfactoria.

Comentario. La talla alta, sobre todo con componente de talla alta familiar, no es habitualmente motivo de estudio endocrinologíco.

La existencia de patología, como la de este caso, es muy rara en la edad infantil; quizás la mayor incidencia de acromegalia en la edad juvenil refleje un diagnóstico tardío de esta entidad en la que debemos pensar ante un hipercrecimiento.

16
DÉFICIT DE YODO DURANTE LA GESTACIÓN Y FUNCIÓN TIROIDEA AL NACIMIENTO

I. Riaño Galán[a], P. Sánchez Martínez[a], M.F. Rivas Crespo[b], A. Enguix Armada[a]

[a]Hospital Carmen y Severo Ochoa y [b]Universitario Central de Asturias.

Introducción. Es conocida la trascendencia que tiene una correcta función tiroidea materna en el desarrollo general del feto y concretamente de su sistema nervioso central durante los primeros trimestres de la gestación.

Objetivos. *1.* Detectar la proporción de gestantes con déficit de yodo y por tanto con riesgo de padecer hipotiroidismo. *2.* Conocer la prevalencia de hipertirotropinemia neonatal en sus hijos. *3.* Establecer la correlación existente entre TSH neonatal y la excreción urinaria de yodo de sus madres en el primer trimestre de gestación.

Métodos. Estudio observacional de 100 gestantes consecutivas procedentes de nuestra área sanitaria y de sus neonatos. Se realizó determinación de yoduria en micción aislada, TSH y T4libre a las madres en la 12.ª semana de gestación. A los neonatos, TSH a partir del tercer día de vida en papel de filtro.

Resultados. El 50 % de las madres tenían una excreción de yodo en orina por debajo de 200 mcg/gr de creatinina en el primer trimestre de embarazo, y el 63,5 % inferior a 220 mcg/gr creatinina. La yoduria fue inferior a 100 mcg/gr de creatinina en 13 madres. La tiroxinemia libre fue inferior a 0,9 ng/ml en 4 madres. Los 98 neonatos que nacieron a término en nuestro hospital tuvieron un peso medio al nacer fue de 3204 gramos. El 23,9 % de los neonatos estudiados presentaban TSH mayor de 5 mU/L, siendo la cifra máxima de 10,0 mU/L. La TSH de los neonatos de madres con yoduria inferior a 200 mcg/gr creatinina fue de 4,4 ± 2,1 mU/L frente a 3,6 ± 1,9 mU/L de aquellos procedentes de madres con yoduria suficiente ($p > 0,05$). El 67 % de neonatos con hipertirotropinemia, sus madres tenían yoduria insuficiente. El 83 % de las madres con excreción de yodo superior a 200 mcg/gr de creatinina tuvieron hijos con TSH inferior a 5 mU/L. No hemos encontrado correlación significativa entre TSH del neonato y excreción urinaria materna de yodo en el primer trimestre de gestación ($R^2 = 0,07$, $p > 0,05$).

Conclusiones. *1.* Un alto porcentaje de gestantes tienen excreción urinaria de yodo por debajo de los valores recomendados por la OMS en un período critico para el desarrollo del sistema nervioso central del feto. *2.* La prevalencia de hipertirotropinemia neonatal indica la persistencia de deficiencia moderada de yodo en nuestra área. Sería recomendable la puesta en marcha de un plan de profilaxis con yodo de las madres gestantes.

17
CONCORDANCIA ENTRE OBSERVADORES EN LA DETECCIÓN DE BOCIO EN POBLACIÓN ESCOLAR

B. Peris Roig[a], A. Merchante Alfaro[a], N. Atienzar Herráez[a], J.M. Tenías Burillo[a], F. Calvo Rigual[a] y M.J. López García[b]

[a]Hospital Lluís Alcanyís Xàtiva. Valencia. [b]Hospital Clínico Universitario de Valencia.

Introducción. Para estimar la prevalencia de bocio en una población, la OMS (2001) recomienda la exploración manual del tiroides mediante la palpación y la inspección, por lo que es una maniobra sujeta a variaciones en relación al explorador y conlleva la necesidad de revalidación de los resultados. El objetivo de este estudio es estimar la concordancia entre observadores en la detección de bocio en la población escolar de un área de salud.

Material y métodos. Durante un período de 5 meses (de febrero a junio de 2002) se valoró la presencia de bocio en una muestra representativa de 845 escolares (de 6 a 14 años) de 18 colegios del Área de Salud n.º 13 de la Comunidad Valencia. La exploración fue realizada de forma enmascarada por dos observadores (siempre los mismos). El tamaño de la glándula se estableció en seis grados (clasificación de la PAHO modificada por Querido: OA, OB, I, II, III y IV) en relación a la falange terminal del primer dedo de la mano. Se consideró que existía bocio a partir del grado OB inclusive.

La concordancia se valoró de acuerdo a variables como edad, sexo, índice de masa corporal y secuencia temporal en la que se realizaron las exploraciones. Se utilizó el índice kappa ponderado como medida de concordancia.

Resultados. La edad media de la población estudiada fue de 9,4 (IC 95 % 9,2-9,5), distribuidos por edades de 6-7 años (204), 8-9 años (243), 10-11 años (258), 12-14 años (140), con 435 niños y 410 niñas. La media del IMC fue de 19,3 con una DE = 3,7. La prevalencia global de bocio fue del 39,5 % según el observador 1 y de un 35,1 % para el observador 2. La concordancia entre observadores fue alta, con un índice kappa de 0,83 (IC 95 % 0,78-0,88). La concordancia fue similar en relación el sexo, la masa corporal y el día de exploración. La concordancia fue menor en los niños de menos edad, de 6 a 7 años (kappa 0,80; IC 95 % 0,69-0,91) que en los mayores, de 12 a 14 años (kappa 0,85; IC 95 % 0,72-0,97).

Conclusiones. Se ha conseguido una muy buena concordancia en la valoración clínica de bocio en población escolar valenciana (índice kappa de 0,83). A pesar de la alta concordancia obtenida, la prevalencia estimada de bocio varía ligeramente en relación al observador. La única variable que influye en la concordancia exploratoria es la edad y especialmente ello se hace evidente en los niños más pequeños.

18
TIROIDITIS AUTOINMUNE CRÓNICA. ESTUDIO DE 61 CASOS

R. Nosàs, A. Mondéjar, R. Corripio y C. Durán
Hospital de Sabadell. Corporació Parc Taulí.

La tiroiditis autoinmune es la causa más frecuente de hipotiroidismo adquirido en pediatría. En su diagnóstico debemos considerar dos aspectos: El estado lesional de la glándula y el estado metabólico del paciente. El primero lo haremos por el aumento de tamaño del tiroides junto con la presencia de anticuerpos antitiroideos y el segundo mediante la determinación de T4 y TSH. La ecografía convencional y la ecografía Doppler nos pueden ayudar en la valoración anatómica. Se puede asociar a otras patologías autoinmunes y la evolución funcional es poco conocida.

Objetivos. El estudio retrospectivo de 61 pacientes en edad pediátrica afectos de Tiroiditis autoimmune Crónica, para valorar: *1.* La forma de presentación clínica. *2.* La asociación con otras enfermedades. *3.* El estado de la función tiroidea al diagnóstico así como su evolución. *4.* Valorar la utilidad de la ecografía y de la ecografía Doppler color en el diagnóstico de la enfermedad.

Pacientes y métodos. A todos los 61 pacientes se determinó (tanto en el diagnóstico como durante su evolución): T4 libre, TSH, Anticuerpos antitiroideos (anti-Tiroperoxidasa "TPO" y anti-Tiroglobulina "TG") y también a todos ellos se les practicó Ecografía convencional. En 26 de estos pacientes se practicó una Ecografía Doppler Color.

Resultados. El 88% de los pacientes eran del sexo femenino frente al 22% del masculino. El 15% presentaban antecedentes familiares de enfermedades tiroideas. Las patologías asociadas fueron: Asma (14%), Diabetes Mellitus (5%), Vitíligo (4%), Síndrome de Turner (3%), Síndrome de Down (1,6%), Artritis crónica juvenil (1,6%). La función tiroidea al diagnóstico fue: Eutiroidismo (61%), Hipotiroidismo subclínico (26%), Hipotiroidismo (13%). La función tiroidea persistió normal en el 53,7% de los pacientes, un 42,6% evolucionó hacia la hipofunción y un 16,6% recuperaron la normofunción. Los Anticuerpos antitiroideos fueron positivos en el 66% de los pacientes, aumentando su concentración y positivizándose en todos ellos. La Ecografia al inicio mostró un aumento de tamaño de la glándula, siendo el tejido glandular: Homogéneo (57%), Heterogéneo (41%) y multinodular (2%). La Ecografía Doppler color mostró un aumento de la vascularización en el 65,3% de los pacientes. En los pacientes con tiroiditis e hipofunción tiroidea el aumento de vascularización se detectó en el 75% de los mismos.

Conclusiones. *1.* La Tiroiditis Autoinmune es más frecuente en el sexo femenino. *2.* El signo más habitual es el aumento de tamaño del Tiroides. *3.* La Ecografía es útil para valorar el tamaño de la glándula y muestra algunas alteraciones estructurales. *4.* La Ecografía Doppler color muestra alteraciones de la vascularización glandular en la mayoría de los pacientes, sobretodo si presentan hipofunción tiroidea. *5.* El uso conjunto de ambas técnicas de Ultrasonografía aumentaría su sensibilidad diagnóstica. *6.* Habitualmente la función Tiroidea al inicio se encuentra normal o en Hipotiroidismo subclínico y en menos ocasiones en Hipotiroidismo. *7.* Frecuentemente la evolución de la función tiroidea es hacia el Hipotiroidismo por lo que es necesario realizar controles periódicos de la función Tiroidea a fin de no demorar el tratamiento substitutivo.

19
SÍNDROME DE SCHMIDT

N. Pons, A. Varela, E. Carvajal, M. Calabuig y J. Tacons
Hospital General de Valencia.

Introducción. El síndrome poliglandular autoinmune (SPGA) se caracteriza por la coexistencia de diversas enfermedades autoinmunes, fundamentalmente endocrinológicas. El SPGA tipo II o síndrome de Schmidt asocia enfermedad de Addison, enfermedad tiroidea autoinmune y/o diabetes mellitus (D.M. 1). Aunque es el tipo más frecuente aparece en la edad adulta, siendo el tipo I de inicio infantil. Presentamos un caso de SPGA tipo II de inicio en la infancia.

Caso clínico. Niña de 10 años remitida por estreñimiento y dolor abdominal de 1 año de evolución. Asocia astenia, pérdida de peso e hiperpigmentación en los últimos 5 meses. Los antecedentes personales fisiológicos carecen de interés y entre los patológicos referían laringitis de repetición y control en endocrinología pediátrica por pubertad adelantada. *Antecedentes familiares:* madre intervenida de astrocitoma cerebral, D.M. tipo 2 desde los 39 años y tiroiditis desde los 43 y hermana de 17 años celíaca. En la exploración clínica destacaba discreta hipotensión, hiperpigmentación cutáneo mucosa y lentiginosis múltiples en cara y tórax.

Los datos de hemograma, bioquímica, proteinograma, inmunograma y perfil lipídico mostraban valores dentro de la normalidad. Se observó elevación leve de transaminasas, hormonas tiroideas disminuidas con TSH elevada y cortisolemia y cortisoluria reducidas. Ante la sospecha de tiroiditis y enfermedad de Addison se solicitaron exploraciones complementarias. La ecografía tiroidea era compatible con tiroiditis y la suprarrenal normal. Se instauró tratamiento con levotiroxina. Durante el período de estudio precisó ingreso por laringitis y deshidratación hiponatremica recuperándose tras administración fluidos. El eje hormonal gonadal era puberal normal, los mineral y glucocorticoides estaban reducidos con ACTH muy elevada. El estudio de autoinmunidad mostraba positividad para anticuerpos antinucleares, tiroideos y parietales siendo el resto negativos. Los anticuerpos anticélula insular son negativos, estando antisuprarrenales y resto de antipancreáticos pendientes. HLA B8, DR3. Ante los resultados se instauró tratamiento con hidrocortisona y fluorhidrocortisona con buena evolución.

Comentarios. El síndrome de Schmidt se caracteriza por asociación de Addison o evidencia serológica de adrenalitis y enfermedad tiroidea autoinmune. Si además aparece D.M. 1 se conoce como síndrome de Carpenter. Ambos constituyen SPGA tipo II. Éste se manifiesta en la 3.ª-4.ª década de la vida, a diferencia de nuestro caso, que por lo demás, sí comparte el resto de hallazgos clínicoinmunológicos característicos.

20
TIROIDES ECTÓPICO LINGUAL NORMOFUNCIONAL. DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO

C. Serrano[a], A. Rodríguez[a], P. Miliante[a], M.C. Fernández[a], A. Bittini[b], G. Aranguez[c] y M.D. Rodríguez-Arnao[a]

[a]Unidad de Metabolismo y Desarrollo, Departamento de Pediatría. [b]Servicio de Medicina Nuclear y [c]Servicio de Otorrinolaringología Pediátrica. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid.

Introducción. La localización ectópica del tejido tiroideo es la causa más frecuente de hipotiroidismo primario congénito permanente (HC). El diagnóstico se realiza mediante programas de detección precoz. Excepcionalmente la función tiroidea puede permanecer normal durante un tiempo prolongado. Presentamos el caso de una paciente con un tiroides sublingual que ha permanecido eutiroideo durante casi diez años.

Caso clínico. Niña de 9 años y 11 meses remitida por hallazgo de una masa faríngea en una exploración rutinaria. No presentaba síntomas locales de compresión. Clínicamente eutiroidea. Antecedentes personales y familiares sin interés. Los niveles de TSH en el programa de detección precoz de hipotiroidismo al nacimiento fueron normales. El desarrollo psicomotor y la escolarización eran adecuados para su edad.

Exploración: tumoración de 3 × 3 cm, de mucosa irregular en la base de la lengua. La curva ponderoestatural era normal con un peso de 47 kg (+3DS), una talla de 148 cm (+2 + 3DS) y un estadio de Tanner: A2, P3, S3.

Datos complementarios: analítica con hemograma y bioquímica normales; T4 libre: 1,4 ng/dl (normal: 0,8-2,0); TSH: 7.5 μU/ml (normal: 0,5-4,5); anticuerpos antitiroideos (TPO y antitiroglobulina): negativos; tiroglobulina: 125 ng/ml (normal: 0,1-35,0); Radiografía de tórax normal; gammagrafía (Tc-99): tiroides en posición lingual, captación homogénea del isótopo. TAC: masa de 3 × 3 cm en base de la lengua que ocupa la casi totalidad del espacio faríngeo, entre ambas amígdalas palatinas. Se indicó por el otorrinolaringólogo la extirpación quirúrgica, realizando exéresis total con faringotomía suprahioidea. Anatomía tiroidea: Folículos tiroideos normales. Tratamiento hormonal sustitutivo en el postoperatorio inmediato, con L-tiroxina sódica oral, manteniendo función tiroidea normal en los controles posteriores.

Comentarios. *1.* La causa más frecuente de hipotiroidismo primario congénito permanente es el tiroides ectópico, generalmente en posición sublingual. La detección precoz permite el diagnóstico y tratamiento urgentes en la mayoría de éstos pacientes. *2.* Excepcionalmente se han descrito tiroides ectópicos que han permanecido normofuncionantes durante un largo período de tiempo. Clínicamente son visibles en la exploración orofaríngea y pueden cursar con síntomas compresivos locales y obstrucción de la vía aérea como en el caso que presentamos. *3.* La elevación mantenida de los niveles de TSH estimula el crecimiento y proliferación del folículo tiroideo. Se han descrito carcinomas papilares de tiroides asociados a ectopias tiroideas diagnosticadas en la edad adulta. *4.* Debe realizarse extirpación quirúrgica de los tiroides ectópicos diagnosticados de forma tardía, por el riesgo de malignización y por las complicaciones locales (hemorragia, obstrucción de la vía aérea) y tratamiento hormonal sustitutivo.

21
CARCINOMA PAPILAR ASOCIADO A NÓDULO TIROIDEO HIPERFUNCIONANTE EN LA INFANCIA

A. Rodríguez-Sánchez[a], M.D. Rodríguez-Arnao[a], S. Zeballos[a], E. Molina[b], E. Niembro[c] y A. Bittini[d]

[a]Unidad de Metabolismo y Desarrollo, Servicio de Cirugía Pediátrica; [b]Departamento de Pediatría; [c]Servicio de Anatomía Patológica y [d]Servicio de Medicina Nuclear. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid.

El nódulo tiroideo hiperfuncionante es muy infrecuente en la infancia y se reporta en la literatura como caso clínico aislado. Presentamos una paciente que asociaba al nódulo hiperfuncional un carcinoma papilar tiroideo que precisó modificar la pauta terapéutica habitual.

Caso clínico. Niña de 8 años de edad, sin antecedentes personales ni familiares relacionados. Presenta un aumento de tamaño de la cara anterior del cuello apreciado en los últimos 2 meses. No refiere síntomas de disfunción tiroidea. No aceleración de la velocidad de crecimiento, no refiere pérdida de peso, no polifagia, no alteraciones del ritmo intestinal, no disociaciones térmicas. *Exploración:* destaca un nódulo de 2 cm de diámetro localizado a nivel del lóbulo tiroideo derecho, asciende a la deglución, consistencia elástica. Lóbulo izquierdo no palpable. No adenopatías significativas. Peso 26 kg (P 50). Talla 127,5 cm (P 50), coincidentes con talla diana. Estadio de Tanner: Prepuberal. TA 115/60 con 90 ppm. No signos oculares de hipertiroidismo. Resto de la exploración sin alteraciones.

Datos complementarios: hemograma, bioquímica y radiografía de tórax sin alteraciones. Función tiroidea: T4: 17,8 mcg/dL (N: 5,5-12,0); T3: 279 ng/dL (N: 80-160); TSH < 0,01 uU/mL (N: 0,2-4.5). Tiroglobulina (Tg): 345 ng/mL (N: 3-35). Anticuerpos TSI, anti-TPO y anti-Tg: Negativos. Ecografía tiroidea: Nódulo único de ecogenicidad mixta. Gammagrafía tiroidea (Tc-99): Nódulo hipercaptante derecho que suprime el resto del tiroides. Punción-aspiración con aguja fina (PAAF): Bocio nodular, adenoma coloide, no células atípicas.

Actitud terapéutica: tratamiento con antitiroideos de síntesis (metimazole), 1 mg/kg/día p.o., durante 4 semanas, normalizando función tiroidea para exéresis quirúrgica programada (lobectomía unilateral). Biopsia intraoperatoria: Carcinoma papilar con invasión vascular capsular en el seno de adenoma hiperfuncional tiroideo. Se realiza tiroidectomía total visualizando paratiroides y nervio recurrente. No adenopatías positivas. Tratamiento inmediato posterior con L-tiroxina oral a dosis supresoras de TSH con pauta habitual de rastreo con I-131 y dosis ablativas del lecho tiroideo. Evolución favorable.

Comentarios. El carácter hiperfuncionante de un nódulo tiroideo no garantiza su benignidad. El tratamiento de un nódulo tiroideo en la infancia es preferentemente quirúrgico, realizando biopsia intraoperatoria y revisión del tejido tiroideo por la posibilidad de un proceso neoplásico asociado.

22
TUMORES TIROIDEOS EN LA INFANCIA Y ADOLESCENCIA

C. Montero, J. Pozo, M.T. Muñoz, y J. Argente

Hospital Infantil Universitario Niño Jesús. Madrid.

Introducción. Los tumores tiroideos son una patología infrecuente en la edad pediátrica, especialmente por debajo de los 10 años.

Objetivo. Realizar un estudio retrospectivo de los aspectos clínicos, anatomopatológicos y terapéuticos de los tumores tiroideos recogidos en nuestro hospital en los últimos 13 años.
Métodos. Se recogieron un total de 14 pacientes con patología tumoral tiroidea. Sólo un paciente había recibido irradiación en el área de la cabeza y en el cuello en el curso de un trasplante de médula ósea. Dos pacientes tenían historia familiar de MEN2A.
Resultados. La edad media al diagnóstico de los 14 pacientes revisados, 11 niñas (79%) y 3 niños (21%), fue de 10,3 años (intervalo: 5-14 años) y 6 (43%) tenían una edad inferior a 10 años. El principal signo que condujo al diagnóstico fue la aparición de bocio con o sin nodularidad tiroidea (n = 10; 71%). De los restantes 4 pacientes, uno consultó por adenopatías cervicales (7%), dos fueron diagnosticados en el seguimiento por historia familiar de MEN 2 A (14%) y el último, que no presentaba bocio, pero sí adenopatías cervicales, fue diagnosticado casualmente al observarse metástasis pulmonares en una radiografía realizada por otro motivo (7%). Los diagnósticos anatomopatológicos fueron: carcinoma papilar (n = 7; 50%), carcinoma folicular (n = 2; 14%), carcinoma medular (los 2 pacientes con historia familiar de MEN2A; 14%), adenoma folicular (n = 1; 7%), adenoma tóxico (n = 1; 7%) y poliadenomatosis (el paciente radiado). En 11 de los pacientes (78%), el tumor estaba confinado al tiroides, mientras que 3 pacientes (22%), presentaban metástasis en el momento del diagnóstico, 2 ganglionares y uno ganglionares y pulmonares. Todos los pacientes, salvo el adenoma tóxico (hipertiroidismo clínico y bioquímico), se encontraron eutiroideos. El tratamiento fue quirúrgico en el 100% de los casos: Los pacientes con carcinoma papilar y folicular recibieron terapia ablativa con I^{131} tras la cirugía y, posteriormente, levotiroxina a dosis supresoras de TSH. La función tiroidea de la paciente con adenoma tóxico se mantuvo normal tras la hemitiroidectomía. El resto de los casos recibe dosis sustitutivas de levotiroxina. Tras un período de seguimiento medio de 4,4 años (intervalo 0,75-11,75 años) sobrevive el 100% de los pacientes. Sólo dos pacientes (14%) han presentado recaídas. La paciente con metástasis pulmonares, pese a la administración de 4 dosis ablativas de I^{131} continúa con ellas y con niveles séricos elevados de tiroglobulina; si bien, se mantiene asintomática. Uno de los pacientes con metástasis ganglionares al diagnóstico ha presentado 2 recaídas ganglionares, acompañadas de una mínima elevación de los niveles de tiroglobulina, pero indetectables en los rastreos realizados con I^{131}.
Conclusiones. Los tumores tiroideos en la infancia y adolescencia son preferentemente malignos y suelen presentarse como bocios nodulares, siendo la presencia de metástasis relativamente poco frecuente. La tiroidectomía total con limpieza ganglionar, seguida de la administración de I^{131} y levotiroxina a dosis supresoras de TSH es una terapia eficaz, con escasos efectos secundarios, al menos a corto y medio plazo.

23
SÍNDROME DE NEOPLASIA ENDOCRINA MÚLTIPLE 2 A: DESCRIPCIÓN DE CUATRO CASOS CLÍNICOS

O. Gómez Bueno, M. Martínez Ruiz, M.A. Molina Rodríguez, I. González Casado, L. Espinoza y R. Gracia Bouthelier
Servicio de Endocrinología. Hospital Infantil La Paz. Madrid.

Introducción. Presentamos 4 casos de niños que han sido diagnosticados como portadores de la mutación RET por estudio familiar de MEN 2A y Carcinoma medular de tiroides (CMT). Se realizó tiroidectomía total profiláctica en los 4 casos.
Casos clínicos. Los 4 pacientes estudiados tenían edades entre 2 y 11 años, sin predominio de sexo (2: 2). No presentaron antecedentes personales de interés y como antecedentes familiares en todos los casos había un familiar de primer grado (padre o madre) y varios familiares de segundo grado diagnosticados de CMT, portadores de una mutación del protoncogén RET. La exploración física fue anodina. *Exploraciones complementarias:* la función y ecografía tiroidea fue normal en todos los casos; el metabolismo fosfo-cálcico y las catecolaminas en orina de 24 horas fueron normales; la calcitonina basal estaba elevada en 2 casos, por lo que se realizó test de pentagastrina que resultó patológico también (pico de calcitonina de 128pg/ml en un caso y 438 pg/ml en el otro). Todos los pacientes en el estudio genético fueron portadores de la mutación familiar del protoncogén RET, por lo que se les realizó tiroidectomía total profiláctica. La Anatomía Patológica en 3 casos fue de hiperplasia de células C y en el otro paciente fue de CMT multicéntrico microscópico. Como efectos adversos de la cirugía encontramos en un caso lesión del nervio laríngeo recurrente y en otro caso hipoparatiroidismo persistente. Todos han presentado buena evolución y normalidad bioquímica en los controles anuales.
Discusión. El CMT es la principal causa de muerte en pacientes con MEN 2 y carcinoma medular de tiroides familiar (CMTF), el diagnóstico y tratamiento temprano es obligatorio. Las mutaciones más frecuentes encontradas en el protoncogén RET (10q11.2) están en el codón 634 en pacientes con MEN 2 A (especialmente mutación Cys-Arg), en codón 918 (exón 16) en el MEN 2 B y en el codón 618 en el CMTF. En 12% de familias con CMTF aún no se han encontrado mutaciones.
El conocimiento de los portadores de la mutación facilita el diagnóstico y tratamiento precoz. A los miembros portadores se les puede ofrecer tiroidectomía precoz (entre los 5 y 10 años de edad) para evitar el CMT. Las complicaciones de la cirugía en niños son la lesión del nervio laríngeo recurrente y el hipoparatiroidismo. El screening genético es lo más fácil para detectar los sujetos portadores y puede ser realizado en el período neonatal. La calcitonina producida por las células tumorales del CMT es el principal marcador bioquímico usado para la detección y manejo postoperatorio de los pacientes con CMT. La calcitonina plasmática y los niveles de antígeno carcinoembrionario (ACE) están elevados en la mayoría de los pacientes con CMT. La enfermedad adrenomedular es rastreada con mediciones anuales de metanefrinas urinarias y catecolaminas fraccionadas (a partir de los 6 años de edad). El hiperparatiroidismo es rastreado con mediciones anuales de calcio sérico. Si se documenta hipercalcemia, la medición de PTHi confirma el diagnóstico de hiperparatiroidismo.

24
¿ES EL HIPOTIROIDISMO CONGÉNITO UN PROBLEMA RESUELTO?

J.A. López Medina, C. Fuentes Gutierrez, R. López-Jurado, R. Espigares Martín, J.L. Barrionuevo Porras y L. Ortega Martos
Hospital Universitario Virgen de las Nieves. Granada.

Objetivo. Estudiar la evolución en el desarrollo psicomotor que los pacientes con hipotiroidismo congénito han tenido en nuestro hospital en los últimos 15 años.
Métodos. Se incluyeron, de forma retrospectiva, todos los niños que fueron diagnosticados en nuestro hospital desde el 1 de enero de 1986 hasta el 1 de enero del 2003 y que cum-

plían los criterios diagnósticos de hipotiroidismo congénito. Se realizó un protocolo de recogida de datos que incluía: edad, sexo, procedencia, fecha de nacimiento, antecedentes personales y familiares, clínica inicial, diagnóstico final, fecha de inicio de tratamiento y desarrollo psicomotor mediante los tests de Brunet-Lezine y Mc-Carthy. Los datos fueron tratados mediante el paquete informático Access-2000® y SPSS versión 11®.

Resultados. Se diagnosticaron 66 nuevos casos de hipotiroidismo congénito. Por sexos el 74% (49) eran niñas y el 26% (17) niños, sin diferencias significativas entre ambos grupos. La etiología del hipotiroidismo congénito fue: tiroides ectópico en el 48% (32), atireosis en el 26% (17) y dishormonogénesis en el 26% (17). La tabla 1 expone la evolución en el retraso de diagnóstico desde el año 1986 hasta la actualidad:

TABLA 1.

	1986-1990	1990-1994	1994-1998	1998-2003
Número de casos	21	16	13	16
Femenino/Masculino	14/7	13/3	10/3	12/4
Edad media al tratamiento +/– DS (días)	21 +/–10	15 +/–5	23 +/–14	12 +/–8

En la tabla 2 se exponen los resultados de los tests de desarrollo psicomotor teniendo en cuenta la etiología del hipotiroidismo congénito. No se han encontrado diferencias estadísticamente significativas por sexo, etiología o días de retraso en el tratamiento con LT4.

TABLA 2.

	TSH diagnóstico × ± DS	Brunet-Lezine × ± DS	Mc-Carthy × ± DS
Total	180 ± 90	1,08 ± 0,14	96,2 ± 18
Tiroides ectópico	175 ± 98	0,99 ± 0,02	95,6 ± 13
Atireosis	228 ± 63	1,10 ± 1	98,3 ± 24
Dishormonogénesis	161 ± 100	1,13 ± 0,1	92,8 ± 15

Conclusiones. El número de casos de hipotiroidismo congénito/año ha permanecido estable. La principal causa de esta patología es el tiroides ectópico. Parece observarse una mejora en el diagnóstico precoz y en el tratamiento, aunque todavía son casi 2 semanas la media en establecer contacto con los padres e iniciar el tratamiento. El desarrollo psicomotor en los niños con hipotiroidismo congénito es similar al observado en la población general si se instaura de forma precoz el tratamiento con LT4. Aunque se ha postulado que aquellos niños que padecen atireosis o TSH más elevada en el momento de diagnóstico pueden padecer pequeños déficits en el desarrollo psicomotor, en nuestro grupo no hemos observado dichas diferencias.

25
HIPOTIROIDISMO CONGÉNITO Y ANOMALÍAS CROMOSÓMICAS ASOCIADAS

J.A. López Medina, M. De Felipe Jiménez-Casquet, C. Fuentes Gutiérrez, J.L. Barrionuevo Porras, R. Espigares Martín, R. López-Jurado y L. Ortega Martos

Hospital Universitario Virgen de las Nieves. Granada.

Introducción. El hipotiroidismo congénito (HC) se asocia hasta en un 10% de los casos a otras alteraciones congénitas, incluidas las cromosomopatías. Presentamos las alteraciones cromosómicas de nuestra cohorte de niños con HC.

Métodos. Dentro de la unidad de endocrinología infantil se diagnosticaron, desde el 1 de enero de 1986 hasta enero del 2003, 66 casos de HC. A 10 de ellos se les realizó un cariotipo o estudios genéticos específicos.

Resultados. Presentamos 3 casos clínicos en los que se observan anomalías cromosómicas que creemos pueden tener relevancia clínica:

Caso 1. Varón seguido desde los 14 días por HC (tiroides sublingual). En tratamiento con LT4 presentaba crecimiento y función tiroidea normal y edad ósea retrasada un año. A los 6 $^{9/12}$ años tenía un peso de 30,4 kg (+3 DS), Talla 131,7 (+3 DS), perímetro cefálico de 54 cm (+1 DS), hipertricosis en dorso y mejillas, línea capilar anterior baja, cabello abundante y fuerte; pene de 2,5 cm, testes de 1,2 × 0,8 cm. Laxitud en manos. Piel redundante. Columna normal y psiquismo normal. Función gonadal: Testosterona 0,06 ng/nL, FSH 1,1 mlU/mL, LH 0,4 mlU/mL. Estradiol < 12 pmol/L. Test McCarthy CI de 94. Cariotipo: 47 XXY.

Caso 2. Niña que a los 10 días se diagnostica de HC (tiroides sublingual), en tratamiento con LT4 con adecuada evolución clínica. A los 2 años se observa retraso en la deambulación y en el lenguaje. A la exploración presentaba puente nasal ancho, boca grande, pabellones auriculares pequeños, miembros superiores cortos, limitación bilateral a la flexión de 3.ª y 4.ª falanges distales, braquidactilia en pies. Cariotipo 46 XX; ins (1) (q12).

