Utilidad clínica de las determinaciones de IGF-I e IGFBP-3

L. Audí Parera[a] y M.ªL. Granada Ybern[b]

[a]Unidad Investigación Endocrinología y Nutrición Pediátricas. Servicio de Pediatría. Hospital Maternoinfantil Vall d'Hebron. Barcelona. [b]Laboratorio Hormonal. Servicio de Bioquímica. Hospital Germans Trias i Pujol. Badalona.

En 1957 Salmon y Daughaday[1] formularon la hipótesis según la cual un factor presente en el suero y regulado por hormonas hipofisarias estimulaba la incorporación de sulfato en el cartílago *in vitro*. Este factor de sulfatación con actividad sobre el crecimiento fue posteriormente denominado actividad somatomedina y se demostró que mediaba la acción de la hormona de crecimiento (GH) sobre la placa epifisaria de los huesos largos, siendo su acción imprescindible para el crecimiento longitudinal del esqueleto[2]. La presencia y cantidad relativa de esta proteína de bajo peso molecular era detectada mediante su acción estimuladora de la incorporación de sulfato en el cartílago de crecimiento. Los trabajos que se llevaron a cabo en las décadas de los 70 y 80 permitieron definir que los niños con deficiencia de secreción de GH presentaban una actividad somatomedina muy baja y que ésta aumentaba cuando se administraba GH extractiva hipofisaria.

Se purificaron 2 péptidos con actividad somatomedina que fueron denominados *insulin-like growth factor I* (IGF-I) y *insulin-like growth factor II* (IGF-II) por ser reconocidos también por el receptor de la insulina y dos receptores (receptor de tipo 1 de los IGFs que reconoce y es activado por ambos, IGF-I e IGF-II, y el receptor de tipo 2 que sólo reconoce al IGF-II y a la manosa-6-fosfato)[3].

Si bien durante el crecimiento normal de los mamíferos la GH regula la síntesis hepática de IGF-I y ésta constituye la principal fuente del IGF-I circulante en sangre periférica, los modelos de ratones con el gen de IGF-I anulado selectivamente a nivel hepático, han demostrado que, a pesar de los bajos niveles circulantes de IGF-I que presenta este animal, el crecimiento esquelético es normal. Estos datos parecen corrobarar los experimentos publicados a partir de los años 80 según los cuales la GH actuaría directamente sobre los condrocitos de la zona de reserva del cartílago de crecimiento para estimular la síntesis de IGF-I local[4]. Sería la acción paracrina y autocrina del IGF-I en el cartílago de crecimiento la que estimularía los condrocitos a proliferar y entrar en la zona proliferativa. A la luz de todos estos conocimientos, la regulación del crecimiento longitudinal del esqueleto implicaría, además de las acciones de muchas otras hormonas y factores de crecimiento, la acción directa de la GH circulante en sangre y la síntesis local de IGF-I. Esta es la segunda etapa en las hipótesis que explican la regulación del crecimiento esquelético a cargo del eje GH-IGFs[5,6].

Además de GH e IGF-I y de sus receptores respectivos, un cuarto grupo de proteínas ejercen acciones moduladoras sobre las ejercidas respectivamente por GH y por IGF-I: sus proteínas de transporte. En el caso de la GH, la GHBP circulante en sangre periférica es la porción extracelular del receptor de GH y ejerce un efecto modulador de la vida media de la hormona. En el caso de los IGFs existe una gran familia de proteínas de transporte de los IGFs, *insulin-like growth factor binding proteins* (IGFBPs), que modulan la vida media de los IGFs e incluso parecen modular la interacción de los IGFs con su receptor o incluso parecen ejercer acciones directas sobre la proliferación celular. Se han descrito 6 principales IGFBPs, numeradas de la 1 a la 6, siendo la más abundante en sangre periférica la IGFBP-3. Además de estas IGFBPs se han descrito hasta 10 proteínas estructuralmente relacionadas y que presentan menor afinidad para los IGFs[7]. Como en el caso del IGF-I, la principal fuente de la IGFBP-3 circulante en sangre es el hígado y su síntesis es también estimulada por la GH, de manera que sus concentraciones también disminuyen en el déficit de GH y se restablecen bajo el tratamiento substitutivo. Otra proteína de origen hepático y también regulada por la GH, llama subunidad ácido labil (ALS), interviene en la formación de un complejo ternario IGF-I/IGFBP-3/ALS que constituye el principal marcador, en sangre periférica, de la regulación de la síntesis hepática de estas proteínas.

Fisiología del eje GH-IGF1-IGFBP-3. Valores de normalidad en las diferentes etapas del desarrollo humano

Aunque hemos comentado que la regulación del crecimiento esquelético corre a cargo tanto de factores sisté-

micos, entre ellos la GH, los IGFs y sus proteínas de transporte y otros factores de crecimiento y hormonas, como de factores locales, la exploración bioquímica del sistema GH-IGF1-IGFBP-3 se limita *in vivo* a la determinación de las concentraciones de sus componentes en líquidos biológicos, principalmente suero y ocasionalmente orina, y sus variaciones en condiciones fisiológicas y patológicas. La descripción de las variaciones en las concentraciones séricas de ambos IGFs y de sus proteínas de transporte en función de las diferentes etapas del desarrollo humano ha permitido elaborar hipótesis sobre el papel ejercido por cada uno de los componentes del sistema sobre la regulación de la biología del crecimiento.

Durante la vida fetal las concentraciones de IGFs son bajas, siendo proporcionalmente más elevadas las de IGF-II y más aún las de insulina; por ello se ha propuesto que la insulina y el IGF-II podrían tener un papel más importante sobre el crecimiento fetal que sobre el post-natal. Sin embargo, los modelos de ratones con los genes de IGF-I, IGF-II e IGF-R1 anulados, de forma individual o combinada, han demostrado que la expresión de cada uno de ellos es necesaria para obtener un crecimiento fetal normal. Las concentraciones de IGF-II no presentan variaciones muy importantes durante el desarrollo post-natal ni tampoco se modifican de forma significativa en los estados de deficiencia de GH por lo que no se le ha considerado un marcador de la acción de GH. Las variaciones en las concentraciones de IGF-I durante la vida post-natal son importantes por lo que el establecimiento de patrones de normalidad en función de los diferentes estadíos del desarrollo humano ha tenido gran importancia para su utilización como marcador de la actividad del eje GH-IGF-I (Hall 1999). Las concentraciones son muy bajas en el recién nacido y aumentan progresivamente a lo largo de la infancia, siendo amplios los límites de variabilidad en la población considerada normal por su crecimiento y estado nutricional. Aquí es necesario comentar que la síntesis de IGF-I es regulada no sólo por la GH circulante sino también por los nutrientes, de manera que la desnutrición, sobre todo por deficiencia calórico-proteica provoca disminución del IGF-I circulante. El aumento más importante de IGF-I se produce durante la pubertad y es paralelo al aumento en la secreción de GH y al aumento de la velocidad de crecimiento. Se alcanzan concentraciones máximas de IGF-I al final del crecimiento, disminuyendo después los valores en el adulto joven. La evolución de las concentraciones de IGF-I en el adulto viene marcada por una disminución lenta y progresiva. La cronología de la evolución de las concentraciones de IGF-I también presenta diferencias entre los dos sexos y son debidas a las diferencias madurativas: así el aumento durante la pubertad es función de los estadíos puberales y por tanto es más precoz en el sexo femenino.

La evolución durante la vida postnatal de las concentraciones de IGFBP-3 presenta patrones similares a los del IGF-I, aunque la magnitud de las variaciones son algo menos importantes. Ello comporta que durante la pubertad el IGF-I aumenta proporcionalmente más, por lo cual la relación molar entre el IGF-I y la IGFBP-3 aumenta significativamente coincidiendo con el pico de velocidad de crecimiento[9]. Además, durante la pubertad no varían prácticamente ni IGF-II ni IGFBP-2 pero disminuyen progresivamente las concentraciones de IGFBP-1. Todo ello comporta un aumento teórico de la fracción libre de IGF-I.