Caso 3. Varón de 2 años en estudio por retraso psicomotor, presentaba ptosis, blefarofimosis y epicantus inverso, hipotonía leve. En el estudio tiroideo se apreció TSH de 21 μU/ml con FT4: 0,8 ng/dl. Ac. antitiroideos negativos y Gammagrafía tiroidea: tiroides "in situ", con captación disminuida de forma global. EEG, RMN, EMG, velocidad de conducción, estudio metabólico, serie ósea, biopsia muscular y estudio de cadena respiratoria negativos. Estudio genético de distrofia miotónica negativo. Cariotipo XY con estudio genético-molecular de Catch 22 (FISH): (+) para microdelección 22q 11.2 positivo.

Conclusiones. Tras el análisis de nuestra serie observamos que casi un 5% (3/66) de los niños con HC presenta anomalías cromosómicas. Creemos conveniente realizar cariotipo en todo niño con HC que presente rasgos fenotípicos dismórficos o evolución anormal del cociente intelectual.

26
ARTRITIS CRÓNICA JUVENIL ASOCIADA A TIROIDITIS AUTOINMUNE: REVISIÓN DE UN ERROR DIAGNÓSTICO

A. Rubira Tobaruela, R. Yang Lai, J. Maldonado Jiménez y J.C. García Abeja

Hospital de la Serranía. Ronda. Málaga.

Introducción. La Artritis Crónica Juvenil, asociada a Tiroiditis Autoinmune, no es un proceso frecuente en la edad pediátrica, como pone de manifiesto la escasez de casos publicados en la literatura. No obstante, es preciso pensar en ella, ante sintomatología articular en todo paciente pediátrico que padezca un proceso autoinmune previo, para evitar errores diagnósticos como el que nos ocupa.

Caso clínico. Niña de 12 años y 3 meses de edad que consulta, enviada por su pediatra, por incremento rápido del peso en el último año, presentando desde un mes antes estreñimiento, astenia, disminución del rendimiento escolar y actitud depresiva.

Exploración física: peso 58,2 kg. (Pc 95); Talla 146,9 cm. (Pc 25). Ligeras "chapetas" malares; piel seca, algo fría y mixedematosa, con descamación; lesiones de impétigo en brazos; obesidad moderada de tipo androide; hirsutismo leve supralabial; bocio difuso grado 2, con ligero predominio del lóbulo derecho; A.C.: soplo sistólico II/VI en BEI, de características funcionales. Desarrollo puberal: axilarquia 3, S 2 y P 3-4.

Exploraciones complementarias: TG 269 mg/dl; Ce T 221 mg/dl; LDL-Ce/HDL-Ce 3,07; TSH 214,5 mcUI/mL; T4-L 4,5 pmol/L; AcTPO positivos (162 UI/ml). Ecografía tiroidea: glándula tiroidea aumentado (lóbulo derecho 48 × 22 × 15 mm; lóbulo izquierdo 48 × 19 × 16 mm), con ecogenicidad baja y heterogénea; no se delimitan nódulos. Edad ósea: 12 años (adecuada). Rx silla turca: aumentada de tamaño. *Juicio clínico:* hipotiroidismo primario adquirido por tiroiditis autoinmune. Se instaura *tratamiento* con LT4-Na: 100 mcg/día.

Evolución: acude a *revisión* dos meses después y refiere que, en las últimas semanas, presenta dolor en muñecas, tobillos, articulaciones mandibulares y, sobre todo, en rodilla izquierda, con impotencia funcional para la marcha. Había sido vista por el Servicio de Traumatología, quienes le solicitaron RMN de rodilla izquierda, informada como normal, inmovilizándole dicha articulación con una férula bajo el diagnóstico de sospecha de Menisco Discoideo, a pesar de lo cual persiste el dolor. *Ingresa en Pediatría* para ampliar estudio, destacando en la *exploración del aparato locomotor:* dolor a la movilización activa y pasiva en las articulaciones mandibulares y en muñecas, aunque sin signos inflamatorios objetivos. Rodilla izquierda con ligero aumento de volumen, calor local y dolor intenso a la movilización activa y pasiva. Maleolos externos algo edematosos y dolorosos a la palpación, sobre todo el izquierdo.

Exploraciones complementarias: VSG 41 mm 1.ª h.; ASLO 482 UI/ml; ANA positivos (1/160), con patrón de fluorescencia moteado. Aglutinaciones a Brucella negativas. Cultivo de exudado faríngeo: flora comensal. Estudios oftalmológico y cardiológico informados como normales. Mantoux negativo. TSH 9,56 mcUI/mL; T4-L 12,1 pmol/L. Ecografía de rodilla izquierda: mínima presencia de líquido en el receso lateral de la articulación femorotibial izquierda. *Juicio clínico: artritis crónica juvenil asociada a tiroiditis autoinmune.* Se añade al *tratamiento* Naproxeno: 375 mg/12 h. La *evolución* posterior ha sido excelente, estando actualmente asintomática y habiéndose normalizado las hormonas tiroideas. El peso ha descendido al Pc 75, manteniéndose la talla en el Pc 25.

Conclusión. Con este caso, que sin ser excepcional, tampoco es frecuente en pediatría, queremos hacer ver *la necesidad de la colaboración entre Servicios* y la importancia de la *detección precoz de trastornos autoinmunes asociados*, cuando se diagnostica una tiroiditis autoinmune, al igual que se hace de forma sistemática con los niños afectos de diabetes tipo 1.

27
RESISTENCIA A LA ACCIÓN DE LAS HORMONAS TIROIDEAS (RTH) POR LA MUTACIÓN R243-Q DEL GEN TRβ". PRESENTACIÓN DE UN CASO Y REVISIÓN DE LA LITERATURA

E. Heras Martín, J.M.ª Mengíbar Garrido, G. Hollemberg Pulver y J. Macià Martí

Hospital Universitario de Girona Dr. Josep Trueta.

Introducción. Los síndromes de resistencia a la acción de las hormonas tiroideas son cuadros con expresividad clínica muy variable; desde asintomáticos, pasando por manifestaciones de hipertiroidismo leve (déficit de atención-hipercinesia) hasta un retraso mental sin signos claros de hipotiroidismo.

Caso clínico. Presentamos el caso de un niño de 10 años que fue derivado a nuestra consulta por cuadro de astenia, fatiga fácil, incongruencia pondo-estatural e hipercinesia. Como antecedentes familiares destacaba patología tiroidea no filiada en la madre con T4L alta y TSH no frenada. A la exploración destacaba una talla en el p63 con un peso en p10 con paníc ulos disminuidos, IMC en p < 5, bocio grado IIb, fenotipo peculiar con escafocefalia, soplo cardíaco y discreta hiperreflexia osteotendinosa. En la valoración analítica inicial encontramos una T4L y T3total altas (2,97 ng/dL y 2,65 pg/ml) con una TSH no frenada (2,33 mcU/mL). Los marcadores autoinmunitarios TSI y anti-TPO fueron negativos. Con la impresión clínica de *Síndrome de Secreción inadecuada de TSH* nos planteamos el diagnóstico diferencial demostrándose RM hipotálamo-hipofisaria morfológicamente normal, subunidad α de TSH < 0,3 mCUI/mL y TSH que respondía a la administración de TRH. Finalmente el estudio con biología molecular confirma el diagnóstico de *Síndrome de Resistencia a las Hormonas Tiroideas* (mutación R243-Q al exón 7 del gen TR en el cromosoma 3), iniciándose tratamiento con 3,5,3'-Triyodoacético (TRIAC) con normalización progresiva de los niveles de T4, TSH y de la hipercinesia.

Discusión. La mutación R243-Q localizada en la zona de bisagra del TR beta, comunicada por primera vez por Onigata K en 1995; con una correcta afinidad de la T3 al LBD del receptor, un efecto dominante negativo revertible unicamente con altos niveles de T3 in vitro, todo ello ligado a problemas en la liberación del correpresor CoR; asocia unos altos niveles de insensibilidad pituitaria demostrada por el alto índice TSH/T4libre. Destacamos en nuestro caso la afectación prenatal, la correcta evolución clínica con TRIAC utilizado en estudios in vitro para revertir el efecto dominante negativo de la mutación comunicada y la afectación materna probable sin clínica de hipertiroidismo; que está de acuerdo con las multiples comunicaciones existentes en la literatura de diferente expresividad clínica individual e intrafamiliar de la misma mutación.

28
HIPOPARATIROIDISMO FAMILIAR AISLADO AUTOSÓMICO DOMINANTE

P. Sevilla Ramos, J. Ramírez Fernández, C. Torrijos Román, E. García de Frías

Servicio de Pediatría. Hospital Universitario Príncipe de Asturias. Alcalá de Henares. Madrid.

Introducción. El hipoparatiroidismo se caracteriza por la presencia de hipocalcemia, hiperfosfatemia y ausencia o reduc-

ción marcada de hormona paratiroidea. El hipoparatiroidismo familiar aislado es una entidad rara de herencia variable. En 1994 se identificaron mutaciones activadoras en el gen sensor del calcio en pacientes con hipoparatiroidismo familiar autosómico dominante.

Caso clínico. Recién nacida a término, hija de madre con hipoparatirodismo, que presenta a las 18 horas de vida hipocalcemia asintomática con hipomagnesemia (Ca 6,9 mg/dl, Mg 1,4 mg/dl).

Antecedentes familiares: madre 22 años diagnosticada de hipoparatiroidismo a los 18 años coincidiendo con una convulsión hipocalcémica. Calcificaciones intracraneales. Ca 7 mg/dl, P 5,5 mg/dl, PTH 16 pg/ml, Ca/Cr 0,07. Abuelo materno: Ca 7,4 mg/dl, P 4,7 mg/dl, PTH 13 pg/ml, Ca/cr 0,12; Abuela y tía maternas normales. Estudio genético de región Cath 22, con sonda 22q 13.3, en madre: normal.

P.C. PTH: a los 22 días de vida: 4 pg/ml, a los 17 meses: 11 pg/ml y a los 2 años: 12,6 pg/ml. Estudio de poblaciones linfocitarias: normales. Ecografía renal y cerebral: normal. Radiografía de muñeca: normal.

Evolución: a las 18 horas de vida se empieza tratamiento con calcio i.v., con valores mínimos de calcio sérico de 6,7 mg/dl a las 72 horas de vida, manteniéndose en todo momento asintomática. Desde los 6 días de vida y hasta los 12 meses recibe tratamiento con calcio, magnesio y vitamina D, realizándose contoles mensuales de Ca (rango: 7,3-8,6 mg/dl), Ca iónico (rango: 1,1-0,9), Mg (rango: 2,2-1,8 mg/dl), P (rango 7,7-9,5 mg/dl) y Ca/Cr (rango 0,26-1,6 (n < 0,86)). Ante la persistencia de hipercalciuria se añade a los 12 meses de vida hidroclorotiazida, apreciándose una disminución de la calciuria (Ca/Cr: 0,25-0,42), con calcio sérico en rangos normales. A los 17 meses de vida se decide retirada progresiva del tratamiento. Desde los 20 meses se ha mantenido sin tratamiento con valores de Ca entre 7,5 y 8,2 mg/dl y cociente Ca/Cr entre 0,17 y 0,37. Actualmente tiene 2 años y 11 meses y se encuentra totalmente asintomática. Peso: 14 kg (P50), talla: 93,4 cm (P50). El desarrollo psicomotor es normal.

Comentario. El hipoparatiroidismo familiar aislado de herencia autosómico dominante es una entidad rara en la que parece estar implicada como responsable una mutación activadora del gen sensor del calcio. Debe sospecharse clínicamente ante la presencia de hipocalcemia con PTH normal o disminuida e hipercalciuria. El tratamiento con calcio y vitamina D puede incrementar la hipercalciuria con riesgo de nefrocalcinosis, por lo que quizá el tratamiento deba reservarse para casos asintomáticos o en ocasiones particulares como cirugía oembarazo, para prevenir un hiperparatiroidismo fetal.

29
HIPOPARATIROIDISMO EN LA MICRODELECION 22q11.2

E. Apolinar, F. Moreno, C. Carles, A. Pérez Payá y V. Albiach
Servicio de Endocrinología Pediátrica. Hospital Infantil La Fe. Valencia.

El síndrome de DiGeorge afecta a las estructuras derivadas de la tercera y cuarta bolsas faríngeas. Aparece en 1/10.000 recién nacidos y en el 80-90% de los casos se debe a una microdelección 22q11.2 aunque aparecen también casos esporádicos relacionados sobre todo con diabetes y alcoholismo materno y más raramente con la monosomía 10p13. Clínicamente presentan entre otras características malformaciones cardíacas, aplasia/hipoplasia tímica e hipocalcemia, generalmente de presentación neonatal, en el 60% de los casos.

Presentamos las características clínicas y analíticas de los niños con síndrome de DiGeorge diagnosticados en nuestro Hospital en los últimos 10 años.

De 19 casos con microdelección 22q11.2, 9 presentaron hipoparatiroidismo. Además existe un caso con diagnóstico clínico de síndrome de DiGeorge con cardiopatía compleja, que también presentó hipoparatiroidismo pero no se realizó el estudio genético por fallecimiento en el postoperatorio cardíaco (tabla).

	Sexo	Edad al diagnóstico	Ca/P/PTH	Cardiopatía	Timo	Marcador delecionado	Malformaciones importantes
Caso 1	Varón	Neonatal	6,9/7,6/–	CIV,CIA,DVPAT	No consta	D22S994 paterno	
Caso 2	Varón	Neonatal	5,3/9/3,6	CIV, CIA, hipoplasia anillo aórtica	No	No realizado	
Caso 3	Mujer	Neonatal	6,9/8,5/–	CIV	No consta	D22S264 D22S994 paterno	
Caso 4	Varón	Neonatal	7,3/7,9/–	Fallot con doble arco aórtico	No consta	D22S994 D22S1638 materno	Escoliosis torácico-lumbar
Caso 5	Varón	Neonatal	5,6/8,6/20,6	CIV	Si	D22S264 D22S994 D22S1638 materno	Agenesia renal unilateral
Caso 6	Mujer	Neonatal	5,6/9,8/17,7	Truncus; arco aórtico derecho	Si	D22S994 D221638 paterno	
Caso 7	Mujer	Neonatal	6,2/8,4/12,3	CIV	Sí	D22S264 D22S994 paterno	
Caso 8	Varón	Neonatal	6,8/7,3/17,2	Truncus	No consta	No portador	
Caso 9	Mujer	Neonatal	5,1/9,5/9,3	Fallot	Sí	D22S1638 D22S264	
Caso 10	Varón	14 años	7,9/7,6–	Atresia pulmonar, CIV	No consta	D22S264 D22S994 D22S1638 materno	

Las dosis necesarias de calcio y calcitriol para el control del metabolismo calcio-fósforo han sido muy variables. No se han observado efectos secundarios del tratamiento.
De los 9 pacientes con microdeleción sin hipoparatiroidismo, 7 presentaban cardiopatía, 2 labio y/o fisura palatina, 1 atresia anal, 2 espina bífida y 1 atresia esofágica.

30
HIPOTIROIDISMO SUBCLÍNICO. FORMA DE PRESENTACIÓN DE PSEUDOHIPOPARATIROIDISMO

A. Vela, G. Perez de Nanclares, G. Gran, I. Rica, L. Castaño y P. Martul
Hospital de Cruces. Endocrinología Infantil. Barakaldo. Bizkaia.

Introducción. Casi la mitad de los niños con Pseudohipoparatiroidismo (PHP) se diagnostican por síntomas de hipocalcemia (convulsiones, tetania) según las series más amplias. La edad media al diagnóstico es aproximadamente de 8 años y la gran mayoría de estos niños tienen retraso mental de intensidad variable.
Caso clínico. Lactante de 13 meses controlada en Consultas de Endocrinología Infantil por hipotiroidismo subclínico.
Exploración física: fenotipo peculiar (hipertelorismo, piel caliente, manos pequeñas, pliegue cervical posterior, ausencia de dentición, obesidad generalizada). Auscultación cardiopulmonar y abdomen normales. Anillo umbilical amplio. Genitales externos femeninos normales. Prepuberal.
Antecedentes familiares: madre con Esclerosis Múltiple.
Antecedentes personales: parto a las 34 semanas de gestación. PN: 1.990 g. TN: 42 cm. Fenotipo peculiar. Ingresada desde el nacimiento en U. Neonatal presenta Enterocolitis Infecciosa y posterior diarrea crónica con escasa ganacia ponderal siendo dada de alta al 7.º mes de vida.
Exploraciones complementarias: screening neonatal: TSH:2, T4:2; Retesting: TSH:11μU/ml, T_{4L}:1,2 ng/dl; 13 meses: TSH:16,5μU/ml, T_{4L}: 0,8 ng/dl. Gammagrafía tiroidea, potenciales evocados auditivos, Tiroglobulina normales. Bioquímica general y hematimetría normales. Serie ósea: normal salvo húmeros cortos y toscos. Cariotipo: 46 XX. Ecografía cerebral: normal.
Evolución: se inicia tratamiento con 37,5 μg de L-tiroxina. Considerando que las alteraciones fenotípicas no son consecuencia de su situación hormonal se sigue investigando cuál puede ser la causa de dicho fenotipo o a qué síndrome corresponde. A pesar de calcio (Ca) y fósforo (P) normales previamente se vuelven a analizar junto con la PTH (Parathormona) presentando niveles de Ca dentro de límites normales (8,8 mg/dl), P y PTH elevados (8,3 mg/dl y 310 pg/ml respectivamente). Esta aparente resistencia a la PTH, junto con el hipotiroidismo y el fenotipo de la paciente (cara redonda, brazos cortos, manos y pies pequeñas) orientan hacia un pseudohipoparatiroidismo tipo I. Se realiza entonces estudio genético de la subunidad alfa de la proteina G (cromosoma 20) demostrando una mutación en el exón 11 con delección de 15 nucleótidos. El estudio genético de los padres es normal.
Actualmente está en tratamiento con L-tiroxina y derivado de la vitamina D presentando un desarrollo psicomotor dentro de la normalidad.
Comentarios. La mayoría de los niños con Pseudohipoparatiroidismo presentan retraso mental. Dicho retraso ha sido atribuído entre otras causas a la hipocalcemia crónica y convulsiones. Un diagnóstico precoz puede mejorar el pronóstico y la calidad de vida de estos pacientes. Ante todo niño con el fenotipo anteriormente comentado a pesar de hormonas tiroideas, calcio y fósforo normales hay que evaluar los niveles de TSH y PTH ya que su elevación permite sospechar un pseudohipoparatiroidismo y llegar al diagnóstico e iniciar el seguimiento y tratamiento de forma precoz.

31
PSEUDOHIPOPARATIROIDISMO: NO CORRELACIÓN FENOTIPO-GENOTIPO

B. García Cuartero[a], J.R. Bilbao[b], A. González Vargas[a] y L. Castaño[b]
[a]Endocrinología Infantil. H. Severo Ochoa. Madrid.
[b]Unidad de Investigación. Endocrinología Infantil. Hospital de Cruces. Baracaldo. Vizcaya.

La presencia de hipocalcemia, hiperfosfatemia y elevación de la paratohormona se asocia con el pseudoparatiroidismo. Las alteraciones moleculares se localizan a nivel del receptor de la PTH, de la proteína Gs o de trastornos sistema de segundos mensajeros. Se han descrito diferentes subtipos dentro de esta entidad. En concreto, el pseudohipoparatiroidismo tipo Ia cursa con elevados niveles de PTH, y otras hormonas como TSH y gonadotrofinas, junto con fenotipo Albright (talla baja, facies redondeada, acortamiento del tercer y cuarto metacarpiano, cuello corto), localizándose la alteración a nivel de la proteína G. De hecho, en la mayoría de estas familias la actividad de la proteína G está reducida en un 50%.
El gen de la subunidad alfa de la proteína G estimulante (Gsα) está situado en el brazo largo del cromosoma 20 y está constituido por 13 exones que codifican la forma corta de esta proteína.
Objetivo. Establecer una correlación fenotipo-genotipo y sus posibles implicaciones clínico-terapeúticas.
Pacientes. Presentamos dos lactantes con pseudohipoparatiroidismo tipo Ia con fenotipo semejante (Fenotipo Albright, lesiones cutáneas calcificadas y obesidad). *Caso 1:* niña de 6 meses, con parto con cesárea por sufrimiento fetal, en los antecedentes familiares existía baja talla familiar.
Caso 2: varón de 7 meses de edad, parto mediante cesárea debido a macrosomía; madre con labio leporino.
El análisis bioquímico mostraba, en ambos, normocalcemia (calcio iónico disminuído), leve hiperfosforemia y elevación PTH (264 y 542 pg/ml respectivamente, VN: 10-40), magnesio y vitamina D normal. Orina: calcio normal; hiperfosfaturia. Hipotiroidismo primario.
Estudio genético. Se analizaron mediante secuenciación de ambas hebras de ADN (sense y antisense) con dideoxinucleotidos fluorescentes los 13 exones de la proteína G. Asimismo se analizó el estado de metilación del exón 1A situado en posición 5' al gen de la proteína G y se estudió la pérdida de heterozigosidad del brazo largo del cromosoma 20.
Resultados y evolución. El análisis estructural y estado de la metilación de la proteína G mostró patrones anómalos en ambos pacientes: el caso 1 presentaba alteración de la metilación del exón 1A; mientras que el caso 2 presentaba la mutación 569-570delAT (exón 7), heredada de su madre. Ambos pacientes presentaron inicialmente datos analíticos sólo de hi-

potirodismo apareciendo las alteraciones del calcio posteriormente. Tratamiento: calcitriol, calcio y L-tiroxina. El IMC ha disminuido de forma progresiva en la paciente 1 mientras que aumenta en el paciente 2. En ambos la velocidad de crecimiento se ha mantenido normal. La edad ósea se corresponde con la cronológica. Las lesiones subcutáneas son progresivas, no presentando calcificaciones a otros niveles. Los dos niños presentan retraso psicomotor y problemas de relación.
Conclusiones. A pesar de la diferente naturaleza de la alteración genética, no se observan diferencias en el fenotipo de los pacientes.

32
SÍNDROME PLURIGLANDULAR AUTOINMUNE

M. Albisu, M. Boronat, M. Gusinyer, M. Carreras, N. Potau y A. Carrascosa
Hospital Materno Infantil Vall d'Hebron. Barcelona.

Introducción. El síndrome pluriglandular autoinmune es una enfermedad con unas manifestaciones endocrinológicas fundamentales y una manifestación en la infancia
Caso clínico. Niña de 7 años que acude a nuestro servicio por presentar candidiasis mucocutánea desde la infancia, artralgias y alopecia en los últimos meses. La analítica general, estudio de inmunidad celular y humoral y estudio hormonal fueron normales. Reingresa a los 4 meses con una tetania hipocalcémica en el contexto de una gastroenteritis. La analítica revela Calcio: 4,4 mg% Fosforo: 7,6, PTH: 3,5 ng. Cortisol: Normal Anticuerpos anticápsula suprarrenal: positivos. Resto de la analitica hormonal: normal. Estudio HLA: DRB1 03,15; DRB3; DRB5. Estudio genético molecular del gen AIRE: pendiente.
Conclusión. Dada la rareza del síndrome que presenta hipoparatiroidismo e insuficiencia suprarrenal autoinmune como manifestaciones clínicas mayores durante la infancia y una cohorte de manifestaciones menores como la alopecia, creemos interesante su presentación y discusión.

33
RECIÉN NACIDO CON RAQUITISMO CONGÉNITO HIJO DE INMIGRANTE DE RAZA NEGRA CON DÉFICIT SUBCLÍNICO DE VITAMINA D

D. Yeste[a], M. Arroyo[a], L. Sánchez[a], A. Fina[b], S. Salcedo[b] y A. Carrascosa[a]
[a]Servicio de Endocrinología Pediátrica. [b]S. Neonatología. Hospital Materno Infantil Vall d'Hebron. Barcelona.

Introducción. El raquitismo congénito es una entidad de presentación excepcional. Su origen en general responde a causas maternas.
Caso clínico. Recién nacida a término de 40 s.g. de raza negra, hija de madre de origen subsahariano, remitida a nuestro hospital al 6.º día de vida por presentar tórax displásico, hipotonía muscular y distress respiratorio progresivo que precisa ventilación mecánica. Ha seguido desde el 1.º día de vida nutrición parenteral exclusiva con aporte de 220 UI/día de vitamina D y de 2,5 mEq/kg/día de calcio.
Examen físico: peso: 2,740 kg, Talla: 46,5 cm, PC:,32 cm. Fontanela anterior amplia y craneotabes. Tórax estrecho y de aspecto displásico con escasa excursión bilateral. Rodetes epifisarios en ambas muñecas.
Exámenes complementarios: Rx tórax: caja torácica estrecha con costillas onduladas y múltiples fracturas. Scanner tóracico: descarta hipoplasia pulmonar. Serie esquelética: osteopenia intensa, fractura de huesos largos, incurvación de ambos fémures y metáfisis cubitales en copa. *Metabolismo fosfocálcico del recién nacido*: Calcio: 9,2 mg/dl, (vn:8,9-11.5); Fósforo: 3,1 mgdl, (vn: 4-7), Magnesio: 2,1 mg/dl (vn:1,9-2,5), Fosfatasas alcalinas: 701 U/l (vn: < 500), PTH: 881 pg/dl (vn:11-62), Vitamina 25(OH)D: 10 ng/ml (vn:15-40). *Metabolismo fosfocálcico materno:* Calcio 9,1 mg/dl (vn:9-10,8), Fósforo. 3,2 mg/dl. (vn:2,5-4,8), Fosfatasas alcalinas: 119 UI/L (vn: 50-300), PTH: 50 pg/dl (vn:15-40), 25(OH)D: 8,1 ng/ml (vn:15-40), $1,25(OH)_2D$: 16,5 pg/ml. (vn:10-60). Resultados compatibles con estado subclínico de hipovitaminosis D materno y raquitismo neonatal. Aporte estimado de vitamina D materno: 260 UI/día de origen nutricional exclusivo por ausencia de exposición solar (recomendado: 1.000 UI/día 3.º trimestre gestación). Aporte estimado de calcio: 514 mg/día (recomendado: 1.500 mg/día gestación). Se inicia tratamiento con vitamina D (835 UI/día) y suplemento oral de calcio (125 mg/día). Al mes de vida los niveles plasmáticos de vitamina D (40,1 ng/ml) y de PTH (40,0 pg/ml) se han normalizado y es evidente la existencia de signos de remineralización ósea con formación de bandas metafisarias. Se consigue destete respiratorio y extubación electiva a los 61 días de vida.
Conclusión. Los estados carenciales de vitamina D materno son un factor de riesgo de raquitismo neonatal. La reciente corriente inmigratoria de poblaciones procedentes del área subsahariana a nuestro país que mantienen hábitos culturales y nutricionales propios (empleo de indumentarias tradicionales que cubren la mayor parte del cuerpo, escasa actividad al aire libre unido a un bajo consumo de derivados lácteos) puede determinar un incremento de la incidencia de raquitismo congénito en nuestro medio.

34
HIPERPLASIA SUPRARRENAL CONGÉNITA: UN CASO EXCEPCIONAL

E. Colino Gil, S. Quinteiro González, A. Domínguez García, C. Trujillo y M. Reyes
Hospital Materno Infantil. Las Palmas de Gran Canaria.

La hiperplasia suprarrenal congénita debido a la deficiencia de 21-Hidroxilasa es una de las más comunes enfermedades metabólicas autosómica recesiva. Tres principales fenotipos de la enfermedadd son descritos: Forma clásica pierde sal, forma clásica virilizante simple y forma no clásica con síntomas y diagnóstico tardío,en la cual la virilización prenatal no se observa. Con el desarrollo de la genética molecular, la correlación fenotipo-genotipo ha creado grandes prespectivas y ocupado el interés de muchos investigadores.
Presentamos el caso de una niña remitida de neonatología por genitales ambiguos.
Antecedentes: padres jóvenes y sanos, no consanguíneos.
Embarazo de curso normal. 37 s. EG, Peso: 3.210 gr, Talla: 51 cm. La madre no refiere ingesta medicamentosa durante el embarazo.
A la exploración destaca hipertrofia de clítoris con fusión de labios mayores con seno urogenital único (Prader grado 2-3), sin otras anomalías.

Exploraciones complementarias: a los 16 días de vida: 17-OH progesterona basal: 6,5 ng/ml. DHEA-S: 52 mcg/dl. Delta 4-androstendiona: 1,46 ng/ml. Testosterona libre: 0,95 pg/ml. Ionograma normal.
Ecografia pélvica: se evidencia útero y ovarios de tamaño y morfología normales. Cariotipo: 46XX.
A los 2 meses de edad: Test Synacthen: 17-OH progesterona basal: 5,1 ng/ml. 17-OH progesterona 60 minutos: 16,35 ng/ml. DHEA-S: 37 mcg/dl. Actividad renina plasmática: 10,8 ng/ml/h. Delta 4-androstendiona: 0,8 ng/ml. Testosterona libre: 1,1 pg/ml. Cortisol basal: 4,4 mcg/dl.
A pesar de niveles de andrógenos en límite de la normalidad, dado el grado de virilización y el aumento progresivo del tamaño del clítoris, se pauta tratamiento con hidrocortisona a 9 mg/m^2. Se le intervino a los 10 meses de edad con una buena corrección quirúrgica.
Se repite test de Synacthen con estudio del 11-Desoxicortisol para descartar déficit de 11-Hidroxilasa, siendo normal. No tomándose la medicación de forma regular y aportando una analítica de frenación de andrógenos, se suspende lamedicación. Controles posteriores de niveles de andrógenos denro de límites normales.
Estudio de genética molecular. Deficiencia de 21-Hidroxilasa, mutaciόm Val 281Leu en su alelo paterno.
Ante este caso consideramos la buena concordancia entre el estudio hormonal de andrógenos, Test de Synachen y el estudio de genética molecular; la no correlación clínica, virilización de genitales, con el estudio hormonal.
Nos planteamos la conveniencia de una futura extensión del estudio mediante secuenciación del gen, que pueda dar explicación a esta disociación.

35
RESULTADOS DE LA RECONSTRUCCIÓN GENITAL EN PACIENTES FEMENINAS AFECTAS DE HIPERPLASIA SUPRARRENAL CONGÉNITA POR DEFICIENCIA DE 21 HIDROXILASA

A. Rodríguez-Sánchez[a], M. Moreno[a], M.D. Rodríguez-Arnao[a], B. Ezquieta[b], E. Molina[a] y J. Vázquez[c]

[a]Unidad de Metabolismo y Desarrollo; [b]Laboratorio de Diagnóstico Molecular, Servicio de Bioquímica; [c]Servicio de Cirugía Pediátrica, Departamento de Pediatría y Cirugía Pediátrica. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid.