Numerosos autores han publicado la evolución de las concentraciones séricas de IGF-I y de IGFBP-3 durante la infancia y pubertad[9,10]. En España se han publicado estudios a cargo de Argente et al[11] y de Andrade et al[12]. Es importante en primer lugar señalar que las técnicas de determinación en suero de las concentraciones de IGF-I y de IGFBP-3 son inmunoanálisis y que en la mayoría de los casos se trata de técnicas comercializadas y por lo tanto accesibles a los laboratorios de diagnóstico bioquímico. Pero se debe tener en cuenta que existen algunas diferencias entre ellas en los valores obtenidos, debido a tres factores que son: los preparados de IGF-I y/o de IGFBP-3 utilizados para la estandarización, los anticuerpos utilizados y finalmente en el caso del IGF-I la metodología aplicada para eliminar la interferencia de las IGFBPs presentes en el suero. Ello comporta que idealmente se deben interpretar los resultados de pacientes en relación con los patrones de normalidad obtenidos con la misma técnica. Otro aspecto de los patrones de normalidad es que las poblaciones estudiadas sean comparables; con respecto al IGF-I y a la IGFBP-3 podemos afirmar que no se han detectado grandes variaciones en función de diferentes áreas geográficas y que probablemente los parámetros más importantes a tener en cuenta durante el desarrollo son los indicadores nutricionales y madurativos y que por lo tanto la normalidad debe referirse a los estadíos de desarrollo puberal. Igual que ocurre con los parámetros auxológicos, la mejor forma de expresión de los resultados de concentraciones séricas de IGF-I y de IGFBP-3 para su interpretación clínica es en desviaciones estándar típicas, Z-score o SDS *(standard deviation score)*. Para su cálculo se debe tener en cuenta que, no siendo normal la distribución de valores en la población control, es necesario realizar los cálculos con valores logarítmicos. Así, si se tienen los valores de media y desviación estándar para el rango de edad o estadío puberal, el cálculo consiste en restar el logaritmo neperiano (ln) de la media control al logaritmo neperiano del valor del paciente en estudio y dividir este resultado por la desviación estándar [(*ln* paciente – *ln* media de controles): DE controles].

Utilidad clínica de las determinaciones basales de IGF-I y de IGFBP-3 durante el crecimiento humano

Las determinaciones de actividad somatomedina en el suero humano habían demostrado una excelente correla-

ción entre la deficiencia de secreción de GH aislada o asociada a otros déficits hipofisarios y unos resultados muy bajos o indosificables. También el resultado era muy bajo en los escasos pacientes con síndrome de resistencia a la GH (síndrome de Laron). La instauración de radioinmunoensayos para somatomedina-C (posteriormente denominada IGF-I) permitieron una rápida difusión de estas determinaciones, la progresiva optimización de los ensayos (mejorando especificidad, sensibilidad y eliminación de interferencias por la presencia de elevadas concentraciones de IGFBPs en suero) y el establecimiento como hemos indicado anteriormente de la evolución de las concentraciones en la población sana, en función de los diferentes estadíos madurativos. También se fue demostrando que el IGF-I estaba significativamente disminuído en el déficit grave o clásico de GH, aislado o múltiple hipofisario, sobre todo cuando la clínica es de instauración en la primera infancia y las pruebas de estimulación de la secreción de GH dan resultados de GH en el límite de detección o en todo caso inferior a 5 ng/ml. Sin embargo, el estudio de pacientes con auxología sugestiva de deficiencia de GH pero con resultados de las pruebas de estimulación de la secreción de GH variables, desde entre 5 y 10 ng/ml hasta superiores a 10 ng/ml, estimuló a buscar en las concentraciones de IGF-I un buen marcador del estado de secreción y de acción de la GH. El interés era apoyar un posible diagnóstico de déficits "parciales", o en todo caso no tan graves, de secreción de GH, del síndrome de GH con bioactividad disminuída o de resistencia a la GH. Además, la demostración de la variabilidad de los resultados de dosificación de GH en función del inmunoensayo utilizado, cuando el patrón de normalidad de la respuesta a los tests de estimulación de secreción de GH parecía deber ser ajustado a un rango muy limitado de valores, estimuló aún más a la utilización de las concentraciones séricas de IGF-I como marcador del estado de secreción y acción de la GH. En numerosos estudios los resultados obtenidos han sido variables, dependiendo de los criterios de selección de pacientes y del análisis realizado[13-16]. Esta etapa coincidió con la difusión de las técnicas de radioinmunoensayo para la determinación de IGFBP-3, de forma que ante las dificultades halladas en la interpretación de los resultados de GH, sea en las pruebas de estimulación aguda de la secreción o en los estudios de secreción espontánea, así como en la propia interpretación de los resultados de IGF-I, en parte por su regulación por la nutrición y en parte probablemente también por las dificultades en interpretar los resultados en función del estadío madurativo, se emitió la hipótesis de que probablemente la IGFBP-3 podría constituir un parámetro de actividad de la GH más sensible y fiable que el propio IGF-I. En efecto, ya hemos indicado que la IGFBP-3 sérica presenta una evolución similar a la del IGF-I durante el desarrollo, aunque la magnitud de las variaciones es inferior y de que su síntesis hepática es regulada por la GH. A pesar del entusiasmo de las primeras publicaciones, la acumulación de resultados ha demostrado que si bien es también un indicador, es menos sensible y específico que el IGF-I.