Introducción. En las formas clásicas de hiperplasia suprarrenal congénita por deficiencia de 21 hidroxilasa (21OHD) el bloqueo en la síntesis de cortisol y aldosterona conduce a un exceso de producción de andrógenos suprarrenales, vía metabólica no afectada. En las pacientes femeninas 46 XX con 21OHD la androgenización prenatal conlleva la virilización de los genitales externos y la impregnación androgénica del cerebro fetal.
Sujetos y métodos. Presentamos los resultados de la reconstrucción quirúrgica genital en 18 pacientes femeninas diagnosticadas de 21OHD, con cifras basales de 17 hidroxiprogesterona > 20 ng/ml y estudio de genética molecular CYP 21B positivo. Los genitales eran ambiguos con virilización severa (Prader IV y V).
Resultados. *Grupo A.* Ocho niñas diagnosticadas desde el año 1995. Se realizó cirugía correctora en un solo tiempo, a edades cronológicas comprendidas entre los 6 y los 10 meses de vida. La técnica utilizada es descenso completo del seno urogenital con plastia del clítoris y labios menores. En un caso fue necesario realizar una neovagina con tejido de sigma. Los resultados funcionales yestéticos son excelentes. *Grupo B.* Diez pacientes diagnosticadas antes de 1995. La edad de la primera intervención osciló entre 1 y 8 años de edad cronológica. La técnica utilizada fue reconstrucción vaginal con colgajo en U invertida, con diferentes cirugías sobre el clítoris (reducción en 6 casos, enterramiento en 1 y resección en 3 casos). En 6 casos se produjo una reestenosis vaginal que necesitó vaginoplastia perineal posterior, entre los 14 y los 31 años de edad. De este grupo de pacientes en la actualidad 7 mantienen una actividad heterosexual satisfactoria, 1 es homosexual y 2 no refieren actividad sexual.
Comentarios. El tratamiento de la 21OHD es multidisciplinario y requiere la intervención de un equipo quirúrgico con experiencia. La corrección precoz y adecuada de la ambigüedad genital es fundamental para conseguir una actividad sexual normal y la fertilidad deseada en la edad adulta. Así mismo, es imprescindible el correcto tratamiento con glucocorticoides y mineralcorticoides para evitar las complicaciones a corto plazo (crisis adrenal en dosis insuficiente, síntomas derivados del aporte inadecuado excesivo), mejorar el pronóstico de talla adulta y evitar los síntomas físicos y psicosexuales derivados del hiperandrogenismo.

36
DISPLASIA ADRENAL MICRONODULAR PIGMENTADA FAMILIAR LIGADA AL GEN DE LA PRKAR1A

A. Gentil[a], R. Fernández Rivera[a], C. Campos[a], T. Martín[a], A. Jiménez[b], M. Díaz Gálvez[a], E. Herrera[a] y M. Lucas[c]

[a]Servicio de Endocrinología y Nutrición, [b]Cirugía General y [d]Biología Molecular del Hospital Universitario Virgen de la Macarena de Sevilla.

Introducción. La displasia adrenal micronodular pigmentada es una enfermedad congénita muy poco frecuente, causante de un hipercortisolismo independiente de ACTH que afecta a ambas glándulas adrenales.
Se asocia al síndrome de Carney (SC), que se hereda de forma autosómica dominante, que se expresa clinicamente como neoplasia endocrina múltiple, del que se han descrito recientemente el ligamiento a mutaciones en la subunidad reguladora de la proteinquinasa A (PRKAR1A).
Objetivo. Demostrar el ligamiento al gen PRKAR1A de un caso familiar de displasia adrenal micronodular pigmentada
Material y método. La existencia de síndrome de Cushing en una paciente de 18 años por una hiperfunción cortico-adrenal bilateral autónoma demostrada funcionalmente, apuntaban a un SC que fue reforzado tras la adrenalectomía bilateral y el diagnóstico de displasia micronodular pigmentada. El estudio funcional se realizó con la determinación de cortisol en sangre y en orina de 24 h, en basal y trás frenación con dexametasona, de la paciente index y de su hermana de 14 años, en la que se valoró la secreción espontánea de cortisol en 24 h, así como del resto de familiares.
Se extrajo ADN de sangre de la paciente index y del resto de nueve individuos a riesgo para un estudio de segregación y ligamiento al locus del gen PRKAR1A. El análisis de microsatélites se hizo mediante PCR con 32P-dCTP y autoradiografía de alelos tras electroforesis en geles de acrilamida.
Resultados. La segregación de microsatélites fue totalmente informativa y demostró la existencia de un ligamiento al gen PR-

KAR1A. Tanto el padre de la paciente index como su hermana y dos de las tías paternas comparten el mismo cromosoma. El resto de individuos estudiados no comparten este haplotipo.
El estudio funcional e histológico, demostró hiperfunción corticoadrenal autónoma por displasia micronodular pigmentada en su hermana de 14 años y en una de las tías paternas. El padre y una de las tías no demostrarron afectación funcional
Conclusión. Presentamos un caso familiar de síndrome de Carney, que cursa con displasia adrenal micronodular pigmentada, ligada al gen PRKAR1A, con diverso grado de penetrancia y de expresión clínica, y del que queda describir la mutación causante.

37
TUMOR TESTICULAR BILATERAL DE RESTOS ADRENALES

S. Bernal Cerrato, M.A. Delgado Rioja y E. Jiménez Fernández
Unidad de Endocrinología Pediátrica. Hospital Juan Ramón Jiménez. Huelva.

El tumor testicular de restos adrenales constituye una complicación infrecuente de la Hiperplasia suprarrenal congénita (HSC). Presentamos un caso de un varón de 16 años de edad afecto de HSC (Déficit 21-Hidroxilasa, forma clásica) con mala evolución y hallazgos ecográficos compatibles con tumor testicular bilateral de restos adrenales.

38
DIAGNÓSTICO, TRATAMIENTO Y EVOLUCIÓN DE LA ENFERMEDAD DE CUSHING

M. Martínez Ruiz, M.A. Molina Rodríguez, A. Oliver, O. Gómez Bueno, J. Guerrero Fernández y R. Gracia Bouthelier
Servicio de Endocrinología Infantil. Hospital Universitario La Paz. Madrid.

Introducción. La Enfermedad de Cushing (EC) tiene una baja prevalencia en la infancia. Generalmente está producida por microadenomas hipofisarios secretores de ACTH. Su desarrollo es muy lento, siendo las primeras manifestaciones enlentecimiento en la velocidad de crecimiento con rápida ganancia ponderal. Se presentan 4 pacientes con EC en los últimos 8 años en el Hospital Infantil La Paz.
Observación clínica. Dos niñas y un niño en edad peripuberal que nos remiten con sospecha de EC y un niño de 15 años con talla baja y obesidad, sin respuesta al tratamiento con GH. Todos mostraban estancamiento estatural con aumento progresivo de peso desde hacía 2,5 a 5 años; facies de "luna llena" y grasa cérvico-dorsal (4/4); estrías y acné (3/4) e HTA (1/4). Talla media –2,5 SD (rango –0,95 a –4,4 SD), con IMC elevado (media +2,67, rango +1,62 a +3,68) y EO retrasada un año. El diagnóstico se estableció por cortisoluria elevada, desaparición del ritmo circadiano del cortisol y supresión de cortisolemia y cortisoluria a < 50% de basal con dosis altas pero no bajas de Dexametasona. En 3 pacientes se visualizó microadenoma en la RMN con gadolinio y en otro se confirmó tras cateterismo de senos petrosos inferiores. En todos se realizó microadenomectomía transesfenoidal: en un paciente se produjo recidiva un año después, realizándose hipofisectomía total por imposibilidad de resección; en otro niño, la enfermedad fue persistente y se realizó 2.ª cirugía y tras fracaso, recibió Radioterapia hipofisaria (RTH); otros dos niños se encuentran en remisión tras la tumorectomía.
Conclusiones. Ante un niño con talla baja y obesidad, no debemos olvidar la EC. Si se confirma, se debe realizar adenomectomía vía transesfenoidal y en caso de recidiva o persistencia, repetir la cirugía o como segunda opción, RTH. El hipopituitarismo secundario es una complicación frecuente.

39
CARCINOMA SUPRARRENAL CON METÁSTASIS PRECOZ, EVOLUCIÓN Y RESPUESTA AL TRATAMIENTO

J.A. Nieto Cuartero, J.L. Fuster, M. Bermúdez, M. Galindo, J.M. Ibáñez y S. Vila
Endocrinología. Hospital Infantil Universitario Niño Jesús. Madrid. Oncología. Virgen de la Arrixaca. Murcia.

El carcinoma suprarrenal es excepcional en la edad pediátrica habiéndose descrito con más frecuencia casos en Brasil, muy raros en Africa y casos aislados en Estados Unidos (52 casos) y Europa entre ellos en España con mucha menos incidencia.
No es frecuente la metástasis precoz de ahí la aportación de nuestro caso y su respuesta al tratamiento.
Caso clínico. Paciente de 3 años de edad que presenta remitido por su Pediatra, masa abdominal y pubertad precoz, con pubarquia en grado 2 y G-4, peso 17,3 kg, talla 97 cm, masa abdominal visible en la inspección que ocupa el hemiabdomen izquierdo y alcanza la fosa ilíaca. En la ecografía abdominal se aprecia una tumoración bien delimitada, encapsulada, de 12 × 15 cm, que desplaza al riñón izquierdo. Renograma isotópico normal. Aspirado medular normal. PAAF: citología compatible con carcinoma cortical suprarrenal. Anatomía patológica: Carcinoma de corteza suprarrenal de 11,5 cm de diámetro (14/04/00 Dr. A. Ramos). Enolasa muy aumentada (> de 200 ng/ml). SDHEA: muy aumentada(> 200 mcg/dL). 17 α OHP (19,5 ng/ml) muy aumentada.
El 3/4/00 se extirpa quirúrgicamente el carcinoma suprarrenal con nefrectomía izquierda. Tras la cirugía se comprobó normalización de la enolasa, SDHEA y 17 α OHP. Se rechazó de entrada por la familia el tratamiento a largo plazo con Mitotane (Lysodren® USP). En Julio del 2000, 4 meses tras el diagnóstico inicial, se diagnóstica en laparotomía exploradora, recidiva tumoral abdominal extensa, con afectación de epíplones, retroperitoneo, superficie hepática y mesenterio, la recidiva se acompañó de una nueva elevación de la Enolasa, 17 α OHP y SDHEA. Se inicia tratamiento con quimioterapia en infusión continua de Adriamicina (10 mg/m^2/día × 4 días), Vincristina (0,4 mg/m^2/día × 4) y VP 16 (75 mg/m^2/día × 4), asociados a Mitotane oral a dosis progresivas, siguiendo el protocolo de Bethesta (USA), con respuesta el tratamiento excelente, con normalización de los marcadores tumorales y regresión de los signos de virilización y normalización radiológica. Con fecha 25/03/03 y edad actual de 6 años, tiene una talla de 115 cm, (P 50), peso 19,7 (P50), tensión arterial 96/66. Está en tratamiento con Mitotane 500 mg 4 comprimidos diarios, Hidroaltesona 20 mg 2 comprimidos diarios y Astonin 0,1 mg 1 comprimido diario.
Conclusiones. *1.* Reseñar la respuesta excelente al tratamiento en el caso de un tumor maligno suprarrenal muy agresivo precozmente. Así como la respuesta excelente de las metástasis con el protocolo de Bethesta (USA). *2.* La buena evolución tras tres años de evolución sin que por el momento se haya producido una reactivación de las metástasis, y con un patrón de desarrollo en la actualidad normal.

40
VALORACIÓN DE LA ADRENARQUIA EN LA POBLACIÓN ESCOLAR ALICANTINA

A. Zubiaur, L. Ruiz, M. Zapico, R. Alfayate, J. Sánchez, J. Flores y A. Picó
Hospital General Universitario de Alicante.

Introducción. La pubertad es el período de transición de la infancia a la edad adulta, generándose cambios que afectan a todos los órganos y estructuras corporales. La variación en el inicio de la pubertad en una población sana es multifactorial, incluyendo el factor nutricional.

Los cambios puberales fueron descritos por Tanner en cinco estadios para el vello pubiano en ambos sexos, para los genitales externos en los varones y para el desarrollo mamario en las mujeres.

La maduración sexual acontece durante la pubertad bajo la influencia de las hormonas esteroideas gonadales y de andrógenos suprarrenales, fundamentalmente a expensas de sulfato de dehidroepiandrosterona (DHEAS), fenómeno conocido como la adrenarquia.

Objetivo. Conocer los valores de referencia de la DHEA-S y su relación con el desarrollo puberal en la población sana escolar alicantina.

Método. Se diseño una estudio descriptivo transversal con una muestra representativa elegida de forma aleatoria de 266 niños en edad escolar de 6 a 11 años de toda la provincia de Alicante. Se examinaron las siguientes variables; edad, sexo, estadio de Tanner, IMC, y DHEAS. Se realizó la determinación de esta última mediante Radioinmunoanálisis.

Resultados. De un total de 266 niños estudiados, se han obtenido los siguientes resultados:

	Edad (años)	n	Media ± DE	IC 95%
DHEAS (µg/ml)	6	27	0,25 ± 0,36	0,11-0,39
	7	37	0,27 ± 0,33	0,15-0,38
	8	35	0,46 ± 0,39	0,32-0,59
	9	53	0,64 ± 0,49	0,51-0,78
	10	36	0,85 ± 0,54	0,6-1,04
	11	37	0,99 ± 0,69	0,76-1,22
	Estadios de Tanner	**n**	**Media ± DE**	**IC 95%**
DHEAS (µg/ml)	P1G1	75	0,51 ± 0,50	0,40-0,63
	P1G2	2	0,85 ± 1,20	–9,9-11,65
	P1S1	43	0,44 ± 0,36	0,32-0,56
	P1S2	14	0,72 ± 0,51	0,43-1,02
	P1S3	3	0,54 ± 0,60	–0,97-2,05
	P2G1	2	1,06 ± 0,48	–3,26-5,38
	P2G2	10	0,86 ± 0,55	0,46-1,26
	P2G3	5	0,52 ± 0,79	–0,46-1,61
	P2S1	2	0,45 ± 0,63	–5,26-6,16
	P2S2	8	0,62 ± 0,61	0,11-1,14
	P2S3	9	0,70 ± 0,36	0,43-0,98
	P2S4	2	0,44 ± 0,62	–5,15-6,03
	P3S2	3	0,73 ± 0,64	–0,86-2,33
	P3S4	3	0,58 ± 0,35	–0,30-1,47

No hemos encontrado diferencias significativas entre la concentración de esta hormona y el sexo.

Tampoco hemos hallado correlación significativa entre la concentración de DHEAS y el Índice de Masa Corporal (IMC).

Conclusiones. No había hasta este momento valores de referencia sobre la adrenarquia en los niños sanos alicantinos hasta la realización de este estudio. Cortes-Blanco et al publicaron valores de referencia hormonales de función corticosuprarrenal en niños zaragozanos, con el que hemos encontrado similitudes con nuestros resultados.

En conclusión, no hemos encontrado diferencias de concentración de DHEAS en función de sexo ni de Índice de Masa Corporal (IMC). Las concentraciones de DHEAS si que presentaron un aumento en relación con la edad de los niños estudiados.

41
ASPECTOS CLÍNICOS DE LOS HIPERANDROGENISMOS OVÁRICOS

S. González, S. De Arriba, M.J. Hernández, E. Vázquez, J. Prieto, J. Cedeño y E. Álvarez
Pediatría. Unidad de Endocrinología. Hospital Universitario. Salamanca.

Introducción. El diagnóstico de Hiperandrogenismo ovárico (HO) es cada vez más frecuente en las consultas de Endocrinología pediátrica debido a que controlamos durante más tiempo a niñas que presentan algún signo sospechoso de que puedan evolucionar a esta patología, y a que tenemos más en cuenta este diagnóstico

Pacientes y métodos. Se incluyen once niñas (edades 12 años 7 meses-19 años 6 meses) que han acudido durante seis meses a la consulta, por primera vez o por revisión clínica. Se valoran antecedentes familiares, peso al nacimiento, motivo de consulta, datos antropométricos, estudio hormonal y actitudes terapéuticas

Resultados. *Antecedentes familiares:* diabetes tipo 2 –6/11, hirsutismo 5/11, calvicies 5/11, acnés intensos 3/11 retrasos puberales 2/11, obesidad, ciclos irregulares, hipercolesterolemia, síndrome XXX-1/11. Motivos de consulta: Hirsutismos-6 (notable hirsutismo se apreciaba en 8), amenorrea 2, acné 1 (en 6 el acné era intenso), ciclos irregulares/obesidad 2. El peso medio al nacimiento fue de 3,470 kg (2,500-4,150). Se excluyen dos casos con EG más corta de lo habitual. La talla media al diagnóstico fue de –0,3 DE, excluyendo un caso de displasia ectodérmica anhidrótica con talla de –2,7 DE. La edad media de la menarquia de las niñas fue 12,58 (10,8-14,5 años), frente a 13,02 años en las madres. Ecografías. Patrón de ovario poliquítico en 5, teratoma ovárico en 1. El volumen medio de los ovarios fue de 10,4 y 10,3 ml (dcho e izqdo respectivamente). En el test de Leuprolide se apreció respuesta elevada de 17-hidroxiprogesterona en 7 de 9 casos (respuesta media 3,2 ng/ml). El valor medio de LH a las 3 horas tras Leuprolide fue de 107 mlU/ml y de FSH 21 mlU/ml. El cociente LH/FSH fue superior a 2 en 7/9. En 6 casos había elevación de testosterona libre; en otros casos estaba aumentada la androstendiona y/o la DHEA-s y en un caso con obesidad e hipertriglicéridemia-hiperinsulinismo. El tratamiento más utilizado fue etinilestradiol y acetato de ciproterona. En un caso metformina. Los resultados fueron buenos en todos los casos; en una

recidiva se utilizó Flutamida. En el caso del teratoma se procedió a cirugía.

Conclusiones. En la etapa prepuberal pueden manifestarse signos clínicos que sugieran futuro HO. El hirsutismo es el motivo más frecuente de consulta. En los HO encontramos peso normal al nacimiento y edades variables de la menarquia. La ecografía, el resultado de 17-OH-progesterona tras Leuprolide, los valores de LH/FSH y la valoración de los andrógenos y de insulina permiten el diagnóstico. El tratamiento depende de la clínica y etiología; el más utilizado fue etinilestradiol y ciproterona.

42
EL TRATAMIENTO CON SENSIBILIZANTES DE LA INSULINA PREVIENE EL DESARROLLO DE HIPERANDROGENISMO OVÁRICO EN ADOLESCENTES CON ANTECEDENTES DE PUBARQUIA PRECOZ Y BAJO PESO AL NACER

L. Ibañez, A. Ferrer, C. Valls, M.V. Marcos, F. De Zegher y F. Rodríguez Hierro

Servicio de Endocrinología. Hospital San Joan de Deu. Barcelona.

Las niñas con antecedentes de pubarquia precoz (PP) y bajo peso al nacer (BPN) tienen un mayor riesgo de desarrollar hiperandrogenismo ovárico en la adolescencia, aún en ausencia de obesidad. El hiperinsulinismo peripuberal que presentan estas pacientes puede jugar un papel relevante.

Hemos estudiado si la administración de un sensibilizante de la insulina en los 6-12 meses posteriores a la menarquia previene el desarrollo ulterior de hiperandrogenismo ovárico. Sujetos de estudio: 24 adolescentes (edad: 12,4 años), con antecedentes de BPN para la edad gestacional (promedio: 2,4 kg) y PP (diagnóstico: 6,7 años), postmenárquicas, no obesas (IMC: 21,0 kg/m^2), con hiperinsulinismo. Las pacientes fueron randomizadas para recibir metformina (850 mg/d) o permanecer sin tratamiento durante 12 meses. Los niveles de glucosa, insulina, andrógenos, el perfil lipídico y la composición corporal (DEXA) se valoraron a los 0, 6 y 12 meses de tratamiento.

Basalmente, las pacientes presentaban dislipemia, niveles moderadamente elevados de andrógenos, aumento de la grasa truncal y reducción de la masa magra, comparadas con controles poblacionales de la misma edad. En las niñas no tratadas, los niveles de insulina, HDL-colesterol, LDL-colesterol, andrógenos, y las alteraciones de la composición corporal empeoraron durante el año de seguimiento. En el grupo tratado con metformina, el perfil lipídico y los parámetros hormonales se normalizaron en 6 meses, mientras que la composición corporal siguió mejorando entre los 6 y 12 meses de seguimiento ($p < 0.01$ para todas las variables).

En conclusión, el tratamiento precoz con metformina parece prevenir el desarrollo de hiperandrogenismo ovárico en pacientes con historia de PP y BPN. Estos resultados confirman el papel clave del hiperinsulinismo en la ontogenia de esta entidad; por otro lado, la normalización de los parámetros de composición coporal y del perfil lipídico pueden disminuir el riesgo cardiovascular a largo plazo.

43
EDEMA MASIVO DE OVARIO: UNA ENTIDAD INFRECUENTE EN LA INFANCIA

E. Apolinar, F. Moreno, N. Pons, C. Carles y V. Albiach

Servicio de Endocrinología Pediátrica. Hospital Infantil La Fe. Valencia

Introducción. El edema masivo de ovario es considerado un tumor sólido benigno muy poco frecuente. Como los tumores sólidos ováricos en la edad pediátrica son en su mayoría malignos, fácilmente estos raros casos terminan en una ooforectomía. Respecto a su tratamiento, la pexia del ovario contralateral es controvertida.

Caso clínico. Niña de 11 años remitida a nuestro hospital por dolor abdominal de 24 horas de evolución con vómitos asociados. No tiene antecedentes de interés. Menarquia a los 10 años. A la exploración presenta un abdomen blando y depresible, con maniobras apendiculares negativas y dolor en flanco derecho. Se le realiza ecografía pélvica y posterior TAC, que muestran un anexo derecho grande ($5,5 \times 7 \times 9$ cm: 173,2 cc), de ecoestructura heterogénea, con escasa vascularización, que desplaza el útero. El anexo izquierdo mide $4,1 \times 1,6 \times 3,1$ cm: 11,4 cc). Todo ello sugestivo de tumoración (¿cistoadenoma?) vs hematoma anexial. Los marcadores tumorales (β-HCG, AFP y CA –125) son negativos y el estudio hormonal seriado basal es normal. Ante el caso clínico se decide ooforectomía derecha con biopsia del ovario contralateral. Los resultados anatomo-patológicos informan de un edema masivo de ovario derecho, siendo la cuña del ovario izquierdo normal. Las ecografías de control muestran inicialmente una imagen del ovario izquierdo similares a las del derecho, siendo los últimos controles normales. La RNM pélvica muestra un anexo de $5 \times 2 \times 2,7$ cm con múltiples folículos y quiste de 2 cc dominante. Clínicamente la paciente está asintomática: Presenta ciclos menstruales normales con dismenorrea leve, desarrollo puberal completo y la exploración por aparatos es normal.

Comentarios. El edema masivo de ovario fue descrito por primera vez por Kalstone en 1969. Desde entonces se han publicado unos 70 casos, 30 de ellos en edad pediátrica. Se atribuye a una torsión parcial con obstrucción veno-linfática asociada, en un ovario sin patología previa, aunque evidencia de torsión sólo hay en el 50% de los casos. Aunque puede aparecer a cualquier edad, es más frecuente en adolescentes. Clínicamente puede presentarse como dolor abdominal agudo/subagudo (por torsiones parciales intermitentes del mesoovario), virilización, alteraciones ovulatorias o spotting, por aumento de la secreción esteroidea por las células del estroma, comprimidas por el edema. Muy raramente las pacientes presentan infertilidad, elevados niveles de andrógenos y estrógenos, pubertad precoz o ascitis e hidrotórax (síndrome de Meig). El diagnóstico diferencial incluye el fibroma ovárico, el linfangioma y el linfangiosarcoma. Suelen ser en el lado derecho, quizás debido al diferente drenaje veno-linfático, aunque en un 15% es bilateral. Aunque se ha descrito que ecográficamente la presencia de múltiples folículos ováricos en la periferia del córtex pueden ser muy indicativos de esta entidad, lo cierto es que no hay datos específicos, siendo el diagnóstico preoperatorio difícil, por lo que generalmente el tratamiento termina siendo una ooforectomía, debido en parte al gran tamaño de la lesión (5-40 cm), así como su naturaleza sólida en un pa-

ciente pediátrico. Sin embargo ante un ovario viable, dada la naturaleza benigna del proceso, se debe considerar el tratamiento conservador. Algunos autores proponen realizar una biopsia en cuña del ovario afectado para ver si la lesión es benigna: si el tejido cortical es normal, con islotes de estroma rodeados de edema, a veces con congestión linfática y venosa, el diagnóstico de edema masivo de ovario puede asumirse, pudiendo procederse a su pexia al útero o al ligamento ancho, para evitar la torsión recurrente. Han sido descritos pocos casos con este manejo en la literatura, pero en la mayoría de ellos la evolución es buena, con regresión del edema.

44
EVALUACIÓN DE LA MASA ÓSEA MEDIANTE ULTRASONOGRAFÍA EN 34 CASOS DE SÍNDROME DE KLINEFELTER ENTRE 4 Y 19 AÑOS NO SOMETIDOS A TRATAMIENTO HORMONAL. ESTUDIO PRELIMINAR

S. Jiménez[a], C. Rueda[b], E. Mayayo[a], M. Moros[a], M. Ruiz Echarri[b], J.I. Labarta[a], M. Bassecourt[c], M. Tamparillas[c] y A. Ferrández Longás[a]

[a]Endocrinología Pediátrica. Hospital Univ. Miguel Servet. [b]Centro Andrea Prader. DGA. [c]Genética. Hospital Univ. Miguel Servet. Zaragoza.

Introducción. En el Síndrome de Klinefelter se ha descrito como trastorno asociado osteoporosis relacionada con bajos niveles de tstosterona libre.

Objetivo. Evaluar la masa ósea mediante ultrasonografía en niños y adolescentes con Síndrome de Klinefelter no sometidos a tratamiento sustitutivo con testosterona.

Material y métodos. 34 casos de Síndrome de Klinefelter no tratados con testosterona [19 prepuberales (Tanner I) y 15 puberales (Tanner II-IV)], con edades entre 4 y 19 años, a los que se realizó un total de 60 densitometrías, [32 en período prepuberal (Tanner I) y 28 en período puberal (Tanner II-V)], por ultrasonidos con un aparato BDM SONIC 1200, campo de frecuencia de 1,25 megaHz, que realiza mediciones del 2.º al 5.º dedos de mano no dominante. Los resultados (media ± DE) se expresan según el valor Z-Score que calcula el aparato en función de tablas de normalidad realizadas con niños europeos. Se evaluaron también peso, talla, índice de masa corporal y volumen testicular en SDS calculados con los estándares del Centro "Andrea Prader" de Zaragoza. El estadío puberal se valoró según Tanner. Se han estudiado además los niveles séricos de testosterona libre (n:45, 20 prepuberales y 25 puberales) e IGF-I (n:24) expresados en SDS en relación a controles normales propios según edad y estadío puberal.

Resultados. Densitometría: 4 años: 0,32 (n1); 5 años: 0,55 ± 0,67 (n3); 6 años: –0,10 ± 0,41 (n4); 7 años: –0,31 (n1); 8 años: 0,03 ± 1,38 (n4); 9 años: 0,12 ± 0,85 (n3); 10 años: 0,31 ± 1,61 (n2); 11 años: –0,39 ± 0,95 (n9); 12 años: –0,15 ± 0,85 (n8); 13 años: –0,26 ± 0,66 (n8); 14 años: 0,79 ± 1,05 (n4); 15 años: 0,16 ± 0,63 (n3); 16 años: 0,44 ± 0,95 (n4); 17 años: –0,68 (n1); 18 años –0,15 ± 0,51 (n2); 19 años: 0,47 ± 0,20 (n3). En el estudio de correlaciones entre la densitometría con la edad, talla volumen testicular, IGF-I y testosterona libre no hubo relaciones significativas. Con el índice de masa corporal: r = –0,464 (p = 0,0002). Con el peso: r = –0,406 (p = 0,001). La media muestral total del Z-score de las densitometrías fue de 0,01 ± 0,83; Peso: 0,26 ± 1,32; Talla: 0,76 ± 1,03; Indice de masa corporal: 0,07 ± 1,31; Testosterona libre: 0,05 ± 0,79; IGF-I: 1,16 ± 2,38.

Conclusiones. *1.* La masa ósea estudiada mediante ultrasonografía es normal en la muestra con Síndrome de Klinefelter de nuestro estudio. *2.* La masa ósea se relaciona negativamente con el peso y el índice de masa corporal.

45
ANALISIS CLÍNICO-ANALÍTICO DE UN PACIENTE CON UN MOSAICISMO 45X0/48XYYY

B. Nievas Soriano, J.L. Ruibal Francisco, O. Pérez Rodríguez, L. Ortega Medina, C. Cotarelo Pérez y M.J. Lautre Ecenarro

Departamentos de Pediatría, Anatomía Patológica y Citogenética. Hospital Clínico Universitario San Carlos. Madrid.

Introducción. La presencia de tres o cuatro cromosomas Y en el cariotipo de un individuo es un hecho excepcional. Presentamos un paciente con un mosaicismo 45X0/48XYYY que es el segundo descrito en la literatura mundial y el primero en España. Analizamos sus principales aspectos clínicos y analíticos.

Caso clínico. Paciente varón de 18 años de edad quien consultó a la edad de 15,18 por hipocrecimiento. De su exploración física destacamos la presencia de facies tosca. Su talla era de 148,5 centímetros lo que equivalía a –3,3 UDS respecto a la población de referencia y a –2,7 de su talla genética. Su peso era de 40 kilos y su índice de masa general (BMI) de 19,32. Su edad ósea valorada por el método de Greulich y Pyle era de 14 años. Presentaba unos genitales externos de varón con un pene normal y un volumen testicular bilateral de 8 ml, una pubarquia V y una ginecomastia bilateral equivalente a una telarquia III.

La ultrasonografía cardíaca y abdominal no evidenció malformaciones anatómicas ni derivados mullerianos. La serie ósea fue normal, salvo un aplanamiento de ambas mesetas tibiales y una prominencia de ambos cóndilos femorales internos. Los tests psicométricos (WISC) demostraron un QI global de 94. Su talla final ha sido de 152 centímetros a –3,94 UDS para la población general y a –3,34 para la talla diana. Su volumen testicular definitivo ha sido de 8 ml.

Se realizaron estudios hormonales con los siguientes resultados: GH basal de 1 ng/ml, y un pico tras clonidina de 32 ng/ml. IGF-I 359 ng/ml. TSH 1,4 uUI/ml y T4-L 1,10 ng/dl. Los niveles de LH y FSH basales y tras administración de 100 ugr de LHRH mostraron un patrón de normosecreción de LH e hipersecreción de FSH (2,3 y 16 y 8 y 19 mUI/ml respectivamente), las tasas de testosterona libre fueron de 13,5 pg/ml y de estradiol de 20 pg/ml (normales). Una biopsia testicular mostró ausencia de células germinales con sólo células de Sertoli e hiperplasia de células de Leydig

Se practicaron estudios citogenéticos clásicos y mediante FISH. En sangre periférica se encontró un mosaico consistente en un 60% de células 48 XYYY y un 40% 45 X0. En células procedentes de la biopsia testicular hubo un porcentaje de células 48 XYYY y 45 XO del 85 y el 15% respectivamente.

Conclusiones. Los rasgos fenotípicos más importantes de nuestro paciente con un mosaicismo 48 XYYY/45 X0 fueron una talla final baja con relación a la talla diana, una facies tosca, una inteligencia en el límite inferior de la normalidad, unos genitales de varón bien conformados y un desarrollo puberal incompleto, con unos testículos en los que existían células de Leydig y de Sertoli pero no células germinales, y una ginecomastia bilateral.

46
MALFORMACIONES CARDIACAS ASOCIADAS A SÍNDROME DE TURNER

L. García-Guereta[a], J. Guerrero-Fernández[b], M. Martínez Ruíz[b], O. Gómez Bueno[b], M.A. Molina Rodríguez[b] y R. Gracia Bouthelier[b]

[a]Servicio de Cardiología Pediátrica. [b]Servicio de Endocrinología Pediátrica. Hospital Infantil La Paz. Madrid.

Un 30-50% de las pacientes con S de Turner pueden presentar cardiopatía congénita siendo las malformaciones más frecuentes la coartación aórtica (CoAo), especialmente en las series procedentes de servicios de cirugía cardíaca, y la válvula aórtica bicúspide.

Objetivo. Describir las malformaciones cardíacas y la evolución de una serie amplia de pacientes diagnosticados de S. de Turner.