Nuestra experiencia sobre la sensibilidad y especificidad de IGF-I y de IGFBP-3 para el diagnóstico de la insuficiencia de secreción de GH en niños con velocidad de crecimiento disminuída fue publicada en el año 2001[17]. Se trató de un estudio multicéntrico realizado en España cuyo valor metodológico vino condicionado por cuatro aspectos principales: *1)* la definición de los grupos de niños a estudiar, niños y adolescentes varones con talla baja y velocidad de crecimiento disminuída y un grupo de niños control; *2)* la realización de todas las determinaciones hormonales en un solo laboratorio central; *3)* la definición de los criterios de clasificación de los pacientes en función de la respuesta de GH a los tests de estimulación; *4)* la expresión de los resultados de IGF-I y de IGFBP-3 en SDS. Los resultados obtenidos demostraron que sólo se observaron diferencias significativas para IGF-I y para IGFBP-3 entre los niños clasificados como deficitarios de GH (picos de GH inferiores a 7,5 ng/ml) y los niños con talla baja idiopática (GH > > 7,5 ng/ml) cuando los resultados se expresaron en SDS (fig. 1); ade-

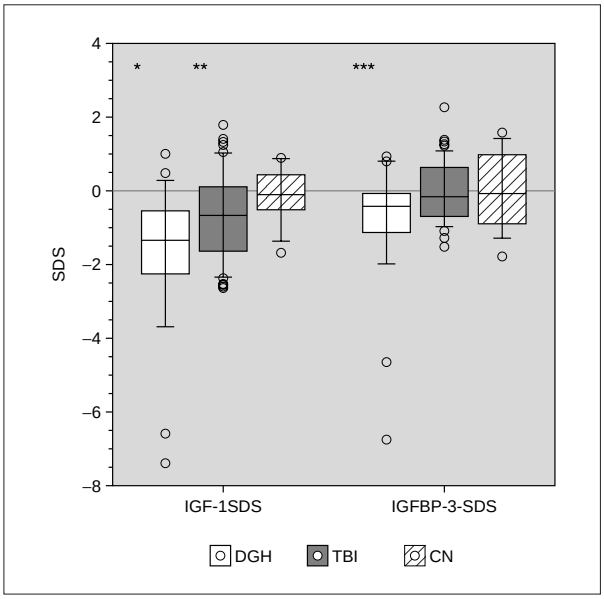


Figura 1. *Concentraciones de IGF-I e IGFBP-3 expresadas en SDS en los 3 grupos analizados. Representación en diagrama de cajas de los percentiles 10, 25, 50, 75 y 90 y de los valores inferiores y superiores (las cajas delimitan los percentiles 25 y 75, la línea central el percentil 50 y los límites de las líneas verticales los percentiles 10 y 90; los valores por fuera de los percentiles 10 y 90 se representan individualmente con un punto). DGH, deficiencia de hormona de crecimiento; TBI, talla baja idiopática; CN, crecimiento normal. *p > 0,001 frente a CN y p > 0,01 frente a TBI; **p > 0,05 frente a CN; ***p > 0,001 frente a TBI. Publicado por Audí et al[17].*