Método. Revisión retrospectiva de los pacientes con S. de Turner estudiados en el Hospital Infantil La Paz en el período comprendido de 1970 al 2000 (seguimiento 2-20 años). Se estudiaron 95 pacientes de los cuales 61 tenían estudio en el Servicio de Cardiología. Se les realizó Rx. Tórax, ECG, ecocardiograma modo M, 2D, doppler y/o doppler-color según la época del estudio. A 19 pacientes se les realizó cateterismo y, a 3, resonancia magnética.

Resultados. 33 de los 61 pacientes estudiados (54%) de los 95 totales (35%) tenían una o más malformaciones cardíacas: CoAo 20 pacientes, válvula aórtica bicúspide 17, estenosis aórtica 4, hipoplasia de cavidades izquierdas 4, drenaje venoso pulmonar anómalo parcial 3, dilatación aneurismática de la aorta ascendente 2, CIA 2, CIV 2 y drenaje de vena cava superior izquierda a seno coronario 9. 15 pacientes eran menores de 1 año en el momento del diagnóstico (11 recién nacidos). 17/20 pacientes con CoAo fueron intervenidos. Una paciente falleció por infección por Aspergillus y 2 durante el seguimiento por causas no relacionadas con la cirugía (hemorragia pulmonar a los 5 años de la cirugía y muerte súbita). Dos pacientes se diagnosticaron de recoartación aórtica y se les realizó angioplastia con catéter. Una paciente desarrolló un aneurisma disecante después de una angioplastia con catéter balón realizada en 1985. Dos de los pacientes con estenosis aórtica han requerido cirugía con buena evolución así como 2 pacientes con CIA y 1 con CIV. Los 4 pacientes con hipoplasia izquierda rechazaron el tratamiento y fallecieron.

Conclusiones. Las cardiopatías más frecuentemente constatadas en nuestra serie fueron la coartación aórtica seguida de la válvula aórtica bicúspide.

47
ASOCIACIÓN FAMILIAR DE SÍNDROME DE TURNER POR DELECIÓN DEL BRAZO CORTO DEL CROMOSOMA X, 46X del(Xp) (pter-p12)

M. Ferrer Lozano[a], N. Gonzalvo Davoli[a] y M. Tamparillas[b]

[a]Servicio de Pediatría. Hospital General San Jorge. Huesca.
[b]Sección de Genética. Hospital Infantil Miguel Servet. Zaragoza.

Caso clínico. Niña de 4 años 5 meses remitida para estudio por retraso ponderoestatural.

Antecedentes personales: embarazo normal. Parto a las 37 semanas por cesárea por prolapso de cordón. Peso: 2.760 g, talla: 47 cm, Apgar: 9/10. Cromatina de Barr positiva. Estridor laríngeo congénito. A los tres meses se detecta discreta hipertrofia de clítoris por lo que se realiza determinación de 17-OH-progesterona y 11-desoxicortisol que son normales. Hernia inguinal derecha intervenida. Mala comedora y vomitadora habitual, con peso y talla por debajo del percentil 3. Desarrollo psicomotor normal.

Antecedentes familiares: talla materna de 141,9 cm, menarquia a los 13 años. Talla paterna de 164,5 cm. Talla genética: 146,7 cm. Antecedente de tallas bajas en la familia materna.

Exploración física: a los 4 años 5 meses: talla 92,8 cm (–2,43 DS), peso 12,6 kg (–2,15 DS), perímetro cefálico: 49,5 cm (p25). Alteración de las proporciones corporales con aumento de la relación segmento superior/segmento inferior (segmento inferior:42,3 cm). Constitución atlética. Frente ancha, orejas despegadas, hipertelorismo, epicantus, cuello corto sin pterigium. Cabello de implantación normal. Surco único en mano derecha. No presenta soplo cardíaco. Genitales externos femeninos normales. Resto de la exploración física normal.

Exploraciones complementarias: hemograma y bioquímica normales. Anticuerpos antigliadina y antiendomisio negativos. IGF-1: 150 ng/ml, IGF-BP-3: 2,62 ng/ml, TSH: 5,42 uU/ml (vn: 0,4-4 uU/ml), T4: 1,5 ng/dl. Test de ejercicio-propanolol: GH de 11,41 ng/ml. Radiografía de mano izquierda: edad ósea de 5 años. Cariotipo: 46X del (Xp) (pter-p12). Se realiza cariotipo a los padres siendo el cariotipo del padre 46 XY normal y el de la madre con la misma dotación cromosómica que su hija. La ecografía renal y ginecológica son normales.

Se instaura tratamiento con HGH a dosis de 1 U/kg/semana y posteriormente se añade tiroxina 25 mcg/día. La respuesta es muy favorable, con velocidad de crecimiento de 8,4 cm/año durante el primer año de tratamiento. En el último control, a los 7 años 3 meses de edad y tras 2 años de tratamiento, presenta una talla de 114,4 cm (–1,3 DS), peso de 21,8 kg (P25), velocidad de crecimiento de 7,7 cm/año y edad ósea de 7 años 6 meses (PC:148,1 cm).

Comentario. Aproximadamente un 20% de las pacientes con fenotipo Turner presentan una delección parcial de uno de los cromosomas X. La gran variabilidad fenotípica de estas pacientes viene determinada por el tipo de alteración citogenética. Se conocía que cuando la delección afecta al brazo largo se produce disgenesia gonadal, mientras que la delección del brazo corto da lugar a baja talla y fenotipo Turner. Los recientes avances en genética molecular han permitido aislar el gen SHOX *(short stature homeobox containing gene on the × chromosome)* en el extremo del brazo corto del cromosoma X. La afectación de dicho gen sería la responsable de la talla baja con acortamiento del segmento inferior y de algunas de las malformaciones esqueléticas propias del fenotipo Turner en pacientes con función ovárica y fertilidad conservadas. En estos casos se aconseja ampliar el estudio genético a los familiares con "baja talla familiar".

48
DISGENESIA GONADAL PURA XY

P. Gracia, J. Playán, M.J. Pamplona, M.L. Gracia, A. Barragán, M. Monreal, P. Trincado y R. Albero

Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital Universitario Miguel Servet. Zaragoza.

La disgenesia gonadal pura es una enfermedad infrecuente. Se trata de pacientes con gónadas disgenéticas y sexo genético

normal (XX o XY). El fenotipo es femenino, con diferentes grados de desarrollo de los caracteres sexuales secundarios, desde la ausencia completa hasta un fenotipo femenino normal, y ocasionalmente signos de virilización. Desde el punto de vista clínico se sospecha en una niña con amenorrea primaria, infantilismo sexual y ausencia de signos turnerianos. Presentamos el caso de una niña de 16 años y 9 meses que presentaba caracteres sexuales secundarios acordes con su edad, y como única manifestación presentaba amenorrea primaria.

Antecedentes familiares. Madre con menarquia a los 14 años. Hermana de 15 años con menarquia a los 11 años.

Antecedentes personales. Embarazo y parto normal. Crecimiento normal con estirón puberal a los 16 años. Obesidad ligera, con mayor ganacia ponderal en los últimos 2 años. Desarrollo mamario a los 14 años acompañado de aparición de vello pubiano. Flujo vaginal mínimo. Desarrollo psicomotor normal.

Exploración. Peso 75,5 kg, talla 165,5 cm, no bocio, fenotipo femenino armónico, axilarquia negativa, mamas III-IV, pezones umbilicados, pubarquia II-III, estrías blanquecinas en abdomen. No masas ni megalias an abdomen. No estigmas turnerianos. TA 130/65.

Pruebas complementarias. Hemograma y bioquímica general normal. Hormonas tiroideas normales. ACTH 45 pg/ml (0-52 pg/ml), PRL 10 ng/ml, FSH 65,9 U/l, LH 23,9 U/l, TSH 2,8 U/ml (0,3-5,5 U/ml). Estradiol 17 pg/ml (25-450 pg/ml), progesterona 1,66 ng/ml, Testosterona total 0,34 ng/ml (0,04-0,9 ng/ml). ARP basal 0,55 ng/ml/h (0,2-2,8 ng/ml/h), aldosterona basal en bipedestación 75,2 pg/ml (7,5-300 pg/ml). Test de ACTH con 250 microg para 17-OH-progesterona, DHEA-S, androstenediona, 11-OH-cortisol y cortisol, alos 0, 30 y 60 minutos, todos ellos dentro de la normalidad. Eo 13 años y 6 meses. ECO mamaria normal. ECO ginecológica: útero hipoplásico, no se identifican anejos. TAC abdominal normal. Cariotipo 46 XY.

Se inicia tratamiento con estrógenos de forma progresiva y posteriormente se añadió tratamiento con progesterona, con lo que se consiguió ciclos menstruales normales. Se practicó anexectomía bilateral. Examen anatomopatológico de las muestras quirúrgicas: tejido fibroso laxo englobando estructuras tubulares primitivas con células ciliadas, compatible con disgenesia gonadal. Talla final 171 cm. Presentó problemas de bulimia y distorsión de la autoimagen, que fueron valorados por el servivio de Psiquiatría y catalogados de transtorno reactivo normal.

Conclusiones. *1.* La presencia de caracteres sexuales secundarios normales, motivó el diagnostico tardío del cuadro. *2.* La gónada a pesar de ser disgenética puede tener una capacidad en mayor o menor cuantía, de sintetizar esteroides sexuales, y con ello justificar el desarrollo de caracteres sexuales secundarios. *3.* Los transtornos de diferenciación sexual pueden tener gran repercusión en el bienestar psíquico.

49
VARÓN XX

M. Martínez Ruiz[a], O. Gómez Bueno[a], J. Guerrero Fernández[a], A. Oliver[a], I. González Casado[a], R. Gracia Bouthelier[a] e I. Nistal[b]

[a]Servicio de Endocrinología Infantil. Hospital Universitario La Paz. Madrid. [b]Servicio de Anatomía Patológica. Hospital Universitario La Paz. Madrid.

Introducción. El varón XX es una disgenesia gonadal testicular con alteraciones histológicas similares al S. Klinefelter y que hace estériles a los pacientes. Frecuencia: 1/20000 varones. Suele diagnosticarse en la pubertad por hipogenitalismo o ginecomastia. Al hacer cariotipo, sospechando S. Klinefelter, éste es 46,XX, con hipogonadismo hipergonadotropo. El 15-20% presentan genitales ambiguos.

Caso clínico. Neonato de 3 días remitido a Endocrinología Infantil por genitales ambiguos. AP: Embarazo y parto normales, a término. No ingesta de teratógenos. PRN 3380, TRN 50 cm. AF: Madre: 32 años, sana. GAV:1-0-1. Talla 169 cm. Padre: 31 años, sano. Talla 185 cm. No AF de anomalías de la diferenciación sexual. Exploración física: Genitales ambiguos, Prader III, con labios escrotales o escroto bipartito, clítoris-pene de 1 cm y seno urogenital único. Gónadas de 0,5 cm en formaciones escrotales. Pruebas complementarias: sistemáticos sangre y orina normales. 17 OHP: 0,9 ng/ml. Ecografía pélvica: no restos müllerianos. Cariotipo: 46,XX. Cistoscopia: uretra masculina, con utrículo prostático. Vejiga normal. Laparoscopia: no útero ni anejos. Se realiza clitoridoplastia y gonadectomía bilateral. Resultado Anatomo-Patológico: Gónadas similares a testes y epidídimo. Albugínea fina, bien colagenizada. Disgenesia tubular, con tubos seminíferos de diámetro reducido, conservando células de Sertoli y con alguna célula germinal con signos degenerativos. Intersticio sin células de Leydig diferenciadas. SRY, PABY, ZFY: negativos. Diagnóstico: Varón XX. En la actualidad, es una chica de 14 años (EC = EO), con tratamiento hormonal sustitutivo desde hace 2 años por hipogonadismo hipergonadotropo. Talla 172 cm (P97). Desarrollo puberal: Tanner III. Pendiente de realizar neovagina.

Discusión. Dentro de los estados intersexuales, debemos tener presente la posibilidad de Varón XX. No debemos olvidar solicitar cariotipo, 17OHP y ecografía abdominal como pruebas básicas, siendo el resultado Anatomo-Patológico (disgenesia del túbulo seminífero) lo que nos confirma el diagnóstico en este caso.

50
DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DEL PSEUDOHERMAFRODITISMO MASCULINO: ANÁLISIS MOLECULAR DE LOS GENES DEL RECEPTOR DE ANDRÓGENOS (AR) Y DE LA 5α-REDUCTASA TIPO 2 (SRD5A2)

M. Fernández-Cancio[1], C. Esteban[1], P. Andaluz[1], N. Torán[1], M. Albisu[1], C. Piró[1], I. Hernández de la Calle[1], A. Blanco[2], M.L. Granada[2], A. Rodríguez[3], R. Gracia[4], M.A. Molina[4], M.J. Martínez-Sopena[5], G. Lledó[6], J. Rodó[7], F. Rodríguez-Hierro[7], M. Marco[8], A. Carrascosa[1] y L. Audí[1]

[1]Hospital Materno Infantil Vall d'Hebron, Barcelona, [2]Hospital Germans Trias-Pujol, Badalona, [3]Hospital Txagorritxu, Vitoria, [4]Hospital La Paz, Madrid, [5]Hospital Clínico, Valladolid, [6]Hospital 12 de Octubre, Madrid, [7]Hospital Sant Joan de Déu, Barcelona y [8]Hospital Militar Gomez Ulla, Madrid.

Los pacientes 46,XY con pseudohermafroditismo masculino (PSHM) en los que la secreción de testosterona (T) es normal pueden ser portadores de una insensiblidad a los andrógenos (mutaciones en el gen AR) o de una deficiencia del enzima 5alfa-reductasa tipo 2 (mutaciones en el gen SRD5A2). El diagnóstico diferencial, clínico y bioquímico, entre estas dos entidades, antes de la pubertad, no siempre es posible y sólo puede ser confirmado mediante análisis molecular.

Después del estudio presentado en el XXIV Congreso de la SEEP (Anal Esp Pediatr 2002; 56: 159) en el que se caracterizaron 7 mutaciones en el gen AR, hemos analizado el gen AR

en otros 30 pacientes afectos de un síndrome de PSHM con fenotipo completo (CAIS; n = 10) e incompleto (PAIS; n = 20). Se ha extraído el DNA de sangre periférica y se han secuenciado los productos de PCR de los exones 1 a 8 del gen AR.
Se han caracterizado 13 mutaciones distintas (11 en 10 pacientes con CAIS y 2 en 2 pacientes con PAIS). Las mutaciones halladas se distribuyen: –1) en el exón 1: Q76Stop y una deleción de 2 pb que predice una proteína truncada de 498 aminoácidos (aa) y secuencia anómala a partir del aa 345; –2) en el exón 2: A573P y C579W; –3) en el intrón 2 y en el exón 3, las mutaciones IVS2 –2 A > C y K590E en el mismo paciente; –4) en el exón 4: D695Y y N705S; –5) en el exón 6: una deleción de 2 pb que predice una proteína truncada de 826 aa y secuencia anómala a partir del aa 784; –6) en el exón 7: R831Q; –7) en el exón 8: S888S, M895T y Q902K.
Existe una gran variedad de mutaciones en el gen AR: 8 de las 13 mutaciones detectadas no constan en la base de datos *http:/www.mcgill.ca/androgendb/*. En todos los pacientes con fenotipo CAIS se han hallado mutaciones (uno de los 10 pacientes es portador de 2 mutaciones); no así en los pacientes con fenotipo PAIS, en los que sólo se ha hallado alguna mutación en 2 de 20.
En los 18 pacientes sin mutación en el gen AR se estudió el gen de la 5alfa-reductasa tipo 2 (SRD5A2), secuenciándose los productos de PCR de los exones 1 a 5.
Cuatro pacientes procedentes de 4 familias distintas presentan mutaciones en el gen SRD5A2. El paciente 1 es homocigoto para la mutación Q126R. Los pacientes 2 y 3 son heterocigotos compuestos: Q126R/N193S y G115D/R246W respectivamente (en cada caso los padres son portadores de una de las dos mutaciones). En el paciente 4 se ha detectado un sola mutación en heterocigosis (Q126R), sin ningún otro cambio en las regiones codificantes. La dihidrotestosterona (DHT) sérica sólo fue medida en los pacientes 3 y 4: bajo estimulación con hCG la DHT no aumentó respecto a la concentración basal, de modo que el cociente T/DHT fue elevado (18,7 y 14,6 respetivamente).
Las mutaciones en el gen SRD5A2 podrían ser relativamente frecuentes (en el presente estudio 4/18) en los pacientes con PSHM, secreción normal de T y ausencia de mutaciones en el gen AR. La medida del cociente T/DHT bajo estimulación con hCG en edades prepuberales podría ser un marcador útil para orientar el diagnóstico diferencial.

51
SíNDROME DE RESISTENCIA COMPLETA A LOS ANDRÓGENOS DE DIAGNÓSTICO NEONATAL

J. Ferragut Martí[a], M. Caimari[a], J.I. Bregante[b], P. Ballin[a], M.C. Perez Velasco[a], P. Ramos[c], C. Roselló[d], J. Rosell[e]

[a]Pediatría, [b]Cirugía Pediátrica, [c]Anatomía Patológica, [d]Radiología y [e]Genética. Hospital Son Dureta. Palma de Mallorca.

Introducción. La forma completa del síndrome de resistencia a los andrógenos se da en 1/20.000 a 1/60.000 recién nacidos varones. Su diagnóstico neonatal es excepcional. El caso que presentamos revela la importancia de una correcta exploración inicial.
Caso clínico. Recién nacido hembra, en cuya exploración se observa hipoplasia de labios menores. El aspecto de los genitales externos es femenino. En labios mayores se palpan estructuras redondeadas que parecen corresponder a gónadas. Es el segundo hijo de una madre de 24 años, con embarazo y parto normales. Padre, de 34 años, sano. Una hermana de la madre, de 34 años con amenorrea primaria; otras dos han precisado cirugía para mantener relaciones sexuales, y son estériles. Dos hermanas de la abuela materna, de 50 y 34 años, no tienen hijos. Hemograma, orina, glucemia, GOT, GPT, proteínas, Ca, P: normales. FSH y LH: indetectables. Testosterona: 0,69 ng/ml. Cortisol: 4,3 μg/dL.17-OHP: 0,38 ng/ml. Ecografía abdominal: no se visualiza útero; vejiga urinaria normal; en labio mayor derecho se identifica una gónada de 0,8 × 0,4 cm, de estructura homogénea, rodeada de líquido; en labio izquierdo se detecta una gónada con estructura adyacente de tipo epidídimo, compatible con testículo, rodeado de líquido. RM de pelvis: en ambos conductos inguinales se visualizan estructuras que parecen corresponder a los testículos. No se visualizan útero ni ovarios. Entre uretra y recto se visualiza una vagina rudimentaria. Cariotipo: 46,XY. Estudio molecular de las regiones del cromosoma Y (SRY, AZFa, AZFb, AZFc): no se detectan deleciones. El estudio del gen del receptor de andrógenos revela una banda extra en el exon 4. La secuenciación del exon 4 demuestra la presencia de una mutación D690G en hemizigosis. Desde el momento inicial se decide asignación de sexo femenino, dadas las características de los genitales externos. A partir del primer mes la palpación de labios mayores difícilmente permite la detección de las gónadas. A los 4 meses, estando en espera para gonadectomía bilateral, se detecta hernia inguinal derecha, practicándose a la vez herniorrafia inguinal y gonadectomía bilateral. El examen histológico de las gónadas (de 4 g. y 3,5 cm la derecha y 3 g. y 2,4 cm la izquierda) revela tejido testicular neonatal de histología normal.
Discusión. El síndrome de resistencia completa a los andrógenos o síndrome de Morris, raramente se detecta en la infancia. Muchas veces se diagnostica al operar una hernia inguinal en una hembra, o en la pubertad o edad adulta, cuando una mujer fenotípicamente normal consulta por amenorrea.Un dato que debe orientar hacia el diagnóstico es la historia familiar, dada la herencia recesiva ligada a X, si la madre tiene hermanas estériles y con amenorrea primaria, o genitales ambiguos, si tienen la forma incompleta. Es típica la escasez de vello sexual. En el período neonatal, dada la normalidad de los genitales externos en las formas completas, sólo la palpación de gónadas en labios mayores puede llevar al diagnóstico, y ello no siempre resulta fácil. Para la confirmación se requiere el estudio molecular del gen del receptor de andrógenos, localizado en el cromosoma $Xq_{11\text{-}12}$. La asignación de sexo en estos niños es femenina, y debe llevarse a cabo gonadectomía profiláctica bilateral precoz.

52
HETEROGENEIDAD CLÍNICA DE LAS MUTACIONES EN EL GEN RA (RECEPTOR DE ANDRÓGENOS): SÍNDROME DE INSENSIBILIDAD A LOS ANDRÓGENOS (AIS)Y ATROFIA MUSCULAR BULBOESPINAL

C. Quinteiro[a], J. Barreiro[b], L. Castro[b], P. Fariña[c], J. Fernández Toral[d], L. Loidi[a], M. De la Fuente[a], V. Lourido[a], P. Cabanas[b], F. Domínguez[e] y M. Pombo[a]

[a]Medicina Molecular, Hospital Clínico Universitario Santiago de Compostela. [b]Endocrinología, Crecimiento y Adolescencia, [c]Servicio de Pediatría, Hospital Cristal Piñor Orense. [d]Genética Pediátrica y [e]Departamento Fisiología, Hospital Central de Asturias. Oviedo.

Introducción. La heterogeneidad clínica consiste en la aparición de fenotipos clínicamente diferentes a partir de mutaciones en el mismo gen. El gen RA situado en el cr. Xp11-12 co-

difica para la proteína receptor de andrógenos de 910-919 aminoácidos, esta variación de tamaño se debe a un número variable de repeticiones de un trinucleótido CAG en el exón 1 del gen.

El AIS es una de las causas de pseudohermafroditismo masculino y tiene una expresión clínica variable: son pacientes con cariotipo 46XY con un espectro clínico que va desde un fenotipo totalmente femenino (formas completas o CAIS) hasta las formas leves de varones con esterilidad y/o ginecomastia (formas MAIS) pasando por las formas intermedias de ambigüedad genital (formas parciales o PAIS). La causa de esta enfermedad son mutaciones puntuales del gen RA.

La atrofia muscular bulboespinal o enf. de Kennedy es un trastorno de neurona motora inferior que afecta a adultos de mediana edad y se manifiesta por un cuadro progresivo de atrofia de los músculos de las extremidades y de los dependientes del bulbo. Cursa con formas leves de insensibilidad a los andrógenos. El defecto molecular subyacente es una expansión de la repetición CAG en el primer exón del gen RA.

Pacientes y métodos. 6 pacientes, de los cuales 5 se presentaban clínicamente como formas completas y una con un fenotipo de insensibilidad parcial (genitales ambiguos, cariotipo 46XY y en la ecografía no se observa ninguna estructura que pudiera corresponder a útero o vagina).

3 mujeres sanas, hermanas de pacientes diagnosticados de la enf de Kennedy, pertenecientes a dos familias.

Se obtuvo ADN por un método convencional fenol-cloroformo a partir de sangre periférica. Para la búsqueda de mutaciones puntuales se amplificó mediante PCR toda la región codificante del gen RA en 12 fragmentos y posteriormente se secuenciaron mediante el método dideoxi. Para el estudio del triplete CAG se amplificó un fragmento del exón 1 y su tamaño se estimó con una electroforesis en gel de poliacrilamida en un Alf-Express DNA Sequences.

Resultados. En los pacientes con CAIS se encontraron las siguientes mutaciones: 308insAT, invDSG > T + 1, 766delT, 891insT que por diferentes mecanismos originan una alteración en la pauta de lectura y producen una proteína de tamaño anómalo y I780M que afecta a la unión de los andrógenos al receptor. La paciente con el fenotipo parcial tenía la mutación V688L, que es una mutación de sentido equivocado que altera la dimerización del receptor después de su unión al ligando. Las mutaciones 308insAT, invDS G > T + 1 y 891insT no han sido previamente descritas.

En el despistaje de la enf de Kennedy encontramos que una de las mujeres era portadora de un alelo expandido: 19/49 repeticiones (V.N. 10-36). Las otras dos tenían ambos alelos de tamaño normal.

Conclusión. La heterogeneidad clínica es una característica a tener en cuenta en el estudio de las enfermedades genéticas. El análisis molecular del gen RA esta indicado tanto en AIS como en la enf de Kennedy porque en ambas lleva al diagnóstico de confirmación de una enfermedad ya sugerida por la clínica, limitándo además el número de pruebas de diagnóstico diferencial y permite el estudio presintomático en miembros de una familia con una enfermedad neurológica conocida.

El estudio genético debe realizarse sólo en el contexto de un consejo genético amplio, en el que las consecuencias de los posibles resultados sean bien entendidos y se disponga de unos servicios de apoyo adecuados.

53
SÍNDROME DE ROKITANSKY ASOCIADO A MALFORMACIONES RENALES (FORMA ATÍPICA O TIPO B)

A. Jaramillo, S. Artigas, A. Ferrer, L. Ibáñez y F. Rodríguez Hierro
Hospital San Joan de Deu. Endocrinología Pediátrica. Barcelona.

Introducción. El síndrome de Rokitansky-Kuster-Mayer-Hauser se define como la ausencia congénita de los derivados de los conductos mullerianos (dos tercios superiores de vagina, trompas y útero). En general este síndrome se presenta en pacientes fenotípicamente femeninas con cariotipo 46, XX y gónadas normales o disgenéticas.

Caso clínico. Mujer de 14 años y 7 meses controlada en nuestro servicio desde los nueve años por tiroiditis autoinmune e hipotiroidismo secundario (tratamiento sustitutivo, bien compensado). Presenta ausencia de menarquia. En la exploración física presentaba un bocio difuso grado 1b. El desarrollo sexual de Tanner era S4-P5-A3. Peso y talla en p50. Resto de exploración física normal. Genitales externos femeninos normales. Se realiza analítica sanguínea basal: LH: 22,3 UI/L (< 8). FSH: 4,94 UI/L (< 12). Testosterona: 89 ng/dl (< 63). Estradiol: 56 pg/ml (< 136) SHBG: 100 nmol/L (27-101). Cariotipo: 46, XX. Ecografía pélvica: no se visualiza útero ni ovarios. Tras estos resultados se realizó un test de estimulación con agonistas de GnRH que mostró a las 24 horas: LH: 167 UI/L, FSH: 28,9 UI/L, Estradiol: 352 pg/ml. La RNM abdominal confirmó la ausencia total de útero y un fondo de saco vaginal, los ovarios se localizaron en situación ectópica. Las trompas fueron normales. Asimismo se observó una agenesia renal derecha y un riñón izquierdo pélvico.

Discusión. El síndrome de Rokitansky-Mayer-Kuster-Hauser se definió clásicamente como la ausencia congénita de los derivados de los conductos mullerianos (dos tercios superiores de vagina, útero y anejos). Es la causa del 20% de las amenorreas primarias. En general este síndrome se presenta en pacientes fenotípicamente femeninas con cariotipo 46, XX. Se ha descrito su asociación con malformaciones del aparato urinario (riñones ectópicos, con agenesia o disgenesia) y óseas. La falta de desarrollo de las estructuras mullerianas sugiere la presencia del *factor antimulleriano* (que normalmente es producido por el teste y cuyo gen precursor se encuentra en el cromosoma Y). Existen otros casos publicados en que dicho síndrome se presenta en pacientes hipotiroideas, sin embargo esta asociación puede ser casual. Nuestro caso corresponde a una forma B o atípica que asocia malformaciones renales.

54
INCIDENCIA DE DIABETES MELLITUS TIPO 1 EN EL ÁREA SUR DE PONTEVEDRA DURANTE EL AÑO 2002

J.L. Chamorro Martín, N. Balado Insunza, B. Suárez Traba, E. Alfonso Evisa y D. González Lestón
Complexo Hospitalario Universitario Xeral-Cíes de Vigo.

Objetivos. Estimar la incidencia de Diabetes Mellitus tipo 1 (DM1) en niños menores de 14 años en el área sur de la provincia de Pontevedra, evaluando factores epidemiológicos como la edad de inicio, sexo, variación estacional y procedencia urbana o rural. Conocer las características clínicas y analíticas de los nuevos casos de DM1 diagnosticados en el año

2002 en el Hospital de referencia del área de salud (Complejo Hospitalario Universitario Xeral-Cíes de Vigo). Valoración de marcadores inmunológicos al inicio con el estudio de autoanticuerpos anti-célula β pancreática.

Pacientes y métodos. En el estudio se incluyeron los nuevos casos de DM1 en niños menores de 14 años que ingresaron en nuestro centro entre el 1 de enero y el 31 de diciembre del 2002. Se recogieron datos epidemiológicos, clínicos y bioquímicos mediante un protocolo que se formalizó al ingreso. Los datos de población proceden de los registros del Servicio Gallego de Salud del año 2002.

Resultados. Se diagnosticaron 15 casos. La tasa de incidencia estimada es de 21,5 casos/100.000 habitantes/año. La distribución por sexo es 66% niños y 34% niñas. Por grupos de edad, el porcentaje de casos es: *a)* 0-4 años: 6 casos (40%), *b)* 5-9 años: 4 casos (26%) y *c)* 10-14 años: 5 casos (33%).La media de edad de inicio es 6,5 años. En cuanto a la variación estacional: Invierno: 46%, Primavera: 20%, Verano: 20% y Otoño: 13%. La incidencia estimada por zonas: urbana (26%) y rural (74%). El tiempo medio de diagnóstico fue de 19,4 días (rango 2-60 días). Por grupos de edad, el tiempo medio de diagnóstico fue de: *a)* 0-4 años: 17,6 días, *b)* 5-9 años: 17,2 días y *c)* 10-14 años: 25,4 días. Los síntomas previos al inicio fueron: poliuria y polidipsia (100%), anorexia y enuresis nocturna (73%), pérdida de peso (80%), vómitos (20%), astenia y polifagia (6%). La glucemia: 409,4 mg/dL (rango: 214-834). HbA1c: 10,4% (rango 7,8-16). Cetonuria y glucosuria: 100%. La positividad de los autoanticuerpos anti-célula β pancreática al inicio fueron: ICA: 60%, IA2: 50%, anti-GAD: 50%; IAA: 20%.

55
EVOLUCIÓN DE LA INCIDENCIA DE DIABETES MELLITUS TIPO 1 EN MENORES DE 5 AÑOS. CATALUÑA 1989-2000

V. Borrás[a], E. Sanchez[b], N. de Lara[c] y C. Castell[c]

[a]Servicio de Pediatría Hospital General de Granollers. Barcelona.
[b]Agencia de Evaluación de Tecnología e Investigación Médica. Barcelona.
[c]Dirección General de Salud Pública. Consejo Asesor sobre la Diabetes. Barcelona.

Introducción. La incidencia de Diabetes Mellitus tipo 1 (DM1) se ha incrementado en las últimas décadas principalmente a expensas de los niños menores de 5 años. Los estudios de incidencia de DMI son una de las líneas prioritarias de investigación en diabetes a nivel mundial.

Objetivo. Evaluar la incidencia de DM1 en niños menores de 5 años en Cataluña durante el período 1989-2000.

Pacientes y metodología. La información se ha obtenido a partir de los datos del registro catalán de incidencia de DM1 iniciado en 1987 e incluido en el programa colaborativo europeo EURODIAB a partir de 1989. El grado de exhaustividad del registro en este grupo es del 98%.

Se calculan incidencias globales (1989-2000) y para los períodos (1989-1994 y 1995-2000), utilizando como denominadores la población del padrón de 1991 para el primer período y del padrón de 1996 para la incidencia global y del segundo período. Para el cálculo del intervalo de confianza al 95% (IC 95%) se ha utilizado la distribución de Poisson.

Resultados. Durante los años 1989-2000 se han registrado 211 nuevos casos de diabetes en menores de 5 años, 109 niños y 102 niñas. En la tabla adjunta se reflejan las tasas de incidencia de DM 1 (IC 95%) por 100.000 habitantes y año, por período y sexo:

Período	Niños	Niñas	Total
1989-1994	5,27 (3,86-7,04)	4,45 (3,11-6,16)	4,87 (3,88-6,05)
1995-2000	7,67 (5,89-9,82)	8,35 (6,46-10,64)	8,01 (6,68-9,51)
1989-2000	6,64 (5,45-8,01)	6,46 (5,27-7,84)	6,55 (5,69-7,49)

Conclusiones. Se observa un aumento significativo de incidencia de DM1 en menores de 5 años en el período 1995-2000 comparado con el período 1989-1994. La incidencia global por sexos es similar, aunque destaca un incremento significativo de incidencia en las niñas en el segundo período. El patrón de incidencia de diabetes en menores de 5 años en Cataluña es semejante a otros países de Europa.

56
CARACTERÍSTICAS DE LOS NIÑOS CON DIABETES MENORES DE 5 AÑOS DIAGNOSTICADOS EN CATALUÑA EN EL PERÍODO 1989-2000

V. Borrás[a], E. Sánchez[b], N. de Lara[c] y C. Castell[c]

[a]Servicio de Pediatría Hospital General de Granollers. Barcelona.
[b]Agencia de Evaluación de Tecnología e Investigación Médica. Barcelona.
[c]Dirección General de Salud Pública. Consejo Asesor sobre la Diabetes. Barcelona.

Introducción. En las últimas décadas se ha observado un incremento de incidencia de Diabetes *Mellitus* tipo 1 (DM1) en niños menores de 5 años. Los niños con diabetes, a esta edad, tienen unas características comunes que pueden justificar su consideración como un subgrupo especial dentro de los niños con DM1 en edad pediátrica.

Objetivo. Describir las características clínicas y el patrón estacional asociados al inicio de la DM1 en el grupo de menores de 5 años diagnosticados en Cataluña desde 1989 hasta el 2000, comparando dos períodos de 6 años, entre 1989 y 1994 y entre 1995 y 2000.

Pacientes y metodología. La información se ha obtenido a partir del registro catalán de DM1 incluido en el programa colaborativo europeo EURODIAB. Se han evaluado las variables siguientes: sexo, edad, características clínico-metabólicas, enfermedad asociada, existencia de factor desencadenante, duración de los síntomas previos al diagnóstico. También presencia y duración de lactancia materna, antecedentes familiares de DM tipo 1 y 2 y estacionalidad.

Análisis estadístico: tests de comparación de medias y chi cuadrado.

Resultados. Se han registrado 211 nuevos casos de DM1: 109 niños y 102 niñas. La media de edad en el diagnóstico fue de 2,9 años: 3,1 años para el primer período y 2,8 años para el segundo (p = 0,05). La forma de presentación fue con cetosis en el 28,2% de casos, con hiperglucemia simple en el 20% y con cetoacidosis en el 51,8% (42,7% en el primer período vs 57,4 en el segundo, p = 0,001). En el 21,5% de los casos se registró la existencia de un suceso desencadenante del debut atribuido en el 19% a un proceso infeccioso. El 60% de los niños fueron diagnosticados con una duración de síntomas previos al diagnóstico menor a un mes, siendo los más

pequeños diagnosticados antes. Entre los 146 casos con información sobre lactancia, el 72% había recibido lactancia materna. En conjunto, 18,5% presentaban antecedentes familiares de DM1, siendo el padre el más afectado, y el 28% antecedentes de DM 2. Octubre fue el mes en el que se diagnosticaron más niños seguido de junio, julio y febrero.

Conclusiones. 1. La forma de presentación más frecuente fue la cetoacidosis. *2.* Se constata un aumento significativo de cetoacidosis en el segundo período respecto al primero, posiblemente relacionado con la media de edad al diagnóstico menor. *3.* No se observa estacionalidad en el diagnostico de la DM1 en este grupo de edad.

57
MONITORIZACIÓN CONTINUA DE GLUCEMIA (CGMS) EN NIÑOS. IMPLANTACIÓN, SEGUIMIENTO Y DIFICULTADES

E. Armengol, M. Losada, S. Sadino, M. Gussinyé y A. Carrascosa

Servicio de Endocrinología Infantil Hospital Materno Infantil Vall d'Hebron. Barcelona.

Introducción. Existen patologías donde el mejor conocimiento de las variaciones de la glucemia contribuye a optimizar el tratamiento de las mismas. En la práctica no es posible realizar suficientes glucemias capilares para detectar todas las variaciones diarias de la glucosa obteniéndose los datos de un determinado momento pero no la tendencia del perfil glucémico diario.

Objetivo. Exponer la experiencia en la monitorización continua de glucosa en 46 niños con diversas patologías.

Material y métodos. Se realizaron 72 monitorizaciones en 42 pacientes de 9 meses a 18 años de edad, y 4 adultos jóvenes mayores de 18 años controlados en el Servicio de Endocrinología Pediátrica de nuestro hospital.

28 pacientes eran diabéticos, 14 de los cuales fueron incluidos en el ensayo clínico multicéntrico en niños con diabetes tipo 1 que se está realizando en toda España. 21 pacientes presentaban las siguientes patologías: hiperinsulinismo, glucogenosis, déficit de de ACTH, déficit de β oxidación de los ácidos grasos, hiperplasia suprarrenal congénita y epilepsia intratable.

Se utilizó el monitor CGMS (Continuous Glucose Monitoring System) de MiniMed.

La implantación e instrucción de los pacientes y/o familiares fue llevada a cabo por dos diplomadas en enfermería.

Resultados. La zona de inserción del sensor fue en el glúteo, excepto en una paciente que se realizó en la zona abdominal.

57 registros (79,2%) fueron realizados satisfactoriamente. En 15 registros (20,8%) se presentaron diversas dificultades: 3 (20%) fallos en la implantación, 10 (66,6%) fallos en la introducción de variables en el monitor, y 2 (13,3%) fallos mecánicos (cable, sensor). 5 de estos registros (33,3%) fueron descartados a consecuencia de los fallos.

La aceptación fue buena en 43 pacientes (93,5%) y regular en 3 pacientes (6,5%). La aceptación de los familiares fue buena en todos los casos.

Los pacientes de corta edad tuvieron que ser supervisados y/o controlados por familiares y maestros, lo que dificultó el proceso.

Los pacientes diabéticos presentaron mayores dificultades en la continuidad del registro que el resto de los pacientes.

Conclusiones. La monitorización continua de glucosa (CGMS) en niños es un procedimiento inocuo para el paciente, con mínimas dificultades técnicas que permite obtener un perfil glucémico diario durante un período de 3 ± 1 días.

58
CONTROL METABÓLICO EN NIÑOS Y ADOLESCENTES GALLEGOS CON DIABETES MELLITUS TIPO 1

J. Barreiro, J.L Chamorro[1], A. Cepedano[2], P. Fariña[3], A. Pavón[4], P. Lázaro[5], M. Rodriguez[6], I. Quintela[7], M.J. Pita[8], M.M. Rodicio[9], M. Caramés[10], M. Santos[11] y A. Novo[11].

Unidad de Endocrinología, Crecimiento y Adolescencia. Departamento de Pediatría. Facultad de Medicina de Santiago (USC). Grupo de Diabetes Infantil de Galicia: Hospital Clínico Universitario de Santiago, [1]Hospital Xeral-Cies de Vigo (Pontevedra), [2]Hospital Xeral Calde de Lugo (Lugo), [3]Hospital Cristal Piñor (Orense), [4]Hospital Provincial de Pontevedra (Pontevedra), [5]Hospital Materno Infantil Teresa Herrera (A Coruña), [6]Hospital de Barbanza (A Coruña), [7]Hospital Virxe da Xunqueira (A Coruña), [8]Hospital Comarcal de Monforte (Lugo), [9]Hospital da Costa Burela (Lugo), [10]Hospital Comarcal Valdeorras (Ourense), [11]Hospital Arquitecto Marcide de Ferrol (A Coruña).

Objetivo. Investigar la situación actual de los niños de 0 a 15 años con diabetes mellitus tipo 1 con respecto al régimen terapéutico y grado de control metabólico.

Material y métodos. Estudio transversal realizado con los pacientes diagnosticados de diabetes mellitus tipo 1, que acuden a consultas externas de los Hospitales del Sergas. En el protocolo de recogidas de datos, se incluía: edad actual, sexo, edad de diagnostico y tiempo de evolución, peso, talla, régimen terapéutico (unidades de insulina/kg/día, número de dosis e insulina extra) y control metabólico: HbA1c media del último año (rango normal: 3,7-5,1) e hipoglucemias.

Resultados. Se revisan los datos de 152 pacientes. La distribución por sexo es: niños 57,9% (88 casos) y 42,1% niñas (64 casos). Por grupos de edad: *a)* 0-4 años: 15 pacientes con una media de edad de 3,6 ± 1,1 años (rango 18 meses-4,9 años), edad de debut 1,9 ± 2,6 años (rango 8 meses-4,2 años) y con una media de evolución de 1 año y 7 meses. El 53,3% reciben dos inyecciones diarias de insulina y el 46,6% tres. La dosis media de insulina es de 0,72 ± 0,2 UI/kg/día. El 60% administran insulina extra. La HbA1c media fue de 7,5% ± 0,9 (en el 20% es superior a 8%). El 13,3% (dos pacientes) sufrieron hipoglucemias severas. *b)* 5 a 9 años: 41 pacientes (26,3%) con una media de edad de 7,7 ± 1,5 años y un tiempo de evolución de 2,5 ± 1,9 años (rango: 11 meses-7 años). 25 pacientes (60,9%) reciben dos dosis de insulina y 19 pacientes tres dosis (39%). La dosis es de 0,77 ± 0,2 UI/kg/día y hubo administración extra en el 51,2%. Su HbA1c media fue de 7,53% ± 1,2 (en 29,2% es superior al 8%). Hipoglucemias severas en el 14,6%. *c)* 10 a 14 años: Se estudiaron 96 niños (63,1%). Con una media de edad de 12,8 ± 1,3 años (rango: 10,1 a 15 años) y tiempo de evolución de 4,3 ± 3,7 años (rango: 1 año a 12 años). El 39,6% reciben dos inyecciones al día y el 60,4% tres dosis. Administran insulina extra el 73,9% (71 pacientes). La dosis fue de 0,9 ± 0,3 UI/kg/día. La HbA1c media del último año es 7,6% ± 1,3 (en 34,3% es superior a 8%). Hipoglucemias severas en 10,4%.

Conclusiones. La utilización de tres o más dosis, así como la utilización de insulina extra es más frecuente en grupo de 10 a 15 años. El control metabólico empeora con la edad y el tiempo de evolución.

59
ESTUDIO DE LA HEMOGLOBINA GLUCOSILADA EN LA EVOLUCIÓN DE LA DIABETES

F. Manzano Recio, J. Prieto Veiga, J. Cedeño Montaño y E. Alvarez Aparicio
Unidad de Endocrinología Pediátrica. Hospital Universitario de Salamanca.

Introducción. La hemoglobina glicosilada (HbA1C) es un parámetro importante que evalúa el control metabólico de los niños con diabetes en aproximadamente los tres meses anteriores. Consideramos bueno el control cuando la HbA1C es menor de 8% en niños pequeñitos, y menor de 7,5% en el resto.
Objetivos. Evaluar la HbA1C en niños con diabetes tipo 1 y saber así su estado metabólico.
Pacientes y métodos. Es un estudio retrospectivo donde revisamos las historias clínicas de 73 niños procedentes de Salamanca y provincia, de edad inferior a 15 años y seguidos en el servicio de Endocrinología Pediátrica de nuestro hospital, durante los años 1989-2000.
Tenemos en cuenta los siguientes parámetros: Número, edad y sexo de los niños. Subperíodos de 6 años: pA (1989-1994) y pB (1995-2000). HbA1C global media de todo el período de estudio. HbA1C media en el pA y en el pB. HbA1C media en niñas, niños, prepúberes y púberes.
Resultados. N = 73 cuyas edades oscilaron entre 0,9 y 14,7 años (media = 8,55 años). La distribución por sexos fue: 46 varones (51%), y 44 mujeres (49%). Globalmente la HbA1C media fue de 7,8% (8,2% en el pA y 7,4% en el pB) (p = 0,07). Por grupos de edad las HbA1C medias fueron: en el grupo de 0-4 años 7,8%; en el de 5-9 años 7,8%; y en el grupo de 10-14 años de 7,6%. Por sexos la HbA1C media fue 7,7% en niñas y 7,8% en niños, sin significación estadística. Consideramos prepúberes a las niñas hasta los 10,5 años de edad y púberes desde los 10,5 a los 14 años incluidos (edad que incluye el estudio). La HbA1C media en niñas prepúberes fue de 7,69%; en púberes fue de 7,83%. Consideramos prepúberes a los niños hasta los 12 años, y púberes desde los 12 hasta los 14 años de edad. La HbA1C media en niños prepúberes fue de 7,86%; en púberes de 7,95%.
Conclusiones. El control metabólico de nuestros niños es globalmente satisfactorio, aunque mejorable, y no encontramos diferencias significativas respecto a la edad y sexo.

60
ANÁLISIS DEL GRADO DE ESTRÉS OXIDATIVO Y EL RIESGO ATEROGÉNICO EN NIÑOS AFECTOS DE DIABETES MELLITUS TIPO 1

C. Campoy[a], R.M. Baena[b], J.M. Fernández-García[a], E. Blanca[a], J.A. Molina-Font[a] y R. Bayés[a]
[a]Departamento de Pediatría y [b]Departamento de Bioquímica y Biología Molecular. Facultad de Medicina. Universidad de Granada.

La dislipemia demostrada en los niños afectos de diabetes mellitus tipo 1 (IDDM) influye y contribuye a la aparición de fenómenos ateroscleroticos. Los niños diabéticos también muestran un incremento del estrés oxidativo debido a mecanismos dependientes de radicales libres, implicados en el daño vascular y son probablemente la causa etiopatogénica de complicaciones a medio y largo plazo. El objetivo de este estudio es analizar el estrés oxidativo y el riesgo aterogénico en los niños con IDDM.
Métodos. *Casuística:* grupo I (G-I) formado por 47 niños con IDDM elegidos al azar. También se estudio un grupo de 16 niños sanos, homogéneo para la edad y el sexo [grupo II (G-II)]. *Bioquímica:* colesterol total (CT), triglicéridos (TG), colesterol unido a lipoproteínas de alta (HDL) (espectrofotometría), muy baja (VLDL) y baja (LDL) densidad (fórmula de Friedewald) en mg/dl; Lipoperoxidación (LPO) en μmol/L (colorimetría); porcentage de hemoglobina glucosilada (HbA1c) (HPLC). *Análisis estadístico:* ANOVA y test "t" de Student.
Resultados (G-I vs G-II). CT: 175,73 ± 4,58 vs 167,75 ± 6,36; HDLc: 63,03 ± 2,30 vs 59,20 ± 2,53; LDLc: 101,40 ± 3,99 vs 96,00 ± 5,04; VLDLc: 11,67 ± 0,88 vs 12,55 ± 1,06; LDLc/HDLc: 1,74 ± 0,12 vs 1,65 ± 0,16; (VLDL + LDL) c/HDLc: 1,96 ± 0,14 vs 1,89 ± 0,14; TG: 58,37 ± 4,40 vs 62,75 ± 5,31; lípidos totales: 234,10 ± 7,43 vs 230,50 ± 10,04; LPO: 36,33 ± 2,22 vs 20,31 ± 1,54, p < 0,01; LPO/LDLc: 0,40 ± 0,38 vs 0,22 ± 0,25, p < 0,05.
Conclusiones. Se ha publicado que en los pacientes IDDM adolescents y adultos, el perfil de lípidos y lipoproteínas son normales mientras el control metabólico de la enfermedad es bueno. Nuestros resultados demuestran que el programa de autocontrol domiciliario para niños IDDM puede disminuir el riesgo aterogénico. La LPO está aumentada en los niños con IDDM respecto a los niños sanos. Estos resultados deberían ser tenidos en cuenta por los endocrinólogos pediátricos que deseen hacer un buen control médico y metabólico, y también para tratar de hacer un tratamiento con antioxidantes que prevengan o eviten las complicaciones tardías de la IDDM.

61
VALORACIÓN DE LA MICROALBUMINURIA EN SEGUNDA ORINA DE LA MAÑANA COMO MÉTODO DE CRIBADO DE NEFROPATÍA DIABÉTICA

A. Rodríguez[a], B. Orive[b], S. Urcelay[c], I. Salcedo[c], I. Hualde[c], M.I. Cabeza[d]
[a]Endocrinología y [b]Nefrología. [c]Pediatría. Hospital Txagorritxu. [d]C.S. Galdakao. Vitoria-Gasteiz.

La microalbuminuria es un indicador precoz de nefropatía diabética. El método de valoración más utilizado es su determinación en orina de 24 horas, con frecuencia difícil de realizar. Existe una relación estrecha entre proteinuria en 24 horas y cociente proteínas/creatinina en una muestra de orina aislada, siendo la mejor correlación cuando la muestra se recoge después de la 1ª micción de la mañana.
Pacientes y métodos. Se han evaluado 72 muestras de orina de 24 horas y consecutivamente, las 2as micciones de la mañana de 35 pacientes (20V, 15M), con Diabetes Mellitus tipo 1, sin infección del tracto urinario ni menstruación en el momento de la recogida, con valores normales de tensión arterial.

	Media	Desviación típica	Rango
Edad (años)	14,0	4,5	5-20
Tiempo evolución (años)	6,2	3,7	1-14
HbA1c media	6,9	0,7	5,6-8,4

Valoramos la microalbuminuria por el método inmunoturbidimétrico Albumin (Roche/Hitachi 747) con valores de referencia en orina de 24 horas de < 20 mg/L y < 30 mg/24 horas; y en 2ª orina de mañana < 20 mg albúmina/gr creatinina. Comparamos los valores de la microalbuminuria en mg/L y mg/gr creatinina entre la orina de 24 horas y la 2ª orina de mañana.

Resultados. Fueron normales los resultados excepto en 3 pacientes que presentaron una microalbuminuria patológica en la 2.ª orina de mañana (1.875,2 mg/L, 39,6 mg/L y 116,6 mg/L), los resultados en la orina previa de 24 horas fueron normales en mg/L (16,8, 6,0 y 3,0 respectivamente). La microalbuminuria en mg/24 horas solo estuvo alterada (33,6 mg/24h) en el paciente con el valor más alto en 2.ª orina mañana (1.875,2 mg/L); fueron descartados los 2 valores más altos de la comparación por la distorsión que ocasionaban en la muestra. Estos 3 pacientes tienen controles ulteriores de microalbuminuria normales. Todos refieren una diuresis escasa en estas 2as orinas.

Microalbuminuria	mg/L en 24 h	mg/L en 2.ª	m/gr creat 24 h	m/gr creat 2.ª	mg/24 h
Media	4,3	5,0	6,4	5,4	6,02
Desviación típica	3,06	5,67	4,19	3,37	4,8
Rango	1-21	0,3-39,8	1,2-22,5	0,7-18,8	1-33,6

La diferencia de muestras relacionadas:

	media	Significación (bilateral) = p
Microalbuminuria (mg/L) en 24 horas-2.ª orina	–0,636	0,068
Microalbuminuria (mg/gr creatinina) en 24 horas-2.ªorina	0,994	0,05

Con los datos de las 70 observaciones disponibles se ha estudiado el grado de acuerdo entre los dos tipos de mediciones (Coeficiente de Correlación Intraclase: CCI) siendo de 0,19 para microalbuminuria y 0,47 para creatinina. Este último valor está cerca del límite inferior de lo que se considera un acuerdo regular/bueno; el 0,19 es francamente pobre

Conclusiones. *1.* Los valores de microalbuminuria en mg/L y mg/gr creatinina son discretamente diferentes entre ambas determinaciones. *2.* No se han producido resultados Falsos Negativos en las valoraciones de microalbuminuria en 2.ª orina de mañana, hecho fundamental para poder adoptar este método como screening. Hemos observado, sin embargo, Falsos Positivos en esta determinación, probablemente producidos por una diuresis escasa; estos resultados deben ser reevaluados para su confirmación. *3.* Si bien el análisis de fiabilidad de los datos mediante el CCI no muestra un buen acuerdo entre las distintas medidas, la sencillez del método de recogida de una única orina y la ausencia de falsos negativos hacen que continuemos trabajando en esta línea.

62
ESTUDIO LONGITUDINAL DE LA DENSIDAD MINERAL ÓSEA EN 27 PACIENTES AFECTOS DE DIABETES MELLITUS TIPO 1

E. Barrios[a], I. Rodríguez[a], J.M. Rial[a] y V. García Nieto[b]

Hospital Nuestra Señora de Candelaria. Unidades de [a]Endocrinología y [b]Nefrología Pediátricas. Santa Cruz de Tenerife.

Introducción. Es conocido que la diabetes mellitus tipo 1 (DM1) se asocia en reducción de la densidad mineral ósea (DMO). En un estudio previo transversal, observamos que un 35% de nuestros pacientes tenían una DMO reducida (Z-DMO < -1) aunque los valores de Z-DMO eran más elevados en los pacientes con estadios puberales más avanzados.

Pacientes y métodos. En un estudio longitudinal, hemos determinado la DMO de 27 pacientes (17V, 10M) afectos de DM1. Se recogieron los datos somatométricos [peso, talla e índice de masa corporal (IMC)] y los valores medios de los parámetros relacionados con el control metabólico de la enfermedad (Hb A1c, fructosamina y dosis de insulina/kg) correspondientes al momento en el que se realizaron tanto la 1.ª como la 2.ª densitometrías. Se determinó la DMO mediante un densitómetro Hologic QDR-4500SL (DEXA). La edad correspondiente a la primera DMO (A) fue de 10,18 ± 2,97 años (rango: 5,3-14,5 años); en este momento, 20 pacientes eran prepuberales (Tanner ≤ 2) y 7 habían iniciado la pubertad (Tanner ≥ 3). La edad en la segunda DMO (B) fue de 11,74 ± 2,87 años (rango: 7-15,8 años); 16 pacientes eran prepuberales y 11 habían iniciado la pubertad.

Las diferencias entre grupos se analizaron con el test de la "t" de Student para datos de muestras relacionadas. Las relaciones entre los distintos parámetros se analizaron con el test de correlación lineal de Pearson.

Resultados. Los valores de Hb A1c (%) estaban significativamente más elevados en B que en A (8,75 ± 1,66 vs. 8,27 ± 1,97; p = 0,026), al igual que los de fructosamina (mg/dl) (431,4 ± 81,0 vs. 389,4 ± 79,9; p < 0,01).

No se encontraron diferencias significativas en los valores de Z-DMO entre A y B (A: –1,04 ± 0,77 vs. B: –1,08 ± 1,1; p = 0,799). El porcentaje de pacientes con osteopenia en A, fue de 44,4% y en B de 51,85%.

Los pacientes, durante el período de estudio, perdieron desviaciones estándar de talla (A: 0,16 ± 0,91 vs. B: –0,2 ± 1,0; p = 0,03).

El valor Z-DMO en B, se correlacionó positivamente con el incremento del valor Z-IMC (r = 0,394; p = 0,042) y negativamente con los niveles de Hb A1c (%) (r = – 0,508; p < 0,007) y de fructosamina (mg/dl) (r = – 0,447; p = 0,022).

Conclusiones. En nuestros pacientes, el control metabólico de la diabetes empeoró con la edad.

No hemos observado mejoría en la densidad mineral ósea con el incremento de la edad, como está descrito en otras situaciones como la hipercalciuria idiopática. La ausencia de mejoría de la DMO, seguramente está relacionada con el peor control metabólico de nuestros pacientes.

63
CETOACIDOSIS EN EL DIAGNÓSTICO DE LA DIABETES

F. Manzano Recio, J. Prieto Veiga, J. Cedeño Montaño y E. Alvarez Aparicio

Unidad de Endocrinología Pediátrica. Hospital Universitario de Salamanca.

Introducción. La cetoacidosis (CA) en el debut de la diabetes infantil es una situación todavía frecuente y grave, debida al retraso en el diagnóstico de la enfermedad. Un diagnóstico más precoz, podría evitar que el niño llegara a esta situación.

Objetivos. Conocer el número de niños que ingresa en la Unidad de Endocrinología Pediátrica del Hospital Clínico de Salamanca con el diagnóstico de diabetes tipo 1 (debut) y en situación de cetoacidosis.

Pacientes y métodos. Se realiza un estudio retrospectivo donde revisamos las historias clínicas de 90 niños procedentes de Salamanca y provincia, de edad inferior a 15 años e ingresados en la unidad de Endocrinología pediátrica de nuestro hospital, con el diagnóstico de diabetes tipo durante los años 1989-2000.
Tenemos en cuenta los siguientes parámetros: Número de pacientes en un período de estudio de 12 años (1989-2000). Subperíodos de 6 años: pA (1989-1994) y pB (1995-2000). Edad y sexo de los niños. Número de niños que presentan cetoacidosis al debut, globalmente y por períodos. Porcentaje de niños con cetoacidosis y relación con las diferentes edades. Dividimos las CA en: leves = pH 7,15-7,29; Moderadas = pH 7 –7,14; Graves = pH < 7.
Resultados. En el período de estudio aparecen en nuestro medio 90 casos de DM1: 37 en el pA y 53 en el pB.
La edad de los niños osciló entre 0,9 y 14,7 años (media = 8,55 años).
La distribución por sexos fue: 46 varones (51%), y 44 mujeres (49%).
Globalmente los debut en forma de CA son 30/90 (33,3%): 16 leves (54%), 8 moderadas (26%), 6 graves (20%).
Período A = 13/37 (35,1%): 8 leves (61,5%), y 5 moderadas (38,5%).
Las CA leves se reparten así por edades: en el grupo de 0-4 años: 37%; en el de 5-9: 38%; y en el de 10-14 años: 25%.
Las CA moderadas así: en el grupo de 0-4 años: 60%, en el de 5-9: 20% y en el de 10-14 años: 20%.
Período B = 17/53 (32,07%): 9 leves (52,9%), 2 moderadas (11,7%), 6 graves (35,2%).
Las leves se reparten así por edades: grupo de 5-9 años: 56% y grupo de 10-14 años: 44%.
Las CA moderadas así: en el de 5-9 años: 50% y en el de 10-14 años: 50%.
Las CA graves así: grupo de 0-4 años: 50%; grupo de 5-9: 33%; y el de 10-14 años: 17%.
Por sexos no se observan diferencias significativas.
Conclusiones. *1.* Nuestros hallazgos coinciden con la literatura en lo referente al debut de la diabetes en forma de cetoacidosis. *2.* Este hecho fisiopatológico es algo menos frecuente en los últimos años; sin embargo, en los niños más pequeños, la incidencia y la gravedad, sigue siendo muy importante en nuestro medio.

64
MODIFICACIÓN DE PAUTAS DE INSULINA EN UN CAMPAMENTO DE NIÑOS DIÁBETICOS

M.J. Pamplona, P. Gracia, M.J. Gracia, A. Barragán, J. Playán, R. Albero y J. Moreiro
Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital Miguel Servet. Zaragoza.

Durante su estancia en un campamento de verano, los pacientes diabéticos tipo 1 modifican de forma importante su estilo de vida con respecto al habitual, lo que en ocasiones hace necesaria una modificación de la terapia insulínica previa. En este trabajo valoramos las modificaciones realizadas así como los resultados obtenidos.
Material y métodos. Los datos fueron recogidos durante 10 días en un campamento de verano de niños diabéticos en Palma de Mallorca. La muestra consta de 25 pacientes (13 niñas y 12 niños) cuya edad media es 12,5 años, con edades comprendidas entre los 8 y 16 años. Las pautas de insulina que llevaban se pueden resumir en 4 grupos bien definidos: *1.* Insulina rápida + NPH en desayuno y cena; *2.* Insulina rápida + NPH en desayuno, comida y cena; *3.* Análogos de insulina + NPH en desayuno, comida y cena; y *4.* Insulina rápida en desayuno y comida, y rápida + NPH en cena. Cada día se hacían cambios puntuales en las dosis de insulina según el perfil glucémico de cada niño (al menos 4 autocontroles diarios), pero a 10 de ellos se les modificó la pauta basal de insulina, al 4.º día, por presentar glucemias elevadas.
Resultados. El grupo de niños a los que no se modificó la pauta de insulina a lo largo del campamento mantuvo un perfil glucémico similar durante todo el tiempo. De los 10 niños a los que se modificó la pauta de insulina por presentar glucemias elevadas, aproximadamente un 30% presentaron una mejoría en las cifras de glucemia.
Conclusiones. El 30% de las descompensaciones hiperglucémicas en nuestra muestra pudieran deberse a una pauta de insulina inadecuada. En los pacientes con un perfil glucémico aceptable, el estilo de vida de un campamento de verano no empeora las cifras de glucemia.

65
PRESENTACIÓN DE UN NUEVO CASO DE DIABETES MELLITUS NEONATAL

J. Guerrero-Fernández, I. González Casado, O. Gómez Bueno, M. Martínez Ruíz, P. García Sánchez y R. Gracia Bouthelier
Servicio de Endocrinología Pediátrica. Hospital Infantil La Paz. Madrid.

Fundamento y objetivos. La Diabetes Mellitus Neonatal (DMN) representa un raro trastorno que cursa con hiperglucemia en el primer mes de vida, de una duración mínima de 2 semanas y que precisa de tratamiento insulínico para su control. Presentamos un caso que cumplía los criterios mencionados y cuya evolución clínica, todavía indeterminada, no orienta claramente hacia una forma concreta de DMN.
Observaciones clínicas. Niña de 11 días de vida que es llevada al servicio de urgencias por pérdida ponderal del 15% e irritabilidad importante. Destacan, entre los antecedentes personales, un bajo peso al nacimiento (CIR: 40 semanas de edad gestacional con peso de 2460 gr); a la exploración física, marcada desnutrición con deshidratación del 12%, neurológico alterado y respiración de Kussmaul.
Exploraciones complementarias: a nivel sérico, glucosa de 1314 mg/dL con sodio de 124 mmol/L, pH 7,07, pCO_2 21 mmHg, HCO_3^- 6 mmol/L, exceso de bases –22. Tira reactiva de orina: glucosuria 4/4, cetonuria 3/4, densidad 1010. Punción lumbar normal (salvo importante glucorraquia), serie ósea, función pancreática exocrina, aminoácidos en sangre y orina, y ecografía abdominal y cerebral, normales. Función pancreática endocrina: Insulina 1 μU/mL (VN: 5-30), péptido C: 0,1 ng/mL (VN:0,5-3). Estudios de autoinmunidad: anticuerpos anti-islote y anti-insulina negativos. Estudio genético de la región 6q24 sin alteraciones. Estudio DNA para glucokinasa pendiente.
Evolución clínica: tras lograrse la estabilización metabólica de la cetoacidosis en la unidad de cuidados intensivos neonatales se inició nutrición enteral a débito contínuo y perfusión de insulina rápida a razón de 0,03 U/kg/hora (0,7 U/kg/día) que

hubo que incrementar hasta un máximo de 0,06 U/kg/hora (1,44 U/kg/día). Las necesidades de insulina disminuyeron hasta 0,09 U/kg/día comenzándose, tras lograrse un equilibrio en las cifras de glucemia, con nutrición fraccionada en 12 tomas (día 32). Con un peso de 3000 gr (día 50) se pasó a 7 tomas y se inició insulina de acción intermedia (0,09 U/kg/día).
En la actualidad (día 65) continua con la misma dosis de insulina sin encontrarse, todavía, descenso en las necesidades de la misma.
Comentarios: el caso presentado cumple los criterios exigibles para el diagnóstico de DMN aunque comparte características tanto de la forma permanente (cetoacidosis, deshidratación importante y ausencia de mutación en cromosoma 6) como de la transitoria (CIR, bajos requerimientos iniciales de insulina y precocidad en del debut) siendo la evolución el único parámetro que nos permitirá establecer el tipo exacto de DMN.