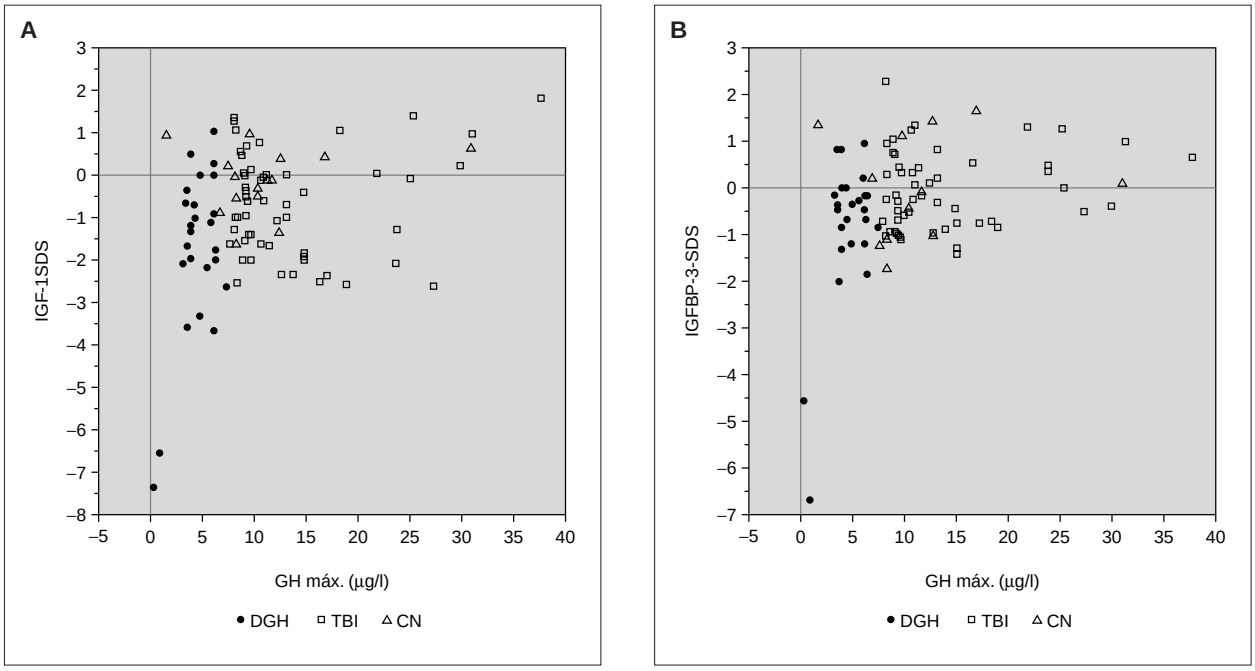


Figura 2. *Representación de las respuestas máximas de la GH (GH max) frente a las concentraciones de IGF-I (A) e IGFBP-3 (B) estandarizadas en los tres grupos analizados. DGH, deficiencia de hormona de crecimiento; TBI, talla baja idiopática; CN, crecimiento normal. Publicado por Audí et al[17].*

más, los resultados eran más significativos para el IGF-I que para la IGFBP-3. La distribución de valores individuales de IGF-I-SDS y de IGFBP-3-SDS en función del pico máximo de GH demostró que sólo 2 niños con déficit hipofisario múltiple y respuesta de GH inferior a 1 ng/ml presentaron IGF-I-SDS e IGFBP-3-SDS por debajo de –4 SDS y claramente distintos del resto de niños con o sin déficit aislado idiopático de GH, en los que IGF-I-SDS e IGFBP-3-SDS se distribuían de forma dispersa dentro del intervalo normal o entre –2 y –4 SDS, independientemente de que tuvieran un pico de GH superior o inferior a 7,5 ng/ml (fig. 2). Las curvas ROC revelaron un nivel de corte óptimo para el diagnóstico de déficit de GH de –2,05 SDS para el IGF-I (32% de sensiblidad y 90% de especificidad) y de –1,14 SDS para la IGFBP-3 (28% de sensiblidad y 94% de especificidad). El análisis de regresión lineal múltiple, considerando la VC estandarizada como variable dependiente reveló que el IGF-I estandarizado era el mejor factor de predicción seguido de la respuesta máxima de GH al estímulo con clonidina. Nuestras conclusiones al estudio fueron que las mediciones de IGF-I e IGFBP-3 estandarizadas para sujetos de la misma edad y sexo resultaron muy eficientes sólo en el diagnóstico del déficit más grave, mientras que tuvieron poca sensiblidad para diagnosticar el déficit idiopático aislado, definido según una baja respuesta de la GH a las pruebas de estímulo. Cianfarini et al[18] llegaron a la conclusión de que la determinación de la velocidad de crecimiento junto con la de IGF-I SDS y un solo test de estimulación de secreción de GH permiten en más del 50% de pacientes con retraso de crecimiento llegar al diagnóstico de deficiencia de GH, pudiéndose por lo tanto obviar la realización de un segundo test.