66
DIABETES TIPO 1 DE RECIENTE DIAGNÓSTICO TRATADA DE MANERA AMBULATORIA. EVOLUCIÓN DE LA GLUCEMIA, CETONEMIA Y CETONURIA EN LOS TRES PRIMEROS DÍAS

P.M. Vaquero[a], L.S. de Ibarra[a], R. Gaspar[a], M. Parramón[b], L.F. Pallardo[a]
[a]Hospital Universitario La Paz. Madrid. [b]Abbott Científica. Madrid.

Introducción. El manejo clásico de los pacientes que debutan con diabetes tipo 1 (hiperglucemia con acidosis metabólica junto a cetonuria y/o cetonemia) consiste en la corrección del déficit de volumen, la acidosis, la hiperglucemia, y los trastornos electrolíticos. Si bien esta situación clínica se sigue tratando en la mayoría de los Hospitales mediante el ingreso del paciente, cada vez son más los Centros que corrigen esta patología de manera ambulatoria, aún estando ante cifras de glucemia muy elevadas y con presencia de cetonuria/cetonemia máximas, siempre que los enfermos no presenten claros síntomas de acidosis. El tratamiento ambulatorio sólo es posible si se cuenta con el concierto de médicos y enfermeras especializados que comienzan la instrucción de los pacientes desde el primer momento del diagnóstico. En el Hospital U. La Paz, llevamos aplicando el tratamiento ambulatorio en esta patología desde 1991. En los últimos años han aparecido en el mercado dispositivos que posibilitan la medición, no sólo de niveles de glucemia, sino también de los cuerpos cetónicos en sangre capilar, lo que evita los falsos negativos iniciales de la determinación de nitroprusiato urinario para la detección de cetonas (al no detectar este test el ácido 3β-hidroxibutírico), y los falsos positivos una vez iniciado el tratamiento (ya que el ácido 3β-hidroxibutírico se convierte en ácido acetoacético y es eliminado por la orina) y permite un seguimiento más estrecho en los primeros días del diagnóstico.
Objetivo. Con este estudio se pretendió recoger en 10 pacientes consecutivos la experiencia clínica del seguimeinto durante los tres primeros días desde el diagnóstico de su diabetes tipo 1, con el fin de conocer la conveniencia de la medida de los cuerpos cetónicos en sangre capilar en comparación con la técnica convencional de medida de cuerpos cetónicos en orina.
Pacientes y métodos. Se incluyeron 10 pacientes de 41 ± 6,3 años, 4 M y 6 V, peso medio al diagnóstico de 60,5 ± 10,3 y 75 ± 8,9 kg y perdida de peso de 7,33 ± 1,9 y 8,50 ± 2,35 kg, respectivamente. La dosis media de insulina pautada al inicio fue 0,48 ± 0,05 UI/kg de peso. Se analizó la evolución de la glucemia (GLU), cetonemia capilares y cetonurias de los 3 primeros días de los pacientes remitidos tanto de la urgencia hospitalaria como de su médico de cabecera. Todos practicaron un mínimo de 6 determinaciones diarias en sangre capilar de glucemia y cuerpos cetónicos (antes y dos horas después de las tres comidas principales) y la medición de cetonuria clásica tres veces al día. Las medidas de glucemia y cuerpos cetónicos (3β-hidroxibutírico) en sangre capilar se realizaron con el sistema Optium (Abbott MediSense).
Resultados. La GLU media en los tres primeros días fue: 316,9 ± 86,1; 260,9 ± 74,2; 218 ± 66,5 mg/dl; la GLU media basal: 326 ± 65; 257 ± 53,1; 211 ± 70 mg/dl; y cetonemias medias basales: 2,81 ± 0,65; 1,01 ± 0,95; 0,26 ± 0,19 mmol/L. La cetonuria fue, día 1: 8 pacientes 80-160 mg/dl y 2 pacientes 40 mg/dl; día 2: 2 pacientes 80-160 mg/dl, 4 pacientes 40 mg/dl, 3 pacientes 15 mg/dl y un paciente negativo; día 3: 5 pacientes 15 mg/dl y 5 pacientes negativo. Los valores medios de la primera determinación de HbA1c fueron 12,7 ± 1,7%, y al año de seguimiento 6,3 ± 0,7%.
Conclusiones. La cetonemia en sangre capilar en el tratamiento de un diabético tipo 1 se negativiza mucho antes de lo que lo hacen las cetonurias, lo que evita confusiones clínicas en el manejo de esta patología y aporta mayor seguridad al personal sanitario.

67
PREVALENCIA DE CELIAQUÍA EN LOS PACIENTES CON DIABETES MELLITUS TIPO 1 (DM1) CONTROLADOS EN EL HOSPITAL DE SABADELL. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y RELACIÓN CON OTRAS ENFERMEDADES AUTOINMUNES

R. Corripio, M. Torrabías, A. Caixàs, R. Nosas, D. Mauricio, V. Vila, L.L. Colomer
Hospital de Sabadell. Corporación Parc Taulí. Sabadell. Barcelona.

Objetivos. Estudiar la prevalencia de celiaquía en los pacientes con DM 1 (niños y adultos) controlados en el Hospital de Sabadell; describir las características clínicas de los pacientes diabéticos y celíacos; analizar la asociación de DM 1 con otras enfermedades autoinmunes.
Pacientes y métodos. Estudio transversal retrospectivo de los pacientes con DM 1 controlados en el H. Sabadell. A todos ellos se les había realizado un estudio de marcadores de celiaquía en los últimos 2 años (n = 243). En los niños diabéticos se realizaba cribado periódico de celiaquía desde 1988. Se registraron las características clínicas (sexo, edad, edad al debut de la DM, antecedentes familiares de DM 1), IgA, marcadores plasmáticos de celiaquía (tipo, momento de detección en niños, relación con la biopsia intestinal) y presencia de otras enfermedades autoinmunes. Se excluyeron 3 pacientes por no disponer del valor plasmático de IgA. Se consideró un resultado significativo si $p < 0,05$.
Resultados. Se analizaron los datos de 243 pacientes (116 varones) de edad media 26,6 ± 13,58 años y rango (3-80 años). La mediana de edad al debut de la diabetes fue de 12,2 años (rango 1-54 años). Un 18% de los pacientes tenían antecedentes familiares de diabetes tipo 1 y no hubo diferencias en-

tre celíacos y no celíacos en este sentido. Un 1,6% de los pacientes (n = 4) mostró déficit de IgA, por lo que se determinó IgG antitransglutaminasa, que fue normal.
Trece pacientes (7 varones) presentaban marcadores positivos de celiaquía. La edad media al debut de la diabetes fue significativamente inferior en los pacientes diabéticos con celiaquía (9,9 ± 7,9años) respecto a los no celíacos (16,8 ± 11,7 años) (IC 95%: 1,9-11,9 años) (p = 0,009). El tiempo medio de evolución de la diabetes al detectar marcadores séricos de celiaquía fue de 4,8 ± 9,5 años (rango –3,4 a 33,2 años) y en los niños fue de 1 ± 2,6 años (rango –3,4 a 5,8 años).La biopsia intestinal fue compatible con celiaquía en 11 casos, normal en uno y está pendiente de realizar en 1.
El 38,5% de los pacientes celíacos asociaban alguna enfermedad autoinmune (3 tiroiditis, 1 fallo gonadal primario y uno tiroiditis y polimiositis), frente al 22% de los no celíacos, lo que no fue estadísticamente significativo.
Conclusiones. *1.* La prevalencia de celiaquía en la población de diabéticos tipo 1 del H.Sabadell es del 5,3%. *2.* La edad media al debut de la diabetes fue significativamente menor en los pacientes con celiaquía. *3.* En los pacientes con celiaquía, la asociación a otras enfermedades autoinmunes fue considerable (38,5%) aunque no diferente significativamente de los no celíacos (22%).

68
HOMOCISTEÍNA EN NIÑOS Y ADOLESCENTES CON DIABETES TIPO 1

S. Berrade, M. Oyarzábal, M. Chueca, T. Hernández, A. Sola y G. Echarte

Unidad de Endocrinología Pediátrica. Hospital Virgen del Camino. Pamplona.

La enfermedad macro-vascular está claramente incrementada en pacientes con diabetes tipo 1. La homocisteina se considera actualmente un marcador de riesgo cardio-vascular produciendo disfunción endotelial, activación plaquetaria e induciendo la formación de trombos.
Objetivos. Analizar en niños-adolescentes con diabetes tipo 1 los niveles de homocisteina, y establecer su posible asociación con el sexo, control metabólico, duración de la enfermedad, y con otros marcadores de riesgo cardio-vascular como los valores lipídicos.
Material y métodos. 82 niños de 1-16 años de edad (44V/38M) con diabetes tipo 1. Se tomaron muestras para determinación de la homocisteína (cromatografía líquida), HbA1c (HPLC), y perfil lipídico. Se utilizó el SPSS para el análisis estadístico.
Resultados. Los valores medios de homocisteína fueron de 5,79 ± 1,46 umol/l (3,3-9,9). No hemos encontramos diferencias significativas en la concentración de homocisteina por sexos, grado de control metabólico (media del año y de toda la enfermedad), ni del tiempo de evolucion; el estadío puberal más avanzado se acompaña de niveles de homocisteína más elevados ($p < 0,05$). Existe correlacion, aunque débil entre los niveles de HbA1c ($p < 0,05$) y el cociente de riesgo lipídico LDL/HDL ($r = 0,23$, $p < 0,01$) con homocisteina.
Conclusión. Los niños y adolescentes con diabetes tipo 1 tienen unos niveles de homocisteína dentro del rango normal, sin embargo van empeorando durante la pubertad y con peor control metabólico;de la misma forma se asocian a cocientes de riesgo lipíco elevado (LDL/HDL).
Estas alteraciones, aunque son poco significativas en esta edad, avisan de que se esté instaurando un daño vascular en edades tempranas de la enfermedad, lo que obliga a intensificar el control metabólico.

69
SÍNDROME DE WOLFRAM: DESCRIPCIÓN DE UN PACIENTE CON UNA NUEVA MUTACIÓN EN EL EXON 8 (1949delAT)

S. Betancourth[a], E. Domenech[b], D. Yeste[a], S. Sadino[a], M. Artigas[c], V. Nunes[b], E. Sarret[c], M. Clemente[a], M. Gussinyer[a] y A. Carrascosa[a]

[a]Servicio de Endocrinología Pediátrica. [b]Centro de Genética Médica y Molecular. Institut Recerca Oncológica (IRO). Barcelona [c]Servicio Genética. Hospital Maternoinfantil Vall d'Hebron. Barcelona.

Introducción. El Síndrome de Wolfram es una entidad neurodegenerativa progresiva de transmisión autosómica recesiva. Se caracteriza por la asociación de diabetes mellitus insulino dependiente, atrofia óptica, diabetes insípida, anomalías urinarias, trastornos psiquiatricos y una amplia variedad de síntomas neurológicos como sordera neurosensorial, ataxia y neuropatía periférica. Se han identificado diversas mutaciones en el gen WFS1 localizado en el cromosoma 4p 16 que codifica para una proteina transmembrana con función aún no definida denominada wolframina, y en cuya alteración radicaría el origen de las manifestaciones clínicas que componen este síndrome. De las 53 mutaciones descritas hasta la actualidad, un 83% se ubica en el exón 8 del gen WFS1 alterando el extremo hidrofílico carboxi-terminal de la proteina.
Paciente. Varón de 15 años con diagnóstico de diabetes mellitus tipo 1 remitido a nuestro Hospital por descompensación metabólica. Entre sus antecedentes familiares destaca padres consanguíneos en tercer grado, elevado número de miembros con patología psiquiátrica por rama paterna y antecedentes de alteraciones renales no especificadas en rama materna.
Antes de su ingreso seguía controles en varias instituciones con diagnósticos de diabetes mellitus tipo 1 (4 años de edad), atrofia óptica familiar recesiva (8 años) y trastorno psiquiátrico adaptativo (14 años). Desde siempre refiere poliuria-polidipsia, enuresis nocturna e hipoacusia.
Examen físico: peso: 43 kg (–1,29DE), talla: 158 cm (–0,92DE), tanner: $G_2P_3A_1$ volumen testicular 6 cm^3 bilateral. Fenotipo peculiar con facies hipomímica, ligera ptosis palpebral, hipertelorismo, nistagmus bilateral y paladar ojival. Se palpa masa en fosa iliaca derecha. Hiperreflexia generalizada con clonus agotable y marcha inestable con incremento del polígono de sustentación.
Exploraciones complementarias: ecografia abdominal: Riñón ectópico derecho localizado a nivel pélvico, con funcionalidad ligeramente disminuida (gamagrafía renal cuantificada) e hipotonía vesical (cistografía miccional). Examen oftalmológico: Atrofia papilar bilateral. Test de restricción acuosa (12 horas): Osmolaridad urinaria basal 178 mosm/Lt, final 206 mosm/Lt y tras 20 μgr de vasopresina 319 mosm/Lt. Potenciales auditivos evocados: Hipoacusia neurosensorial leve. Resonancia nuclear: Ausencia de neurohipófisis. Atrofia generalizada del encéfalo, cortex, cerebelo, protuberancia y región mesencefálica.
Análisis genético: mutación patogénica 1949delAT en estado homocigoto en el exón 8 del gen WFS1.

Conclusiones. Se aporta un caso de síndrome de Wolfram secundario a una mutación patogénica a nivel del exón 8 del gen WFS1 descrita por primera vez en la literatura.

70
HIPOGLUCEMIAS CON HORARIO FIJO. UN SUBTIPO INFRECUENTE DE HIPERINSULINISMO

M.A. Fuentes[a], F. Vargas[a], C. Montahud[b], M.J. Belenguer[b] y E. Ruiz[b]
[a]Endocrinología Pediátrica y [b]Pediatría. Hospital G.U. de Elche. Alicante.

Caso clínico. Lactante varón de 10 m. de edad que consulta por crisis convulsiva tónico-clónica de 30 segundos de duración, afebril y sin otra sintomatología. En los últimos 2-3 meses y con mayor frecuencia en las últimas semanas, ha presentado episodios de llanto quejumbroso y agitación durante el sueño, con hipotonía posterior. Hace un mes tuvo un episodio de palidez y sudoración profusa, sin llegar a perder la conciencia. Casi todos estos episodios han ocurrido por las tardes (tras la comida).

Antecedentes: cabe resaltar una historia perinatal, un desarrollo PSM y una alimentación sin incidencias. Fruto de la única gestación de unos padres sanos y sin consanguinidad. No otros antecedentes de interés para el proceso actual a su llegada a Urgencias.

Exploración física: es anodina salvo leve somnolencia, reaccionando con cierta irritabilidad a los estímulos. No signos dismórficos.

En ese momento se objetiva glucemia de 38 mg/dl e ingresa para estudio. Con un aporte de glucosa IV de 7 mg/kg/min las glucemias remontan sin problemas (de hecho tras pocas horas, ante hiperglucemia, se baja éste a sólo 5 mg/kg/min). En las primeras 48 h en planta, se suspende gradualmente el aporte IV de glucosa y se reinicia una alimentación enteral a base de leche y cereal, suplementada con polímeros de glucosa, sin detectarse hipoglucemia alguna. Los dos días siguientes, ya con una dieta normal propia de su edad, se objetivan sendas hipoglucemias sintomáticas (25 y 29 mg/dl); ambas tras la comida (papilla salada), antes de la merienda. Ninguna de ellas asoció cetonuria en las horas siguientes, extrayéndose la analítica habitual (GH, Insulina, Cortisol, ACTH, β-OH-Butirato, Amonio, Lactato/Piruvato, aa, carnitina y ac. grasos libres) Los 3 días siguientes, coincidiendo con la vuelta a los suplementos orales de glucosa, desaparecen las hipoglucemias. En ese punto, se realiza test de ayuno y tras 12 h de éste se objetiva hipoglucemia de 35 mg/dl, que remonta en 30 min. hasta 79 mg/dl tras administrarse Glucagón IV (75 μg/kg), también se recogieron 2 muestras de orina para cuantificar c. cetónicos (una 1ª, justo tras la hipoglucemia, estaba saturada de éstos y otra, tras 3 horas de la misma, carecía de ellos). Posteriormente, al volver a la alimentación normal, las hipoglucemias reaparecieron diarias y siempre a la misma hora (excepto cuando, a modo de prueba, se excluía la carne de su comida, cambiándola por H. de C.).

Ante una adecuada cetogénesis con el ayuno, que sin embargo se inhibe con la hipoglucemia, la cual se sigue de un test de Glucagón positivo, nos planteamos como diagnóstico más probable un Hiperinsulinismo. Los niveles de insulina (7μUI/ml) y péptido-C (1,2 ng/ml), "inapropiadamente normales" para las condiciones de hipoglucemia en que se midieron, así lo confirmaron en nuestro caso. Se trataría de una forma más leve y de inicio más tardío que la clásica neonatal; sin los altos requerimientos de glucosa propios de ésta y cuyas crisis hipoglucémicas parecen tener un desencadenante (la mayor ingesta proteica del día, la cárnica; ¿"leucín-sensible"?). Este infrecuente y recientemente descrito subtipo de Hiperinsulinismo se asocia a Hiperamoniemia (nuestro paciente tenía amoniemias seriadas de 140-200 μmol/L) y típicamente responde especialmente bien al tratamiento con Diazóxido (en nuestro caso esa respuesta fue radical con dosis iniciales de 10 mg/kg/día que luego incluso pudieron bajarse a la mitad, siendo la glucemia media de 51,2 ± 15,5 mg/dl previa al tratamiento y de 113 ± 39 mg/dl desde que se instauró el mismo hasta el alta). Fue bien tolerado a esa dosis baja y permitió seguir una dieta fisiológica y flexible. Nueve meses después se constata aún dependencia del diazóxido, lo que en esta entidad se suele prolongar hasta la edad adulta. En la actualidad estamos intentando filiar el caso a nivel genético (muestra enviada para identificar mutaciones del gen de la Glutamato-deshidrogenasa).

Comentarios. Desde que en 1998 se describieron las primeras mutaciones del gen de la enzima Glutamato Deshidrogenasa, que provocaban una desinhibición de ésta y que se asociaban al perfil de Hiperinsulinismo descrito, cada vez se está perfilando mejor la auténtica incidencia de esta rara entidad (en la serie de B Glasser había 5 casos de un total de 170 hiperinsulinismos), de herencia AD aunque con una mayoría de casos con mutación de novo, y de manejo generalmente muy distinto del resto de hiperinsulinismos. Probablemente se trate de una entidad significativamente infradiagnosticada y cuyo diagnóstico requiere un alto índice de sospecha.

71
HIPOGLUCEMIA POR HIPERINSULINISMO

D. Sotto[a], E. Alemany[a], B. Azuá[b], R. Montero[b], M. Caimari[c]
[a]Hospital de Manacor. [b]Hospital Son Llàtzer. [c]Hospital Son Dureta.

Introducción. El abordaje de los cuadros de hipoglucemia supone un auténtico reto, siendo las exploraciones realizadas en el momento agudo de las mismas fundamental en muchos casos para llegar a un adecuado diagnóstico.

Clínica. Mujer de doce años de edad que consulta por episodios de mareo,debilidad, malestar, sudoración fría y pérdida de conocimiento (5-15 minutos en los tres primeros).

Antecedentes personales: tercera hija de padres no consanguíneos, apendicectomizada a los once años, menarquia 11,5 años, dolor abdominal inespecífico-estreñimiento. *Antecedentes familiares:* madre Diabetes Mellitus tipo 2 con AO:Glimeperida (Amaryl®) y Metformina (Diaben®).

Clínica: dos períodos sintomáticos con un intervalo de un año sin consultar.Glucemia capilar domiciliaria entre 40-100 mg/dl. *Exploración física:* T.ª 36 °C. FC 80. FR 16. TA 100/60. Exploración sin datos de interés.

Exploraciones complementarias. Urgencias: glucemia 18-65 mg/dl, bioquímica, gasometría, iones y urianálisis normales. E. complementarias pendientes: Láctico, C.Cetónicos, carnitina, glucagón, catecolaminas, AGL, Aa y A.orgánicos normales, Insulina 80-100 mcU/ml, Péptido C 8,6-21,5 ng/ml, ACTH < 5-29 pg/ml, cortisol 5,8 –20 mcg/dl, amonio 63-283 mcg/dl, Sulfonilureas p/o negativas. E. Complementarias. Programadas: Test de Ayu-

no, SOG, Test de Hipoglucemia-Insulínica sin resultados de interés; test de reserva corticoidea:escasa respuesta. Técnicas de imagen:Ecografía Abdominal normal; Resonancia Magnética Nódulo sólido en cola pancreática de 2-2,5 cm con caracterísiticas compatibles con tumor pancreático endocrino.
Diagnóstico: hipoglucemia por hiperinsulinismo.Escasa respuesta corticoide al estrés.
Tratamiento: aportes de glucosa orales y endovenosos. Laparaoscopia: Aportes de glucosa hasta 6 gr/kg/día, Corticoides, Somatostatina. AP:Bazo Supernumerario. Diagnóstico definitivo: Hipoglucemia facticia por ingesta de sulfonilureas (nueva técnica).

72
HIPERINSULINISMO POR DEFECTO DEL GEN SUR1. A PROPÓSITO DE UN CASO

A. Domínguez García, S. Quinteiro González, M. Reyes Medina, C. Trujillo y E. Colino
Hospital Materno Infantil de Las Palmas.

Caso clínico. Lactante varón que presenta desde el nacimiento hipotonía generalizada, episodios de apnea y cianosis con hipoglucemia persistente. A las 24 horas de vida presenta parada cardirrespiratoria y cuadro convulsivo.
Antecedentes familiares y personales: sin interés. *Pruebas complementarias:* destacan Insulinemia (70,2 mcU/dl) y Péptido C (8,4 ng/ml) aumentados. Hipoaminoacidemía, ácido pirúvico y carnitina libre disminuidos. Resto de pruebas analíticas, de imagen y estudio cardiológico normales. *Diagnóstico:* hipoglucemia secundaria a Hiperinsulinismo. *Evolución*: desde el ingreso se inicia aporte de glucosa iv hasta 20 mg/kg/min, asociado a NEDC con Fórmula sin lactosa más Dextrinomaltosa al 10%, sin controlar las hipoglucemias. Se pautan diferentes tratamientos farmacológicos (Diazoxido e Hidroclorotiacida, Nifedipino, Octeótride y Glucagón) y se aumentan los aportes de glucosa iv hasta 40 mg/kg/min hasta el mes y medio de vida, persistiendo a pesar de ello los episodios de hipoglucemia, por lo que se decide trasladar a Hospital de referencia por considerarse candidato a Cirugía. A los 2 meses de vida se realiza Pancreatectomía Subtotal,objetivandose tras la intervención Hiperglucemias y Esteatorrea que se contralan con Insulina Monotard y Kreón. En los controles sucesivos se disminuye progresivamente la dosis de Insulina, hasta suspenderla a los 7 meses de vida. En la actualidad presenta analítica dentro de limites normales y desarrollo neurológico normal.
Comentario. El Hiperinsulinismo (HI) es la causa más frecuente de Hipoglucemia persistente en los primeros años de vida. Se han descrito mutaciones en 4 genes asociados al HI: SUR 1 y Gen KIR 6,2 (canal k-ATP), Gen de la glucokinasa y Gen de la glutamato deshidrogenasa (metabolismo de la glucosa). La forma más frecuente y severa se debe a la disfunción del canal K-ATP por los defectos de los genes SUR1 y/o KIR 6,2. La genética del HI-K ATP es heterogénea. Se conocen más de 20 mutaciones del SUR1 y 3 del KIR 6,2. Los pacientes no responden a los inhibidores de la secreción de Insulina y requieren la resección casi total (95%) del páncreas.
En el caso de nuestro paciente el análisis por PCR de los 30 exones del gen SUR1 y del exón del gen KIR 6,2 revelaron la presencia de una macrodelección en homocigosis que incluye los exones 9 y 10 del SUR1.

73
DESAYUNO Y ALMUERZO EN ADOLESCENTES

T. Durá Travé y N. Gúrpide Ayarra
Hospital Virgen del Camino. Pamplona.

Objetivo. Estudiar el modelo de desayuno y almuerzo de una población de estudiantes de Educación Secundaria Obligatoria (ESO) y analizar su aporte energético y de nutrientes en relación con los requerimientos nutricionales establecidos, en orden al diseño de estrategias de intervención nutricional.
Material y métodos. Distribución aleatoria y estratificada por cursos de un cuestionario semicuantitativo de frecuencia de consumo de alimentos en el desayuno y almuerzo a 400 alumnos de ESO: 188 varones (47%) y 212 mujeres (53%), con edades comprendidas entres 13 y 16 años. Se han calculado las densidades de la ingesta de nutrientes en relación con las recomendaciones dietéticas de referencia (%RDA).
Resultados. El 93,2% desayunaba y el 84% almorzaba habitualmente. El 80% realizaba diariamente ambas ingestas, mientras que el 13% sólo desayunaba, el 4% sólo almorzaba y el 3% no tomaba ningún alimento durante al mañana. La leche (89,3%) y los dulces (45,7%) en el desayuno y el bocadillo con embutidos o jamón (80%) en el almuerzo eran los alimentos más consumidos. Tanto en el desayuno como en el almuerzo el aporte de lípidos se realizaba, fundamentalmente, a expensas del consumo de grasas saturadas; y más de 2/3 del consumo de proteínas era de origen animal. Las %RDA media de la ingesta calórica total (desayuno-almuerzo) era del 30,6% en los varones y del 36% en las mujeres (N.S.). La %RDA media de la ingesta de colesterol total (desayuno-almuerzo) era del 54,2% en los varones y del 48,6% en las mujeres (N.S.). La %RDA de la ingesta de calcio y de vitaminas A, C y B12 eran superiores ($p < 0,05$) en el desayuno; mientras que las %RDA de la ingesta de proteínas, fibra, hierro, vitamina B1 y niacina eran superiores ($p < 0,05$) en el almuerzo.
Conclusiones. Este modelo de desayuno-almuerzo, si bien proporciona una cobertura energética adecuada difiere del prototipo de una dieta saludable, con un consumo excesivo de azúcares refinados, especialmente en el desayuno, y de carnes y derivados, especialmente en el almuerzo, y deficiente en cereales y frutas. Sería preceptivo fomentar el consejo dietético en los programas de Atención Primaria, así como desarrollar programas de alimentación y nutrición en el enseñanza obligatoria.

74
PREVALENCIA DE LA OBESIDAD INFANTIL EN LA POBLACIÓN ESCOLAR DE ALICANTE

L. Ruiz, M. Zapico, A. Zubiaur, R. Alfayate, J. Sánchez, L. Sanguino, J. Flores y A. Picó
Hospital General Universitario de Alicante.

Introducción. La obesidad infantil es un trastorno muy frecuente y de prevalencia creciente que repercute en la adaptación social y desarrollo psicológico del niño. Preocupan actualmente sus relaciones con diversas morbilidades asociadas como enfermedad cardiovascular y diabetes, y su evolución natural hacia la obesidad del adulto. La prevalencia de la obesidad infantil española entre 6 y 15 años en el estudio nutricional de Paidos'84 es del 4,9%, en la zona levante del 3,5%.

El estudio de Navarra en 1993 mostró una prevalencia de 3,96 % de obesidad infantil entre 4 y 17 años. En los países occidentales se ha producido un rápido aumento de la prevalencia de la obesidad en los últimos años el cual afecta a ambos sexos y a todos los grupos de edad.

Objetivo. Estimar la prevalencia de la obesidad en la población escolar de la provincia de Alicante según el índice de masa corporal (IMC) y perímetros corporales (brazo y abdomen).

Material y métodos. Estudio observacional de tipo transversal, que incluye 266 niños (137 varones y 129 hembras) de edades comprendidas entre los 6 y 11 años, que fueron elegidos de manera aleatoria entre la población escolar alicantina. Se determinaron el peso, talla, IMC y perímetros del brazo y abdominal.

Resultados. Prevalencia de obesidad según IMC (peso/talla $^{2)}$, definiéndose obesidad cuando el IMC se encuentra por encima de 2 DE de la media para su edad y sexo (tabla 1).

Prevalencia de obesidad según perímetros (mediana ± percentiles), tomando como referencia los datos obtenidos de las curvas de A. Ferrandez de Zaragoza (Centro Andrea Prader) (tabla 2).

Conclusión. La prevalencia de obesidad en nuestra población, según el IMC, es de un 18 %. Comparando nuestras cifras de prevalencia de obesidad con los estudios de ámbito nacional, el porcentaje por edad y sexo del IMC son superiores en todos los grupos de edad. Los resultados obtenidos de la estimación de los perímetros braquial y abdominal son superiores para todos los tramos de edad y ambos sexos a los datos obtenidos del estudio longitudinal del Centro Prader de Zaragoza.

75
ESTUDIO LONGITUDINAL DEL ÍNDICE DE MASA CORPORAL (IMC) DESDE EL NACIMIENTO HASTA LA EDAD ADULTA EN POBLACIÓN NORMAL ESPAÑOLA

B. Alonso[a], L. Baguer[b], C. Labena[b], C. Rueda[b], E. Mayayo[a], J.I. Labarta[a] y A. Ferrández Longás[a]

[a]Endocrinología Pediátrica. Hospital Universitario Miguel Servet. [b]Centro Andrea Prader. Zaragoza.

El IMC es un parámetro útil en la práctica clínica para cuya valoración es conveniente disponer de valores de referencia de la población autóctona. Con este *objetivo* se presentan los estándares longitudinales de IMC en ambos sexos elaborados en el Centro "Andrea Prader" de Zaragoza.

Material y métodos. Estudio prospectivo longitudinal en 270 sujetos (135 varones y 135 mujeres) nacidos entre los años

TABLA 1.

	N	Obesidad		N	Obesidad		N	Obesidad
Total	266	18%	6 años Niños	26	15,4%	9 años Niños	31	19,4%
Niños	137	18,2%	Niñas	15	20%	Niñas	30	13,3%
Niñas	129	17,8%	Total	41	17,1%	Total	61	16,7%
			7 años Niños	21	23,8%	10 años Niños	22	22,7%
			Niñas	23	26,1%	Niñas	18	16,7%
			Total	44	26,2%	Total	40	20%
			8 años Niños	17	11,8%	11 años Niños	20	15%
			Niñas	24	20,8%	Niñas	19	10,5%
			Total	41	17,1%	Total	39	15,2%

TABLA 2.

	Estudio de población escolar Alicante						Curvas de Zaragoza					
	Pr. brazo			Pr. abdominal			Pr. brazo			Pr. abdominal		
	p10	p50	p90	p10	p50	p90	p10	p50	p90	p10	p50	p90
6 años niños	17	18,75	24	53,7	57,75	72,5	15,49	17,19	19,21	50,49	54,47	59,03
niñas	18	19	22,7	52	58	74	15,49	17,01	19,50	49,96	53,98	62,85
7 años niños	16,5	21	26,9	53,1	60,75	83,5	16,03	17,98	20,21	52,60	56,54	62,97
niñas	18	20,75	26,4	54,5	61,5	73,85	16	17,99	20,21	51,46	56,58	65,23
8 años niños	17,20	20	24,2	56,4	60,5	75,3	16,98	18,59	21,49	54,09	59,45	67,15
niñas	19,25	21,5	28,25	56,25	64,25	83	16,99	19,02	22	54,03	59,92	70,30
9 años niños	19,9	24	28,1	60,45	69,75	86,95	17,48	19,99	22,53	55,97	61,54	71,55
niñas	19,5	23,25	27,8	58,5	65,75	78,85	17,51	19,53	22,42	55,29	62,08	72,48
10 años niños	19,2	25,5	29,27	61,1	74	83,9	17,99	21,01	24,03	58,21	65,06	76,11
niñas	21,7	25,75	31,25	57,65	72	93,7	18,08	20,97	24,22	58,28	66,30	77,51
11 años niños	20,05	24	31,55	64,4	73	94,1	19,02	22	25,78	59,72	67,52	80,01
niñas	20,7	23	30,9	62,8	71	86,2	19	22,01	24,99	60,96	67,80	81,43

1980 y 1982 en el Hospital Universitario "Miguel Servet" de Zaragoza, desde el nacimiento hasta los 18 años de edad inclusive. El IMC se ha calculado mediante el cociente: peso en kg/Talla en m^2. Los resultados se expresan en media, desviación típica y número de casos estudiados en cada edad.