Un estudio recientemente publicado por Boquete et al[19] confirma la necesidad de utilizar valores de corte para IGF-I SDS y para IGFBP-3 SDS apropiados para el diagnóstico de GHD frente a TBI en niños y de que la determinación de IGF-I es más últil, no contribuyendo IGFBP-3 significativamente al diagnóstico de GHD.

Diversos autores han intentado mejorar la sensibilidad diagnóstica añadiendo la determinación de otras proteínas también reguladas por la GH y que intervienen en el transporte plasmático del IGF-I. Así primero la IGFBP-2 y después la ALS, pero los resultados no han demostrado que la sensibilidad diagnóstica de la deficiencia de GH o la del pronóstico de respuesta al tratamiento con GH mejoraran[20-24]. También se ha propugnado la determinación de la fracción plasmática libre de IGF-I, es decir la no ligada a las IGFBPs, como marcador de la fracción con capacidad de acción biológica. Se ha demostrado que su determinación es sobre útil en situaciones en las que pueda disminuir el IGF-I total pero en cambio aumentar alguna/s IGFBP/s como sería el caso de los estados de desnutrición en los que disminuye el IGF-I total y además aumenta significativamente la IGFBP-1[25]. Recientemente se ha propuesto un nuevo ensayo que mediría en suero la cantidad de IGF-I bioactivo: células transfectadas con el gen del receptor tipo 1 de los

IGFs (IGF-1R) responden a los IGFs libres presentes en el suero activándose su quinasa (KIRA = *IGF-I kinase receptor activation assay*)[26]. Además de medir la fracción realmente bioactiva este ensayo sería más sensible que los inmunoensayos.

Una situación extraordinaria que cursa con IGF-I indosificable es el único caso publicado de deleción parcial del gen del IGF-I[27]. Se ha intentado relacionar algunos polimorfismos en el gen del IGF-I con la talla y/o con la DMO, incluso con el retraso intrauterino de crecimiento (RCIU), pero las asociaciones no presentan una significación clara. Se ha comenzado la descripción de mutaciones en el gen del IGF-I que pueden provocar anomalías estructurales en el IGF-I, bioactividad disminuida pero inmunoactividad normal por lo que las concentraciones sanguíneas pueden ser normales e incluso elevadas.

Sigue sin haberse demostrado a través de qué mecanismos el crecimiento esquelético puede ser normal o incluso acelerado en los niños que presentan el llamado síndrome de "crecimiento sin GH", que combina un déficit hipofisario múltiple tras la extirpació, en general de un craniofaringioma, y unas concentraciones muy disminuídas de IGF-I y de IGFBP-3.

Situaciones, en pacientes pediátricos, en los que aumenten las concentraciones de IGF-I de forma patológica son escasas por ser muy poco frecuente el aumento de secreción de GH por adenoma hipofisario que provocaría un gigantismo. Una situación a tener en cuenta es la de los niños obesos que pueden presentar concentraciones de IGF-I superiores a las de su edad, en cuyo caso concuerdan más con su edad ósea que suele estar avanzada. Los síndromes de resistencia al IGF-I por mutaciones en el gen del receptor tipo 1 de los IGFs han sido demostrados en humanos y cursan con RCIU, IGF-I elevado y retraso de crecimiento postnatal[28]. Los pacientes con deleciones del cromosoma 15 (15q-) presentan pérdida del gen del receptor tipo 1 de los IGFs con la consiguiente clínica de retraso de crecimiento y las trisomías 15q cursan con un síndrome de hipercrecimiento.

En resumen, a pesar de los numerosos trabajos realizados analizando la sensibilidad y especificidad diagnósticas del IGF-I y/o de la IGFBP-3 para el diagnóstico de la deficiencia de GH, el análisis de un paciente individual sigue requiriendo el estudio de secreción de GH y la determinación de IGF-I por lo menos. La expresión del resultado de IGF-I en SDS mejora la interpretación del resultado, pero ante valores normales si la clínica es muy sugestiva, no se puede descartar algún tipo de insuficiencia de secreción de GH, de la presencia de una GH con actividad biológica disminuída o de una resistencia parcial a la GH. Ante estas situaciones, y ya desde las épocas de determinaciones de acitividad somatomedina, se sugirió la utilidad de estudiar la respuesta del IGF-I y de la IGFBP-3 a la administración de GH.

Tests de generación de IGF-I e IGFBP-3 en el diagnóstico de las etiologías del retraso de crecimiento

En el niño con deficiencia de secreción de GH la administración de varias dosis de GH consigue un aumento significativo de la concentración sérica de IGF-I y con menor significación de IGFBP-3. Ello es útil sobre todo para explorar los niños con determinaciones de GH en respuesta a los tests agudos farmacológicos o en estudios de secreción espontánea de interpretación difícil y que no indiquen un claro déficit a pesar de datos auxológicos sugestivos. Así la respuesta es positiva en las deficiencias llamadas "parciales" o en los síndromes de GH anómala o con bioactividad disminuída, y en cambio nula o disminuida en los síndromes de resistencia a la GH. Los protocolos de administración de GH y los criterios diagnósticos aplicados han sido varios[29]. Un estudio reciente[30] de comparación entre dosis baja y alta de GH (0,025 mg/kg/día y 0,05 mg/kg/día durante 7 días) en controles, déficits clásicos de GH (GHD), resistencias a la GH caracterizados molecularmente (GHI) y niños con talla baja idiopática (TBI) ha demostrado una buena correlación tanto para IGF-I como para IGFBP-3 entre las 2 dosis y que la dosis baja es predictiva de la respuesta a la dosis alta, excepto en el grupo de TBI en el que existe mayor dispersión de resultados, concluyéndose que el grupo de TBI es heterogéneo y contiene probablemente algunos casos con resistencia parcial a la GH, subsidiarios de un estudio molecular. Los mismos autores[31] habían demostrado que la medición de IGFBP-3 SDS en el test con dosis alta de GH presentaba una sensibilidad del 100 % y una especificidad del 92 % para diagnosticar la resistencia a la GH (GHI en pacientes con diagnóstico molecular demostrado). Sin embargo, la reproducibilidad del test ha sido cuestionada en niños con talla baja en los que se ha descartado la deficiencia de clásica de GH así como alguna anomalía en el gen del recptor de GH (GHR) en los que, teóricamente, se esperaba una respuesta positiva al test: aproximadamente el 50 % de niños presentan discordancias entre los resultados del primer y segundo test y la respuesta de IGF-I es más concordante[32].

Utilidad clínica de las determinaciones de IGF-I y de IGFBP-3 en el seguimiento y control de tratamiento con hormona de crecimiento (GH)

La determinación de IGF-I y de IGFBP-3 bajo tratamiento substitutivo con GH podría constituirse en un marcador bioquímico de la adecuación del tratamiento[33-35]. En numerosos trabajos y en la práctica clínica habitual se demuestra que algunos niños tratados con las dosis recomendadas presentan concentraciones de IGF-I, sobre todo si se expresan en SDS con respecto a su estadío madurativo, por encima de la normalidad. Deberíamos cuestionarnos si ello puede tener efectos negativos a