Resultados. IMC: Tabla.

	Varones			Mujeres		
Edad años	**Media**	**DE**	**N.º casos**	**Media**	**DE**	**N.º casos**
0	12,8	1,3	134	12,5	1,1	127
0,25	16,9	1,3	130	16,2	1,4	125
0,5	17,6	1,3	132	16,9	1,5	123
0,75	17,8	1,4	126	17,2	1,3	124
1	17,8	1,3	129	17,2	1,3	125
1,5	17,1	1,4	128	16,5	1,3	125
2	16,4	1,1	117	16,2	1,3	122
3	15,9	1,1	131	15,9	1,3	135
4	15,5	1,1	133	15,6	1,3	133
5	15,6	1,4	135	15,6	1,4	126
6	15,8	1,6	137	15,9	1,7	130
7	16,3	1,9	131	16,4	2,0	126
8	16,9	2,2	131	17,1	2,2	124
9	17,5	2,3	124	17,4	2,3	124
10	18,2	2,5	121	18,1	2,6	121
11	18,5	2,7	119	18,6	2,7	121
12	19,0	2,9	120	19,5	3,1	121
13	19,6	3,0	115	20,2	3,0	115
14	20,1	2,9	111	20,7	3,0	113
15	20,8	2,8	106	20,9	2,7	106
16	21,5	2,8	93	21,2	2,8	101
17	22,1	3,0	80	21,6	3,0	95
18	22,3	3,0	76	21,5	3,1	93

Bajo el punto de vista evolutivo destaca el gran incremento del IMC que se produce en el primer trimestre de vida (30%) que es paralelo al que se observa con el peso (83%) y el pliegue graso tricipital (63%). El aumento del IMC medio persiste hasta los 9 meses de edad en que desciende paulatinamente hasta los 5 años, edad en la que se inicia un segundo incremento con posterior estabilización hacia los 14 años de edad. Esta evolución sugiere que el período comprendido entre el año y 5 años de edad puede ser importante en la prevención de la obesidad.

76
COMPARACIÓN DE TRES MÉTODOS DE VALORACIÓN DE LA MASA GRASA EN NIÑOS Y ADOLESCENTES: PLETISMOGRAFÍA, BIOIMPEDANCIOMETRÍA Y ANTROPOMETRÍA

C. Azcona, M. Gaboli, N. Koek, S. Raggio, D. Jiménez y G. Frübeck

Clínica Universitaria de Navarra. Pamplona.

Introducción. La obesidad es la enfermedad metabólica más prevalente en nuestro medio y es debida a un acúmulo de masa grasa por desequilibrio entre la ingesta y el gasto energético. La cuantificación exacta de la masa grasa corporal con métodos no invasivos y de bajo coste como son las medidas antropométricas tiene sus limitaciones para diagnosticar adecuadamente a todos los pacientes afectos de obesidad.

Objetivo. Comparar tres métodos de cuantificación de la masa grasa corporal: la pletismografia por desplazamiento de aire (PDA), la bioimpedanciometría (BI) y la determinación de la masa grasa a partir de la suma cuatro pliegues subcutáneos (PS) (Σ4PS) (tricipital, subescapular, suprailiaco y abdominal) en niños y adolescentes sanos y en un grupo de pacientes obesos.

Métodos. Se recogieron los datos antropométricos (peso, talla, IMC, pliegues subcutáneos e índice cintura/cadera) y se analizó la composición corporal por PDA mediante el sistema BODPOD® (Body Composition System, Life Measurement Instruments, California, USA) y por BI con el sistema TBF-410, Tanita®, Tokyo, Japan) en 160 niños y adolescentes sanos y 97 niños y adolescentes obesos (IMC > 2DS, valores de referencia: curvas de crecimiento de Hernández et al, 1988) que acudieron por primera vez a la consulta de endocrinología pediátrica. El porcentaje de masa grasa (MG) fue estimado utilizando la ecuación de Siri: (%MG = [(4,95/d)-4,5) × 100], donde la densidad (d) fue calculada a partir de la Σ 4PS como: en chicas d = (1,2063-0,0999 × log Σ 4PS) y en chicos d = (1,1690-0,0788 × log Σ 4PS).

Resultados. En la valoración de la masa grasa, la PDA se utilizó como método de referencia con el cual se compararon los otros dos métodos. No se detectaron diferencias en la distribución por edad y sexo entre el grupo de pacientes obesos y el grupo control. El coeficiente de correlación entre el porcentaje de masa grasa valorada por PDA y BI fue r = 0,88 (n = 181, p < 0,0001). La BI subestimó de forma significativa el porcentaje de masa grasa estimado con PDA. La diferencia (p < 0,0001) fue de 3,02% (IC 95%: 2,28; 3,75) con una media de masa grasa de 22,24% según BI y de 25,26% según PDA. Los límites del 95% de concordancia fueron (–7,02; 13,07). Comparando el porcentaje de masa grasa por PDA con el estimado a partir de la Σ 4 PS, por medio de la ecuación de Siri, el coeficiente de correlación fue r = 0,86 (n = 123, p < 0,0001). La ecuación de Siri sobrestimó de forma significativa el porcentaje de masa grasa estimado con PDA. La diferencia (p < 0,0001) fue de 2,17% (IC 95%: 1,12; 3,22) con una media de masa grasa de 29,01% según dicha ecuación y de 26,83% según PDA. Los límites del 95% de concordancia fueron (–9,61; 13,95).

Conclusión. Los métodos descritos no se pueden utilizar de forma intercambiable. La PDA se debería de considerar el método rutinario más adecuado para el diagnostico de obesidad, por estimar de forma más precisa la cantidad de grasa corporal, mientras que los métodos antropométricos serian adecuados para estudios epidemiológicos. La utilización de la BI puede resultar más adecuada si se utiliza el sistema con cuatro electrodos.

77
OBESIDAD INFANTIL: RIESGO DE FUTURO

N. Cabrinety, M.J. Pisonero, A. Armenteras y J. Ajram

Hospital Sagrat Cor. Barcelona.

La obesidad infantil es un factor de riesgo lipídico, incrementando la posibilidad de padecer enfermedad cardiovascular (E.C.V), en la edad adulta.

Objetivo. Evaluar, la influencia de la obesidad infantil, sobre los valores de Insulina basal, Perfil Lipídico y Riesgo Aterogénico, y sus posibles repercusiones en la edad adulta.
Material y métodos. Se han estudiado un total de 1.245 niños prepuberes (TANNER I) De edades comprendidas entre los 6 y 8 años 661 niñas y 584 niños. Separándolos en tres subgrupos:

1.º Grupo con IMC	> 30	(242 niñas-210 niños)
2.º Grupo con IMC	24-30	(207 niñas-190 niños)
3.º Grupo control con	20 ± 2	(209 niñas-187 niños)

A los que se determino: Insulina basal, Glicemia, HOMA, Triglicéridos, Colesterol Total, C-Hdl, C-Ldl, Lipoproteína (a) Apoproteina a, y Apoproteina b, que se determino en Analítica Sanguínea, y con consentimiento Paterno/tutelar la significación estadística entre los grupos se realizo por la t de student. para los valores no parametricos se utilizo el test de wilcoxon y para el coeficiente de correlación entre variables se utilizo el spearman rank test.
Para el estudio estadístico se utilizo un programa spss (spss inc), chicago resultados: comparando los valores obtenidos entre edad y sexo no fueron estadísticamente significativos, sí los obtenidos según el IMC (tabla 1).
Observándose los valores más elevados en los niños con mayor IMC en comparación con los otros grupos estudiados, siendo estadísticamente significativo.
Conclusiones. La Obesidad Infantil, con I.M.C. alto. Presenta un riesgo aterogénico muy superior a los otros grupos estudiados. Aumentando el riesgo de padecer E.C.V. en la edad adulta.

78
SÍNDROME DE INSULINORRESISTENCIA EN NIÑOS OBESOS

E. Colino Gil, L. Peña Quintana, P. Saavedra,
S. Quinteiro González, A. Domínguez García y J.C. Ramos
Endocrinología Pediátrica. Hospital Materno Infantil. Las Palmas de Gran Canaria.

La obesidad en el niño y el adolescente es asociada con problemas médicos y psicosociales a corto y largo plazo, incluyendo la agrupación de factores de riesgo en el desarrollo de enfermedad cardiovascular y diabetes.

Objetivos. Caracterizar la sensibilidad a la insulina de niños obesos de nuestra población e identificar la asociación de insulinorresistencia con obesidad, hiperlipemia e hipertensión.
Pacientes y métodos. Se estudiaron 104 niños obesos de edades entre 4-14 años, media 10,08 +/– 2.50 y estadio de Tanner de 1-4 (52 varones y 52 hembras) y 99 niños controles, no obesos, del mismo rango de edad y media 10,20 +/– 2,52 (51 varones y 48 hembras). Considerando obesidad IMC > P 95 y/o pliegues cutáneos > P90 (según las tablas de Hernández M y cols. 1988).
Período de estudio: mayo de 2000 a julio de 2001.
La medida de la insulinorresistencia, se valoró mediante HOMA (homeostasis model assessment) (normal valor < 2) y la sensibilidad a la insulina fue valorada mediante la insulinemia basal y el índice Glucemia/insulina (normal > 7). Se midió la presión sanguínea y la composición corporal, mediante el IMC (kg/m^2) y los pliegues cutáneos y la presencia de acantosis nigricans. Se analizaron los lípidos (C-LDL,C-HDL,CT y TG) y se realizó un test de sobrecarga oral a la glucosa (TOG).
Resultados. En respuesta a los cambios de glucosa, los niños y niñas obesos producen significativamente más insulina (p-valor < 0,001), siendo mayor en la etapa puberal.
(p < 0,001). Sólo hubo 1 caso de intolerancia a la glucosa en respuesta al TOG. La hiperinsulinemia en correlación con los pliegues cutáneos fue muy significativa.
(Coeficiente de correlación de Pearson: 0,683).
La sensibilidad a la insulina, Indice Glucemia/insulina es inversamente proporcional al IMC y con diferencia significativa entre el grupo de obesos y controles (p < 0,001), y directamente proporcional al valor del HOMA (p-valor < 0,001) y no sólo hay una diferencia muy significativa sino que además tiene un gran poder discriminante entre obesos y no obesos.
La insulinorresistencia fue directamente relacionada con la TAS (p-valor < 0,001) y TAD (p-valor: 0,014). y con el aumento de triglicéridos p < 0.001); HOMA se relaciona con la disminución del C-HDL (p-valor < 0,001), sin embargo con el C-LDL no se observó diferencias significativas (p-valor: 0,693). De los obesos que presentaban hiperinsulinemia en un 46,4% se objetivó acantosis nigricans (p: 0,001).
Conclusiones. La reducción de la sensibilidad a la insulina y la asociación de factores de riesgo conocidos como el Síndrome de insulinorresistencia es ya aparente en los niños obesos; estos niños ya muestran evidencias de hiperinsulinemia en respuesta a la carga de glucosa, sugiriendo que está ya ocu-

TABLA 1.

	Valores normales	1.º grupo IMC < 30	2.º grupo IMC 24-30	Grupo control IMC 20 ± 2	P
Insulina basal (mU/L)	< 20	39,52 ± 2,42	23,03 ± 2,03	15,06 ± 1,90	p < 0,001
Glucosa (mmol/L)	3-6	6,32 ± 0,28	5,27 ± 0,22	3,80 ± 0,17	p < 0,009
HOMA (G × I/22,5)	1	10,88 ± 0,53	5,39 ± 0,45	2,54 ± 1,9	p < 0,001
Colesterol (mmol/l)	2,46-5,21	5,73 ± 0,72	4,82 ± 1,02	1,57 ± 2,01	p < 0,001
HDL (g/l)	0,40-1,20	1,02 ± 1,23	1,75 ± 1,64	1,75 ± 1,90	p < 0,001
LDL (g/l)	< 1,30	1,82 ± 2,20	0,98 ± 0,12	0,85 ± 10,4	p < 0,001
TRIGLICERIDOS(g/l)	0,37-1,62	1,97 ± 1,2	0,92 ± 1,5	0,49 ± 0,23	p < 0,001
Apo A (g/l)	1,20-2,10	2,12 ± 2,02	1,82 ± 0,12	0,43 ± 0, 32	p < 0,001
Apo B (g/l)	0,50-1,20	1,27 ± 1,17	0,95 ± 0,39	0,76 ± 0,33	P < 0,003
Lipoproteína (a) (mg/dl)	0-30	31,12 ± 2,03	26,9 ± 1,32	16,12 ± 0,2	p < 0,001

rriendo en estas etapas tempranas de la vida la descompensación que lleva a la diabetes mellitus tipo 2.
La monitorización de estos factores de riesgo conocidos, Síndrome de insulinorresistencia, debe ser parte del seguimiento rutinario de los niños con obesidad.

79
RESISTENCIA INSULINICA EN NIÑOS Y ADOLESCENTES OBESOS

E. García, N. Lafuente, I. Talavera, J. Ramos, M.R. Jiménez-Uria y F.I. Rodríguez Sánchez

Endocrinología Pediátrica y Análisis Clínicos. Complejo Hospitalario Torrecárdenas. Almería.

Objetivos. Valorar la resistencia insulínica en niños obesos y analizar las variables relacionadas con ella.
Pacientes y métodos. Estudio prospectivo de los niños menores de 15 años que consultaron por sobrepeso y presentaban un índice de masa corporal (IMC) mayor de 4 SDS. Se excluyeron los que presentaban alguna alteración del metabolismo hidrocarbonado. Se recogieron variables clínicas (antecedentes familiares de diabetes, edad, estadio puberal de Tanner, IMC, presencia de acantosis nigricans (AN), presión arterial e índice cintura-cadera). Se determinaron en ayunas glucemia, insulinemia, triglicéridos, colesterol (total, HDL y LDL) y ácido úrico. Se calcularon el índice de resistencia insulínica "HOMA" y el índice de sensibilidad insulínica de McAuley. Se definió Resistencia Insulínica cuando el valor de HOMA era superior a 3,8. Los resultados se expresan como media (desviación estándar).
Resultados. Se incluyeron en el estudio 56 niños (27 varones) de 6,8 a 15,0 años de edad (media 11,7), 24 púberes y 32 prepúberes. 29 mostraban AN. La glucemia basal fue de 95,5 (8,6) mg/dl, la insulinemia de 25,7 (12,8) mU/l, la trigliceridemia de 97,9 (39,2) mg/dl, el HOMA de 5,89 (2,98) y el índice de McAuley de 5,95 (1,26). 41/56 niños presentaban Resistencia Insulínica. La situación puberal fue la única variable relacionada ella (en los púberes 23/24 eran insulin resistentes, frente a 18/32 prepúberes). La presencia de AN solo se asoció con el sexo femenino (se presentó en 20/29 mujeres y en 9/27 varones), no siendo un buen marcador de Resistencia Insulínica (7 pacientes que la mostraban eran insulín sensibles y 8 que no la presentaban eran insulín resistentes).
Conclusiones. En los niños obesos la Resistencia Insulínica es muy frecuente, incluso antes del inicio de la pubertad. La acantosis nigricans no es un buen marcador de Resistencia Insulínica.

80
ANÁLISIS CLÍNICO-METABÓLICO DE LA INSULINORRESISTENCIA EN NIÑOS Y ADOLESCENTES OBESOS

G. Bueno[a], L.A. Moreno[b], B. Tresaco[a], M. Bueno[a] y J.M. Garagorri[a]

[a]Departamento de Pediatría, Hospital Universitario Lozano Blesa.
[b]Escuela Universitaria de Ciencias de la Salud. Zaragoza.

Introducción. La prevalencia de la diabetes tipo 2 está aumentando en los últimos años, habiéndose comunicado un inicio en edades cada vez más tempranas de la vida. La obesidad es un factor de riesgo conocido, sobre todo cuando se desarrolla durante la pubertad.

Objetivos. Evaluar las características clínico-metabólicas y la utilidad de la prueba de sobrecarga oral de glucosa (SOG) en el seguimiento de niños y adolescentes obesos.
Pacientes y métodos. Se han incluído 97 pacientes (54 varones y 43 mujeres) con criterio clínico de obesidad definido como índice de masa corporal (IMC) > P97. Su edad media es de 11,12 años (rango 5,1-15,5), siendo 36 de ellos prepúberes. Se han valorado entre otros: antecedentes familiares de riesgo cardiovascular, sexo, estadio puberal, peso al nacimiento (gr), IMC (kg/m^2), pliegues cutáneos (mm), perímetros de cintura y cadera (cm). Se ha determinado el metabolismo lipídico (colesterol, triglicéridos, HDL y LDL) y se ha realizado la SOG, utilizando los criterios de la ADA de 1997. La sensibilidad a la insulina ha sido valorada mediante la insulinemia basal y el índice glucemia (mg/dL)/insulina (μU/mL). La insulinorresistencia ha sido evaluada mediante el cálculo del HOMA [glucosa en ayunas (mmol/L) × insulina ayunas (μU/mL)/22,5]. Método estadístico: estudio descriptivo [media(DE)], ANOVA y correlación de Pearson, considerándose significación estadística si $p < 0,05$.
Resultados.

	Media (DE)
IMC	27,53 (5,72)
Pl. bicipital	14,19 (4,67)
Pl. tricipital	25,38 (6,38)
Pl. subescapular	25,42 (7,92)
Pl. suprailico	24,66 (7,92)
Perímetro Cintura	83,94 (10,47)
Perímetro Cadera	96 (10,24)
Colesterol	154,81 (30,21)
LDL-Col	89,38 (26,96)
HDL-Col	50,59 (11,30)
Triglicéridos	78,77 (40,23)
Glucemia basal	92,27 (6,91)
Insulinemia basal	16,62 (10,55)
HOMA	3,87 (2,77)

Se ha detectado insulinorresistencia en esta muestra de niños y adolescentes obesos [HOMA = 3,87(2,77)]. Dicha insulinorresistencia, según HOMA, ha mostrado una correlación significativa ($p < 0,05$) con IMC, índice subescapular, perímetro de cintura y nivel de triglicéridos plasmáticos. De los 97 pacientes estudiados, 7 de ellos han presentado datos concordantes con tolerancia alterada a la glucosa, siendo 3 de ellos prepúberes. En los 7 casos, existían antecedentes familiares de primer grado de riesgo cardiovascular.
Conclusiones. *a)* Se ha detectado una elevación significativa del HOMA que indica insulinorresistencia; *b)* dicha insulinorresistencia ha mostrado una correlación muy significativa con datos antropométricos sugerentes de obesidad central (pliegue subescapular y perímetro de cintura) y con aquellos que sugieren riesgo metabólico (cifras de triglicéridos en plasma); *c)* La SOG ha permitido determinar que un 7,2% de pacientes presenta tolerancia alterada a la glucosa, incluyendo niños en edad prepuberal; en todos ellos existían antecedentes familiares de riesgo cardiovascular.

81
OBESIDAD EN NIÑOS Y ADOLESCENTES. ESTUDIO DE LA SENSIBILIDAD A LA INSULINA, Y OTROS FACTORES DE RIESGO DE SÍNDROME METABÓLICO

M. Chueca[a], M. Oyarzábal[a], A. Sola[a], A. Martí[a], A. Berrade[a], M.J. Azanza[a], A. Martínez[a], A. Rivero[b]

[a]Unidad de Endocrinología Pediátrica. [b]Servicio de Bioquímica. Hospital Virgen del Camino. Universidad de Navarra.

El incremento en la prevalencia de la obesidad infantil está alcanzando proporciones epidémica, con el evidente riesgo a desarrollar diabetes tipo 2 y Síndrome metabólico.

Objetivos. Estudiar en una población de niños obesos marcadores de riesgo metabólico (insulina, glucosa, perfil lipídico, tensión arterial) y su relación con datos antropométricos (IMC, masa grasa, pliegues cutáneos) y leptina.

Material y métodos. 141 niños, rango: 6-16 años (62M/79V), con un IQ > P97 expresado en SDS (IQSDS) para su edad y sexo. La medición de masa grasa se hizo por impedencia bioelectrica. Se recoge la existencia de acantosis nigricans. Se determinaron: insulina y leptina (ELISA), glucosa basal, perfil lipídico e índices de HOMA (homeostasis model assessment) como marcadores de resistencia y QUICKY (quantitative insulin sensitivity check index) de sensibilidad a insulina

Resultados. Se detectó hipercolesterolemia en 9,2% de niños, HTA en 26% y leptina elevadas en 62%.

El con índice insulina/glucosa está elevado en un 18%. La masa grasa, el pliegues subescapular, perimetro braquial, y la leptina se correlaciona positivamente con HOMA y negativamente con índice QUICKI. Los que tienen acantosis nigricans, tienen un índice I/G más elevado (t-4,62 $p < 0,000$).

Los valores de leptina son independientes de la edad y del sexo. Los que tienen antecedentes familiares de obesidad y IQSDS mayor, tienen valores más elevados de dicha hormona.

Conclusión. Los niveles y los índice de sensibilidad/resistencia a la insulina están ya alterados en niños-adolescentes obesos, indicando riesgo a diabetes tipo 2.

Otras alteraciones como dislipemia e hipertensión agravan la patología de base.

Prevenir y corregir la obesidad debe ser objetivo prioritario para la salud de la infancia-adolescencia.

82
LA ACANTOSIS EN LOS NIÑOS OBESOS NO SE ACOMPAÑA DE MAYOR INSULIN RESISTENCIA

F. Aleixandre, R. Velasco y J. Jover

Hospital de Elda. Hospital de Elche. Alicante.

Objetivo. La obesidad se acompaña de insulin resistencia (IR) y la acantosis nigricans (AN) se ha afirmado que es un marcador útil de hiperinsulinemia. Se desea saber si los niños obesos con acantosis manifiestan mayor IR que los niños obesos sin acantosis.

Material y métodos. Se seleccionaron 32 niños/as (13 con AN) remitidos por obesidad a Consulta de Endocrinología de un Servicio de Pediatría de un Hospital Comarcal. Además de los datos habituales de antropometría, se les realizó una prueba de TOG. A partir de la misma, se calcularon: índices de sensibilidad a la insulina (HOMA-IR, QUICKI, ISI-compuesto) e índices de secreción de insulina (Indice insulinogénico, HOMA-β-cell function). Se utilizó el programa SPSS 8.0 para calcular las medias de cada grupo y su comparación para grupos independientes.

Resultados. No hubo diferencias en las medidas antropométricas y en la edad entre ambos grupos (con y sin AN) de niños obesos. No hubo diferencias entre ambos grupos de niños obesos para cada uno de los índices de sensibilidad, resistencia y secreción de insulina.

Conclusiones. *1.* Los niños obesos con y sin AN no se diferencian entre si en cuanto a la resistencia/sensibilidad a la insulina. *2.* La AN por si misma, no es un determinante independiente de insulin resistencia.

	Acantosis (–)	Acantosis (+)	Significación
Peso (kg)	70,67 ± 13,83	67,45 ± 11,56	p < 0,49 (ns)
Peso (sd)	4,76 ± 2,17	4,58 ± 1,63	p < 0,79 (ns)
Talla (cm)	152,0 ± 11,4	151,0 ± 10,7	p < 0,64 (ns)
IMC (sd)	4,64 ± 1,75	4,47 ± 1,49	p < 0,12 (ns)
Edad (años)	11,8 ± 2,1	11,1 ± 2,2	p < 0,37 (ns)
Perímetro abdomen (cm)	90,37 ± 12,7	93,3 ± 9,6	p < 0,49 (ns)
Masa grasa (kg)	27, 7 ± 9,2	27,9 ± 6,2	p < 0,95 (ns)
Pliegue tricipital (cm)	31,4 ± 3,6	30,1 ± 5,1	p < 0,46 (ns)
Pliegue suprailíaco (cm)	29,4 ± 5,7	31,3 ± 4,8	p < 0,37 (ns)
HOMA-IR	4,68 ± 5,75	4,44 ± 2,67	p < 0,88 (ns)
QUICKI	0,326 ± 0,036	0,317 ± 0,030	p < 0,45 (ns)
Índice insulinogénico	2,81 ± 1,4	2,52 ± 1,49	p < 0,65 (ns)
HOMA-β-cell function	4,98 ± 5,16	5,10 ± 3,26	p < 0,94 (ns)

83
ESTUDIO COMPARATIVO DEL PERFIL LIPÍDICO EN LA POBLACIÓN ESCOLAR DE ALICANTE EN LOS ÚLTIMOS 10 AÑOS

L. Ruiz[a], V. Lozano[b], M. Zapico[a], R. Alfayate[a], A. Zubiaur[a], J. Sanchez[a], J. Flores[a] y A. Picó[a]

[a]Hospital General Universitario de Alicante. [b]Hospital de Elda. Alicante.

Introducción. La hipercolesterolemia es uno de los factores de riesgo más importantes de la arterioesclerosis y, en consecuencia, de buena parte de la morbilidad y mortalidad cardiovascular en países industralizados. En España se han realizado varios estudios epidemiológicos sobre las concentraciones de colesterol total en la infancia, pero sólo hay un estudio realizado en la provincia de Alicante, en el año 1993.

Objetivo. Estudiar los niveles séricos de colesterol total y triglicéridos en la población infantil (6-11 años) de la provincia de Alicante y compararlos con un estudio realizado hace 10 años en 175 escolares de 9 colegios de dicha provincia entre 6 y 12 años.

Material y métodos. Estudio observacional de tipo transversal, que incluye 239 niños (124 varones y 115 hembras) de edades comprendidas entre los 6 y 11 años, que fueron elegidos de manera aleatoria entre la población escolar alicantina. Se determinaron los niveles séricos de colesterol total y triglicéridos, en ayunas. También se ha realizado una encuesta dietética a cada niño que está pendiente de analizar los resultados.

TABLA 1.

		Año 2002					Año 1993				
		N	Media	Desv. Tip	Mín	Máx	N	Media	Desv. Tip	Mín	Máx
Colesterol total (mg/dl)	Niños	124	175,44	27,78	114	266	106	162	23	87	214
	Niñas	115	170,53	28,51	101	264	69	162	23	94	238
Triglicéridos (mg/dl)	Niños	124	60,76	25,83	24	173	106	62	29	26	193
	Niñas	115	66,90	25,61	31	170	69	64	26	26	161

Resultados. Los niveles séricos de colesterol total y triglicéridos, expresados con la media ± desviación típica, se muestran en la tabla 1.

Conclusiones. La media de colesterol total en la población infantil de Alicante es de 173,08 ± 28,18 mg/dl. Comparado con los niveles séricos medios de colesterol total observados hace 10 años, el valor medio en la actualidad es más alto para el mismo intervalo de edad. Las diferencias observadas entre los valores séricos de colesterol son estadísticamente significativas en ambos sexos ($p < 0,05$). Si bien, no se han observado diferencias significativas entre los niveles de triglicéridos. Probablemente sea la menor actividad física y los hábitos dietéticos los que expliquen estas diferencias, aunque todavía quedan por analizar en profundidad éstos últimos.

84
MODIFICACIONES ANTROPOMÉTRICAS, DE EDAD ÓSEA Y DE DENSIDAD MINERAL ÓSEA DURANTE EL TRATAMIENTO DE NIÑOS OBESOS

J.A. Bermúdez de la Vega[a], M.A. Vázquez Gámez[b], R. Fernández Palacios[a], A. Rodríguez-Sacristán[a] y M. Jiménez Tejada[a]

[a]Sección de Endocrinología y Nutrición Pediátricas. [b]Unidad de Osteoporosis. Hospital Universitario Virgen Macarena. Sevilla.

Objetivo. Identificar las modificaciones de talla, IMC, edad ósea y densidad mineral ósea (DMO), en un grupo de niños/as obesos/as tras un año de tratamiento orientado a la adquisición de hábitos de vida saludables.

Métodos. Participaron en este estudio de cohorte prospectiva, 50 niños/as con obesidad exógena, de 6 a 13 años de edad al inicio. La intervención consistió en un programa de tratamiento psicoeducativo y conductual, para la adquisición de hábitos de vida saludables, mediante consultas cada 3 a 8 semanas los 6 primeros meses y cada 8 a 12 semanas el segundo semestre. A los 0 y 12 meses se registraron: talla, IMC, estadio de desarrollo puberal, edad ósea (EO) (método de Greulich y Pyle), cociente edad ósea/edad cronológica (EO/EC), pronóstico de talla adulta (PTA) (método Bayley-Pinneau) y DMO en columna lumbar (L2-L4) por DEXA (Hologic QDR-1000). A los 6 meses se efectuaron las mismas determinaciones salvo la EO, EO/EC y PTA. Se expresaron en desviaciones estándar (DE) y en porcentaje, respecto a poblaciones de referencia españolas, el IMC (Hernández y cols.) y la DMO *a)* Moreno y cols. *b)* Armadá y cols., que incluye grupo control por estadios de Tanner). Las modificaciones de los parámetros se analizaron mediante los test de la varianza para series repetidas y la t de Student para datos pareados.

Resultados. Basales: edad, 9,12 +/–1.72 años; 25 mujeres y 25 hombres (n = 50); talla, 137,2 +/–11,6 cm, P 71,3 +/–21,3, 0,93 +/–0,92 DE; IMC, 27,39 +/–3,63 kg/m^2, 4,7 +/–1,57 DE, 158 +/–18,85%; EO, 10,5 +/–2,1 años; EO/EC, 1,15 +/–0,13; PTA, 169 +/–10,9 cm, 0,26 +/–1,13 DE; DMO 0,721 +/–0,122 g/cm^2, *a)* 0,93 +/–1,37 DE, *b)* 0,57 +/–1,39 DE, 106,2 +/–13,7%.

A los 12 meses: edad, 10,24 +/–1,75 años; 24 mujeres y 20 hombres (n = 44); talla, 143,1 +/–11,3 cm, P 72,6 +/–24,4, 0,87 +/–0,93 DE; IMC, 27,18 +/–3,86 kg/m^2, 4,09 +/–1,5 DE, 153 +/–19,5%; EO (n = 30), 11,1 +/–2 años; EO/EC (n = 30), 1,11 +/–0,1; PTA (n = 29), 167,9 +/–9,6 cm, 0,14 +/–0,94 DE; DMO (n = 36), 0,762 +/–0,129 g/cm^2, *a)* 1,15 +/–1,05 DE, *b)* 0,96 +/–0,91 DE, 108,7. 2 +/–11,1%.

Modificaciones con significación estadística, en el período 0-12 meses: la talla disminuyó (–3,2 +/–8,85 P, –0,09 +/–0,32 DE), el IMC descendió (–0,61 +/–0,76 DE, –5,17 +/–9,73%), y la relación EO/EC disminuyó (–0,03 DE). El PTA no cambió significativamente. La DMO no se modificó significativamente.

Conclusiones. El tratamiento continuado de niños/as obesos/as, basado en la adquisición de hábitos saludables, resulta efectivo produciendo un descenso del% IMC de 5 puntos al año. También disminuye la velocidad de crecimiento y enlentece el ritmo de maduración ósea, reflejando una situación de maduración adelantada previa. Por último, no modifica la ganancia de masa ósea.

Este estudio forma parte de un proyecto de investigación subvencionado por el Sistema Sanitario Público de Andalucía.

85
OSTEOPOROSIS SECUNDARIA A ENFERMEDAD CELÍACA EN UN ADOLESCENTE ASINTOMÁTICO

C. Sánchez Garre, B. Martín Martínez y M.V. Marcos Salas

Consorci Sanitari de Terrassa, Hospital de Terrassa. Barcelona.

La osteoporosis es una enfermedad caracterizada por disminución de la masa ósea y alteración de la microarquitectura del tejido óseo que conduce a un aumento de la fragilidad del esqueleto y riesgo de fracturas patológicas. Durante la infancia y adolescencia es poco frecuente y generalmente secundaria a enfermedades crónicas. Aunque es conocida su asociación con la enfermedad celíaca e incluso que puede ser su primera manifestación, hay pocos datos sobre la frecuencia de enfermedad celíaca asintomática en pacientes con osteoporosis. Dada la inusual presentación, describimos un paciente adolescente con osteoporosis y fracturas óseas secundarias a enfermedad celíaca.

Varón de $13^{8/12}$ años de edad sin antecedentes patológicos de interés a excepción de tres fracturas óseas patológicas en el último año. Peso 47,9 kg, Talla 158,8 cm, IMC 19,1 kg/m^2, $G_3P_4A_3$, volumen testicular 20 cc/20 cc. En un primer estudio se realizaron determinaciones plasmáticas de calcio, fósforo,

fosfatasa alcalina, parathormona y vitamina D con resultados normales. La densitometría ósea reveló una reducción de la masa ósea lumbar (Z score –2,3 DS), con empeoramiento en controles posteriores (Z score –4,28). En un nuevo estudio los resultados bioquímicos anteriores fueron igualmente normales. El diagnóstico etiológico fue establecido por la presencia de anticuerpos antigliadina, antiendomisio y transglutaminasa positivos, y hallazgos histopatológicos compatibles con enfermedad celíaca.

Comentarios. Dada la alta prevalencia de enfermedad celíaca en la población general debemos considerar su diagnóstico en el estudio de pacientes con osteoporosis, incluso en la ausencia de síntomas intestinales.

La dieta exenta de gluten mejora la densidad mineral ósea y puede prevenir la aparición de complicaciones secundarias a osteoporosis.

86
METABOLISMO HIDROCARBONADO EN FIBROSIS QUISTICA DE PANCREAS EVOLUCION EN SEGUNDA DÉCADA DE LA VIDA

I. Rica[a], A. Vela[a], G. Grau[a], P. Jimenez[a], J. Elorz[b], C. Vázquez[b] y P. Martul[a]

[a]Endocrinología Infantil. [b]Neumología Infantil. Hospital de Cruces. Bizkaia.

El 50 % de los pacientes con fibrosis quística de páncreas (FQP) presentan una diabetes clínicamente manifiesta tras la 2.ª década de la vida. Su presencia se relaciona con un claro incremento de la morbimortalidad, empeoramiento de la función respiratoria y del estado nutricional de estos pacientes.

Objetivos. Conocer la prevalencia de trastornos del metabolismo hidrocarbonado (TMH) mediante sobrecarga oral de glucosa (OGTT) en pacientes con FQP en la 2.ª década de la vida. Estudiar la progresión de dichos trastornos con el tiempo y su relación con indicadores nutricionales y de función respiratoria.

Pacientes y metodología. *Estudio transversal:* estudio realizado en 30 pacientes con FQP (67 % varones) de 13,2 ± 2,5 años de edad. Clínicamente su era adecuado con un IMC (SDS) de –0,2 ± 0,9. Su función respiratoria era óptima siendo su volumen espiratorio forzado al minuto (FEV 1) de 87,8 ± 16,9 % del previsto para su edad y sexo. El 83 % de estos pacientes sufrían de forma intermitente o crónica sobreinfecciones respiratorias por pseudomona. Se realizó en situación basal OGTT con medición de glucemias e insulinemias (tiempos 0′, 30′, 60′, 90′ y 120′) y Hemoglobina glicada (HbA1c). *Estudio longitudinal:* en un subgrupo de 15 casos (edad 12,4 ± 2,1 años; IMC-SDS: –0,1 ± 1; FEV1: 85,3 ± 14 %) se dispone del seguimiento de su función durante 4 años, hecho que permite conocer la evolución de los TMH.

Resultados. *Estudio transversal:* la prevalencia de diabetes e intolerancia hidrocarbonada (IH) es de 7 y 27 % respectivamente. La respuesta insulínica en el 93 % de los casos está alterada con una secreción de insulina retardada en la OGTT. Los niveles de HbA1c son normales: 5,6 ± 0,4 %. *Estudio longitudinal:* la prevalencia de diabetes e IH progresa con el tiempo (año 1: 33 %; año 2: 46,7 %; año 3: 73,4 %; año 4: 80 %; prueba de Friedman, p = 0,001). Los valores medios de FEV1, IMC-SDS y HbA1c no sufren modificaciones durante este período de tiempo. Valorando el total de los estudios realizados a lo largo de los años (n = 57) en los casos de alteración hidrocarbonada el FEV1 es menor (73,2 vs 90,4 %) y su HbA1c mayor (5,8 vs 5,4 %).

Conclusiones. *1.* Los TMH en pacientes con FQP aparecen de forma precoz, en la 2.ª década de la vida a pesar de que la nutrición y función respiratoria sean adecuadas. Su presencia se relaciona con una función respiratoria peor. *2.* La secreción insulínica tras OGTT es el primer parámetro que se altera. *3.* Durante los primeros años en los que se detectan TMH en pacientes con FQP la cifra de HbA1c se mantienen en rango normal.

87
TRATAMIENTO CON LEPTINA EN UN PACIENTE CON LIPODISTROFIA CONGÉNITA

B. Bonet Serra y A. Quintanar Rioja

Area de Pediatría y Neonatología. Fundación Hospital Alcorcon (Madrid).

La lipodistrofia congénita es una rara enfermedad caracterizada por ausencia de tejido adiposo subcutaneo, resistencia extrema a la insulina y alteraciones metabólicas asociadas a la misma (hiperglucemia, hipertrigliceridemia, esteatohepatitis, rasgos acromegálicos, etc.). Recientemente se ha puesto de manifiesto que los pacientes con lipodistrofia congénita presentan un déficit total de leptina.

Mujer de 23 años, sin antecedentes de interés, diagnosticada de lipodistrofia congénita. Desde los 12 años presenta un cuadro de diabetes tipo 2 y desde los 15 esta en tratamiento con insulina (800-1.200 unidades/día). A lo largo de estos años destaca de su cuadro clínico: niveles de leptina en plasma no detectables; hepatomegalia con un cuadro de esteatohepatitis; dislipemia con hipertrigliceridemia y niveles plasmáticos de colesterol en HDL bajos; rasgos acromegálicos (con niveles de GH, IGF-1 e IGFPB-3 normales); amenorrea secundaria (antes del inicio del tratamiento estuvo 2 años sin menstruación); marcada acantosis nigrans en cuello, axila, cara interna de los muslos y región antecubital. Dados sus antecedentes y la evolución de su cuadro, el pasado mes de Diciembre fue incluida en un ensayo clínico que se lleva a cabo en el National Institute of Health (NIH) con tratamiento con Leptina recombinada. En la actualidad esta con una dosis de leptina de 54 unidades cada 12 horas.

Tratamiento con Leptina	Dosis de insulina	Triglicéridos (mg/dl)	GPT N: 0-41 U/L	GOT N: 0-31 U/L	HgbA1c N: 4-5,2 %
Antes	800 U/d	500-5.000	50-200	50-180	7-10
Durante	150 U/d	205	41	25	4,8

También desde el inicio del tratamiento se observa una disminución en la hepatomegalia, la acantosis nigrans y ha desaparecido la amenorrea (ha presentado 3 menstruaciones en 4 meses de tratamiento).

Conclusión. En este paciente con lipodistrofia congénita, el tratamiento con leptina es eficaz para revertir la resistencia a la insulina y las alteraciones fisiológicas y metabólicas asociadas a la misma.

88
DINÁMICA FAMILAR Y ANOREXIA NERVIOSA DE APARICIÓN TEMPRANA

E. Aguilar y M. García Guerrero
Servicio de Pediatría. Hospital Universitario de Valme. Sevilla.

En la anorexia nerviosa el principal factor de riesgo es sociocultural, derivado de la insatisfacción corporal. La interiorización del modelo estético corporal se produce a los 6 años. La transmisión familiar de esta predisposición genética (susceptibilidad al trastorno) condiciona una vulnerabilidad especial a padecer anorexia nerviosa. Sucede que el deseo de alcanzar una cierta estética se coloca por encima de los instintos básicos, poniendo en juego la supervivencia.

Caso clínico. Adolescente de 12 años y medio que consulta en urgencias por pérdida de apetito desde hace 4 meses con pérdida de unos 10 kg de peso. Asocia dolor abdominal tras las comidas y sensación nauseosa. En amenorrea desde 3 meses antes. Refiere ansiedad en relación a su próximo ingreso en el instituto. *Antecedentes personales:* sin enfermedades previas de interés. Desde los 8 años muestra gran interés por el cuidado de las uñas. Muy responsable en casa y colegio. Ordenada, presumida y cariñosa. *Antecedentes familiares:* la madre inició dieta 6 meses antes de observar el problema en su hija. Examen físico: Peso 27,5 kg. Talla 155 cm. BMI 11,4%. Per. Braq 14 cm; Pl tric 5 mm; Pl sub 4 mm, T.ª 36,6 °C, PA 90/60 mmHg. Llamativa malnutrición, cabello frágil y ausencia de panículo adiposo. Piel seca y áspera, mucosas frágiles. Resaltes óseos. Ritmo bradicárdico sin soplos. Abdomen blando sin masas. Desarrollo puberal S2-S3/P4. *Exámenes complementarios:* Patrón ferropénico. TP 15,6''. T cefalina 49''. Ac. Fólico 6,7 ng/ml. Vit B 12 normal. VSG 4. PCR 0. B total 2,12 mg/dl. B.I. 1,65 mg/dl. Resto bioquímica normal. Perfil lipídico normal. Proteinograma: prot totales 6,1 gr/dl. Prealbúmina 10,6 mg/dl. C3 y C4 descendidos. Ig séricas normales. ANA (–). Serología de celiaca (–). Estudio hormonal: FSH 0,4 U/L, LH 0,1 U/L, 17-B estradiol 13 pg/ml. Testosterona 0,25 ng/ml, IGF-I 13 ng/ml. Resto normal. Fueron normales o negativos: Test del sudor, orina, urocultivo, sangre en heces, coprocultivo y parásitos. Ecografia abdominal, ecocardiografia, TAC craneal. EKG con bradicardia sinusal. Edad osea 13 años. Informe ORL y Oftalmológico normales. Dinámica familiar: padre de 40 años, trabajador agrícola, estudios primarios, escaso grado de implicación y poca preocupación. Madre de 37 años, ama de casa, estudios primarios, preocupada por la obesidad con bajo nivel de ansiedad y buena aceptación del problema sin excesiva preocupación (infravaloración de la realidad). 2 hermanos varones de 9 y 11 años sin problemas de relación con la hermana. Informe escolar: alumna de último curso de primaria con calificación media de sobresaliente. En el comedor escolar dejaba comida en los últimos meses pero sin llamar la atención. Es inteligente, simpática, excelente relación con sus compañeros, presumida, coqueta, sin problemas de comportamiento. Evolución: con el diagnóstico de trastorno del comportamiento alimentario-anorexia nerviosa se traslada a la Unidad de Salud Mental Infantil donde se confirma el diagnóstico y permanece ingresada durante 21 días. Se somete a tratamiento psicoterápico y dieta inicial de 2.000 hasta 3.000 Kcal por SNG. Una vez conseguida la tolerancia y la ganancia de peso evoluciona favorablemente en los controles ambulatorios. Actualmente ha recuperado su peso y come normalmente aunque continua en programa de seguimiento.

Discusión y conclusiones. Los padres desempañan un papel fundamental tanto en la prevención como en la posible aparición de factores ambientales dado que la transmisión dentro de la familia de preocupaciones relacionadas con el peso puede condicionar la aparición del cuadro. La vigilancia y dedicación de la familia es básica dado que estas jóvenes manipulan a sus padres con facilidad. Es muy importante el diagnóstico precoz campo en el que la atención primaria adquiere un papel prioritario. Una vez instaurado el cuadro el manejo de estos pacientes exige equipos multidisciplinarios.

89
DIABETES INSÍPIDA CENTRAL FAMILIAR DE TRANSMISIÓN LIGADA AL CROMOSOMA X

R. Ruiz Cano[a], E. Balmaseda Serrano[b], I. Cuartero[b], E. Gil Pons[b], M. Lillo Lillo[b] y A. Vidal Company[b]
[a]Servicio de Endocrinología Pediátrica. [b]Servicio de Pediatría. Complejo Hospitalario Universitario de Albacete.

Introducción. La diabetes insípida central (DIC) familiar se hereda generalmente de manera autosómica dominante, siendo la DI Nefrogénica la que se asocia con un patrón de transmisión ligada a X. Habiby y cols publicaron recientemente una familia con DIC en la que la enfermedad se transmite ligada a X. Presentamos una familia con cuatro varones afectos de DIC en los que la enfermedad parece seguir este tipo de herencia.

Caso clínico. Niño de 9 meses de edad que presenta poliuria y polidpsia desde siempre. En la actualidad se despierta 4 veces durante la noche para beber agua, ingiriendo entre 3 y 4 litros de agua al día.

Antecedentes personales: embarazo normal, cesárea urgente a las 36 semanas de edad gestacional por sufrimiento fetal agudo. PRN: 2900g; LN: 48 cm. Período neonatal normal. Lactancia materna 2 meses. Desarrollo psicomotor normal.

Antecedentes familiares: bisabuelo materno y dos tíos maternos diagnosticados de DIC a los 50, 5 y 8 años respectivamente. Todos han respondido bien al tratamiento con desmopresina nasal.

Exploración física: peso y talla en percentil 3. Resto de exploración normal.

Exploraciones complementarias: test de deprivación hídrica con resultados, que se muestran en la siguiente tabla, compatibles con DIC. La TSH, GH y ACTH séricas fueron normales (tabla 1).

TABLA 1.

	Basal	1.ª hora	2.ª hora	4.ª hora	Post 10 mcg Desmopresina
Peso (gr)	7.600	7.500	7.400	7.300	
Diuresis (ml/kg/hora)	4,2	6,9	3	3	< 1
Na sérico	139	137	140	140	
Osmol sérica (P)	290	290	291	294	286
Osmol orina (U)	71	83		107	433
U/P	0,24			0,36	1,5

Evolución y tratamiento: se inicia tratamiento con desmopresina nasal 0,05 ml/12 horas, desapareciendo la polidipsia y la ansiedad por el agua. El desarrollo posterior ha sido normal.
Conclusión. Esta familia parece demostrar la posibilidad de la transmisión ligada al cromosoma × también en la diabetes insípida central.

90
DIABETES INSÍPIDA CENTRAL FAMILIAR

A. Mangas[a], A. Mainou[a], G. Pintos[a], J. Oriola[b], J. Bel[a] y N. Alonso[c]
[a]Hospital Universitari Germans Trias i Pujol. [b]Laboratori Hormonal.
[c]Servicio de Endocrinología. Hospital Clínic. Barcelona.

Objetivo. Presentar el caso de una paciente remitida para estudio de diabetes insípida central en el contexto de una afectación familiar generalizada.
Caso clínico. Niña de tres años de edad remitida desde nefrología de adultos por múltiples antecedentes familiares de diabetes insípida (en todas las mujeres hasta la tercera generación anterior). La madre recibía tratamiento con desmopresina desde hacía pocos meses. Diagnosticada desde 1986, se controlaba con aumento de la ingesta hídrica y se descompensó a raíz de presentar una sepsis post-parto. Entre los antecedentes personales de la paciente destacaba un ingreso por gastroenteritis aguda sin deshidratación. Desde los 5-6 meses de vida presentaba ingesta elevada de líquidos, con diuresis elevada y enuresis nocturna. Se ingresó para estudio.
Resultados. Diuresis 6,5 ml/kg/h; osmolalidad orina 24 horas: 194 mosmol/kg; osmolalidad primera orina mañana: 483 mosmol/kg; osmolalidad tras restricción hídrica nocturna: 662 mosmol/kg.
Tras seguimiento ambulatorio, a los 5 años de vida se inicia tratamiento sustitutivo con desmopresina, cediendo la enuresis y disminuyendo ingesta líquida y diuresis.
El estudio molecular del gen AVP de la abuela, tía y madre confirmaron la mutación 157M en heterocigosis en el exón 2 de dicho gen. El estudio de la paciente confirmó la presencia de dicha mutación.
Comentarios. Presentamos el caso de una diabetes insípida central parcial familiar que se estudió a raíz de los antecedentes familiares. El interés de este caso creemos que radica en primer lugar en el hecho de que el estudio molecular ha permitido confirmar el diagnóstico de estas pacientes y, en segundo lugar, en el hecho de que con el tratamiento sustitutivo se ha conseguido mejorar la calidad de vida de las mismas.

91
DISFUNCIÓN HIPOTALÁMICA IDIOPÁTICA CON PUBERTAD PRECOZ E HIPERNATREMIA ESENCIAL DE PRESENTACIÓN EN ADOLESCENTE

S. Quinteiro, A. Domínguez, C. Trujillo, M. Reyes y E. Colino
Hospital Materno Infantil De Las Palmas.

Caso clínico. Presentamos el caso de una niña de 12 años que ingresa en nuestro hospital para estudio por presentar galactorrea e hipernatremia esencial de hallazgo casual, con ciclos menstruales conservados. No refiere poliuria ni polidipsia.
No sintomatologia neurologica ni alteración de los campos visuales. No ingestas medicamentosas.
Antecedentes personales: pubertad precoz presentando la menarquia a los 9 años. *Exploración:* P:66 T154: IMC: 27,8 Obesidad generalizada. Galactorrea bilateral. Estadío puberal S4 P4 A2. *Estudios complementarios:* ionograma al ingreso:sodio 166 mEq/L potasio 3,4 mEq/L osmolaridad plasmatica 338 mOsm/kg osmolaridad urinaria 923 mOsm/kg resto bioquimica dentro de limites normales. Perfil lipídico: colesterol 144mg/dl; triglicéridos 545 mg/dl. Prolactinemia: 155 mcg/L; LH: 8U/L FSH: 5,5. Cortisol, F. tiroidea, Beta-HCG, Alfa-fetoproteina normales. Hormona antidiurética: 39 pg/ml. Estudios de imagen: TAC craneo: quiste mucoso seno esfenoidal. RMN normal. Ecografía abdomen: aumento de ecogenicidad en relación a esteatosis hepática. Fondo de ojo: no se detecta ni edema ni atrofia del nervio óptico. *Evolución:* normalización progresiva de las cifras de osdio y osmolaridad plasmática tras la instauración de fuidoterapia. Tras el alta, es controlada en consultas externas persistiendo cifras de sodio elevadas sin referir sensación de sed, que se corrigen tras la ingesta adecuada de líquidos. Durante los 18 meses de seguimiento ha presentado galactorrea intermitente con niveles de prolactina elevados, sin afectación de los ciclos menstruales. Último control de imagen normal.
Nuestra paciente presenta en resumen una historia clínica con multiples problemas endocrinologicos: en primer una pubertad precoz, que no fue debidamente diagnosticada y tratada en su momento; por otro lado, una hipernatremia esencial con niveles de sodio que oscilan entre 145-165 mEq/l, una hiperprolactinemia persistente, obesidad asociada a esteatosis hepática e hipertrigiceridemia importante, cuadro compatible con una disfunción hipotalámica idiopática.
Comentario. La disfuncion hipotalámica idiopática es un síndrome raro caracterizado por un trastorno de mecanismo de regulación de la sed con hipernatremia, hiperosmolaridad y una función hipotalámica alterada.La mayoría de los pacientes presentan una pobre capacidad termoreguladora, obesidad, así como diversas alteraciones en la función endocrina hipotálamo-hipofisaria, sin evidenciarse anomalía anatómica. En la actualidad hay descritos en la literatura unos 15 casos. Destaca en nuestro paciente la asociación de pubertad precoz con los otros síntomas clásicos del síndrome, circunstancia reportada en la literatura en tan solo una ocasión.

92
MACROPROLACTINOMA EN VARÓN PREPUBERAL. EFICACIA Y SEGURIDAD A LARGO PLAZO DE LA CABERGOLINA

E. Artola, N. Garcia de Andoin, C. Gervas, G. Unanue e Y. Albisu
Hospital Infantil Donostia. Donostia (Guipúzcoa).

Objetivo. Estudio prospectivo sobre la respuesta a la Cabergolina en paciente afecto de Macroprolactinoma. Eficacia sobre la reducción del volumen tumoral, evolución de los niveles de prolactina (PRL) y tolerancia a largo plazo.

Historia clínica. Paciente varón de 13 años, que estaba siendo controlado ambulatoriamente en otro Centro por retraso puberal. Ingresa por traumatismo craneoencefálico (caída de bicicleta) en abril de 2001.
Exploración física y exámenes complementarios: peso: 60 kg. (P-90), talla: 164,4 cm (P-90). Estadío G1.
Rx cráneo: fractura temporal y temporo-parietal dcha. Gran abombamiento de silla turca, con expansión a seno esfenoidal.
TAC: masa de predominio selar que se expande a seno esfenoidal, con componente supraselar de menor tamaño. Imagen puntiforme de calcificación. Foco hemorrágico por contusión (contragolpe) en lóbulo temporal izq.
RMN: ocupación de silla turca por una masa que expande sus paredes laterales y erosiona el suelo y dorso, mostrando un componente supraselar importante con desplazamiento del quiasma óptico. Dos nódulos sólidos con captación de contraste en situación parasagital dcha y en convexidad más craneal de la lesión.
Analítica a su ingreso: FT4: 0,47ng/dl. TSH 3,03 mU/l. Testosterona < 0,2 ng/ml.
Prolactina: 4621 ng/ml.
Cortisoluria (orina de 24 h): 2,4 mcg/24 h. Ritmo de Cortisol: mañana 1,9 mcg/dl, noche 1,1 mcg/dl, ACTH 17,5 pg/ml.
Tratamiento: tiroxina a dosis sustitutivas. Hidrocortisona (10 mg/m^2/día). Cabergolina.
Evolución.

Fecha	Niveles PRL (ng/ml)	RMN: Volumen tumoral altura × anchura × longitud × π/6 cm^3	Dosis de Cabergolina (mg/semana)
Abril-01	4.621	12,4	0,25
Agosto-01	114	2,5	0,50
Febrero-02	45,2	1,8	1,5
Noviembre-02	19	1	2
Enero-03	14,2	–	2

Marzo 2003: Progresión normal de su pubertad: Estadío G3. Velocidad de crecimiento último año: 6 cm. No ha recuperado su función tiroidea ni suprarrenal, por lo que sigue en tratamiento sustitutivo.
La cabergolina ha sido bien tolerada, sin ningún efecto secundario.
Conclusiones. *1.* La Cabergolina es efectiva y bien tolerada a largo plazo. *2.* Se postula la Cabergolina como primera opción de tratamiento de los prolactinomas.

93
INCIDENTALOMA HIPOFISARIO

J.L. Chamorro, M. García García, C. Molins, D. González Lestón y J.A. Calviño
Complexo Hospitalario Universitario Xeral-Cíes. Vigo.

Introducción. El prolactinoma es un tumor benigno de la adenohipofisis. Su incidencia es mayor en mujeres entre los 20 y 30 años. Es raro en edad pediátrica y excepcional antes de los 10 años de edad. En niños no existen diferencias de incidencia entre ambos sexos. Sus manifestaciones son consecuencia de un efecto masa intracraneal, que puede causar compresión del quiasma óptico, de los senos cavernosos o del tejido hipofisario y/o alteraciones funcionales derivadas de la hipersecreción de Prolactina que varían en función de la edad y el sexo, pero que fundamentalmente consisten en retraso puberal, amenorrea, infertilidad o galactorrea. Su diagnóstico es clínico y analítico (Prolactina superior a 100 ng/mL) y se confirma mediante pruebas de neuroimagen (TC y/o RM hipofisaria). Su tratamiento tiene como objetivo suprimir la excesiva secreción de Prolactina y disminuir el tamaño del tumor con fármacos agonistas dopaminérgicos (Bromocriptina y Cabergolina). Cuando el tratamiento médico conservador no consigue disminuir el tamaño del tumor se debe recurrir a la cirugía transesfenoidal.
Caso clínico. Niña de 13 años sin antecedentes familiares ni personales de interés que presenta cuadro clínico compatible con vértigo y crisis de cefalea intermitente, hemicraneal y pulsátil. Se realiza una RM cerebral para descartar patología basilar, encontrando una masa quístico-sólida supraselar de 2,2 × 1,5 × 1,5 que impronta en la porción proximal de ambos nervios ópticos y quiasma. En la exploración física destaca una ligera obesidad y una exploración neurológica y campimétrica sin alteraciones. No menarquia. En el estudio hormonal destaca una Prolactina basal de 277 y 304 ng/mL. El resto de las hormonas hipotálamo-hipofisarias se encuentran dentro del rango de la normalidad. Ante la sospecha de Prolactinoma, se inicia tratamiento con Bromocriptina a dosis de 2,5 mg/día observándose un descenso progresivo de las cifras de Prolactina hasta 53,9 ng/mL. Posteriormente inicia alteraciones en la campimetría, con reducción del campo visual periférico, que empeoran a pesar del aumento de la dosis de Bromocriptina a 3,75 mg/día por lo que se decide intervención quirúrgica con fines descompresivos y diagnósticos. El diagnóstico anátomo-patológico definitivo: Adenoma hipofisario psamomatoso productor de Prolactina.
Comentario. Cuando el tratamiento médico conservador con fármacos agonistas dopaminérgicos (Bromocriptina y Cabergolina) no consigue suprimir la excesiva secreción de Prolactina y disminuir el tamaño del tumor se debe recurrir a la cirugía transesfenoidal.

94
DOTACIÓN DE LA CONSULTA ENDOCRINO-PEDIÁTRICA EN LA RED SANITARIA PÚBLICA DE LA COMUNIDAD VALENCIANA

L. Santos, A. Bernal, G. Sala, M.J. Benlloch
Hospitales de Denia, Gandía y Alcoy. Alicante.

Introducción. Se presenta información sobre dotación humana y material para la atención endocrinológica pediátrica en la Comunidad Valenciana (CV) para establecer comparaciones y analizar infraestructuras.
Material y métodos. Cuestionario a los 21 hospitales de la CV (20 áreas de salud). Se preguntó: número de pediatras y su dedicación, horas de consulta, dotación material y medios diagnósticos disponibles. Se han comparado los datos respecto a la población censada en cada área para la edad 0-14 años (hab 0-14) según datos oficiales de Consellería. Se desechan hospitales terciarios por datos parciales.
Resultados. Hay 25 pediatras para atención endocrinológica (1/25.479 hab0-14: 0,39 pediatras/10.000 hab. 0-14). Contesta-

Área de Salud	1	3	10	11	12	13	14	15	17	19
Hab. 0-14 años	10.079	16.358	35.321	22.949	19.162	28.426	19.742	20.194	32.885	40.093
Nº Endocr-Pediatra	1	1	1	1	1	1	1	1	1	2
(por 10.000 hab. 0-14)	1,1	0,61	0,28	0,44	0,52	0,35	0,51	0,49	0,30	0,50
Dedic. Excl. Cons*	No	Sí	Sí	Sí	No	No	Sí	No	Sí	Sí
Horas semana	1	10	15	6	5	12	4	6	4	16
(por 10.000 hab. 0-14)	1,1	6,1	4,2	2,6	2,6	4,22	2,0	3,0	1,2	3,99
Calibr. plieg. cután.	No	Sí	Sí	No	No	No	Sí	Sí	Sí	Sí
Medidor Hgb A_1C	No	No	No	No	No	Sí	No	No	Sí	Sí
Máquina de fotos	No	No	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	No	Sí
Ordenador	No	Sí	Sí	No	Sí	No	Sí	Sí	No	Sí

*: Dedicación exclusiva a endocrinología en consulta externa.

ron 12 (44,4%) correspondientes a 12 hospitales, 10 de ellos Comarcales (véase tabla superior).

Todos disponían de peso, tallímetro, cinta métrica, orquidómetro, gráficas de peso-talla y atlas de maduración ósea. Algunos centros derivan analítica específica a centros de referencia sin que ello suponga ninguna limitación. Las pruebas de imagen RX, ECO y TAC se realizan en todos los centros y la RMN es derivada en 5.

Discusión y conclusiones. Llama la atencion la variabilidad de la dedicación a esta subespecialidad, producto de la afinidad de cada especialista y de la colaboración de la asistencia primaria. La limitación de plantilla obliga a simultanear la dedicación endocrinológica con otras muchas actividades hospitalarias.

La dotación básica de las consultas parece completa y la disposición de realizar pruebas analíticas, radiológicas e incluso genéticas es factible gracias a una buena coordinación con centros de referencia.

95
DIAGNÓSTICOS EN PRIMERA VISITA ENDOCRINO-PEDIÁTRICA EN HOSPITALES COMARCALES DE LA COMUNIDAD VALENCIANA

L. Santos, A. Bernal, G. Sala y M.J. Benlloch

Hospitales de Denia, Gandía y Alcoy. Alicante.

Introducción. Conocer la patología endocrino pediátrica de nuestra comunidad autónoma y de cada área sanitaria con vistas a la detección de variaciones de la prevalencia de las distintas patologías.

Material y métodos. Cuestionario a los 21 hospitales de la CV (20 áreas de salud). Se preguntó: número de primeras y segundas visitas y diagnósticos en primeras en año 2002. Se han comparado los datos respecto a la población censada en cada área para la edad 0-14 años (hab. 0-14) según datos oficiales de Consellería. Se desechan hospitales terciarios por datos parciales. Se han agrupado los diagnósticos para evitar atomización de los resultados.

Resultados. Contestaron 12 (44,4%) correspondientes a 12 hospitales, 10 de ellos Comarcales (véase tabla inferior).

Discusión y conclusiones. Llama la atención la gran variabilidad tanto de número de visitas como de la distribución diagnóstica por áreas, producto de la afinidad de cada especialista, de la colaboración de la asistencia primaria y de la falta de homogeneización en la recogida de datos.

Las patologías más frecuentes son Obesidad y talla corta, sin duda fruto de las preocupaciones de la sociedad.

Es necesario en un futuro, si se quiere seguir analizando la prevalencia anual de cada patología homogeneizar un programa informático corto y ágil que permitiera a todos los miembros del grupo mejorar los registros y analizar sus datos.

Área de Salud	1	3	10	11	12	13	14	15	17	19
Hab. 0-14 años	10.079	16.358	35.321	22.949	19.162	28.426	19.742	20.194	32.885	40.093
Nº Primeras Visit.	31	127	200	160	33	199	70	81	106	143
(× 10.000 hab. 0-14)	30,8	77,6	56,6	69,7	17,2	70,0	35,4	40,1	32,2	35,6
Nº Segundas Visit.		662	500	526	161	701	1.100	575		1.010
(× 10.000 hab. 0-14)		404,7	141,5	229,2	84,0	246,6	557,2	284,7		251,9
Relación 1ª/2ª		0,19	0,40	0,30	0,20	0,28	0,06	0,14		0,14
Diagnósticos por 10.000 habitantes de 0 a 14 años										
Obesidad	2,0		25,5	20,0	5,2		6,0	12,9	6,7	6,7
Baja talla	14,9		14,2	7,4	5,7		11,6	6,9	2,1	2,7
Pubertad prec/adel	3,0		8,5	3,9	0,5		5,6	5,6	1,8	6,7
Diabetes	4,0		3,1	1,7	1,6		5,6	1,5	0,6	1,2
Patología testicular	0		0	7,0	5,2		2,0	3,0	2,7	1,2
Patología tiroidea	0		4,2	4,8	0,5		6,6	4,0	1,8	0