largo plazo, aunque no se haya demostrado un aumento de incidencia de neoplasias en los estudios de seguimiento de pacientes tratados con GH. Una encuesta realizada por la Sociedad Europea de Endocrinología Pediátrica (ESPE)[36] reveló que el 65 % de los pediatras endocrinólogos miden regularmente las concentraciones de IGF-I en los niños tratados con GH y un 17 % afirma ajustar la dosis según los resultados, aunque no existen datos detallados sobre este hecho. Un estudio transversal de determinaciones de IGF-I SDS y de IGFBP-3 SDS en niños bajo tratamiento con GH, en los que varía ampliamente tanto la dosis de GH como el diagnóstico muestra que, si bien en la mayoría de ellos las concentraciones alcanzadas son normales, habría hasta un 26 % de ellos en los que se podría o aumentar o reducir la dosis de GH para ajustar los parámetros de control a la normalidad[37]. El trabajo de Tillmann et al[38] había demostrado que, en niños con deficiencia de GH, el IGF-I SDS aumentaba en correlación con la dosis de GH (0,5 UI/kg/semana) expresada por superficie corporal y alcanzaba niveles máximos ya a las 6 semanas de iniciado el tratamiento, manteniéndose después. En los niños sin déficit clásico de GH (dosis de GH = 0,7 UI/kg/semana), el IGF-I SDS aumentaba a lo largo del primer año y sólo entonces alcanzaba los niveles máximos. El aumento de IGFBP-3 SDS era paralelo y correlacionado pero menos importante, por lo cual la relación molar IGF-I/IGFBP-3 aumentaba más que el IGF-I. Es interesante observar que, con la dosis administrada a los niños con déficit clásico, la relación molar IGF-I/IGFBP-3 alcanza a las 6 semanas un valor promedio de 0 SDS, es decir similar al de la población control, mientras que la media alcanzada por el grupo sin déficit clásico que recibe una dosis superior y no alcanza valores máximos hasta los 12 meses llega a una media superior a la de la población control. En resumen, parece evidente que el mejor parámetro bioquímico de control del tratamiento con GH sería la relación molar IGF-I/IGFBP-3. Sin embargo, un estudio reciente de Carvalho et al[39] no han podido hallar, en un grupo de niños con déficit de GH aislado o hipofisario múltiple, diferencias significativas en las concentraciones de IGF-I SDS e IGFBP-3 SDS alcanzadas a lo largo del tratamiento y hasta su final en función de la consecución o no de algún parámetro acromegaloide.

El seguimiento de las concentraciones basales de IGF-I y de IGFBP-3 tras la suspensión del tratamiento con GH al finalizar el crecimiento también nos parece deberá tener utilidad como marcador bioquímico del estado de secreción endógena de GH tras la suspensión. Es previsible que, dado que las concentraciones de IGF-I, menos de IGFBP-3, están en el extremo alto o por encima del rango normal para el estadío madurativo que corresponde al final del crecimiento cuando se suspende el tratamiento con GH, en todos estos adultos jóvenes disminuyan estas concentraciones a lo largo del primer año. Será interesante determinar qué correlación puede establecerse entre la evolución de estas concentraciones de IGF-I y de IGFBP-3, en cuanto a su disminución y posible estabilización, y la reserva de secreción endógena de GH que pueda deducirse de la reevaluación de la secreción de GH. Los pacientes con déficit grave de GH de diagnóstico durante la infancia muestran en edades adultas y sin tratamiento substitutivo concentraciones de IGF-I SDS y de IGFBP-3 SDS significativamente inferiores a las de los pacientes adultos con déficit de GH adquirido en edades adultas[40]. La reevaluación de 167 pacientes diagnosticados durante la infancia de GHD y tratados con GH hasta la talla final[41] mediante un test de estimulación de GH y las determinaciones de IGF-I SDS y de IGFBP-3 SDS demostró que el 79,6 % presentaban una respuesta de GHESO > 3 ng/ml y el 80,2 % presentaban IGF-IESO > –2 SDS. La combinación de los dos parámetros llevó el diagnóstico de deficiencia de GH al 71,9 %, un 12 % fue catalogado como no deficiente, un 8,4 % como deficiente sólo en base al IGF-I y un 7,8 % como deficiente sólo en base a la secreción de GH. En los pacientes con discordancias entre la GH y el IGF-I, la adición del resultado de IGFBP-3 SDS no permite afirmar el diagnóstico de GHD.

En resumen, a pesar de la variabilidad de las concentraciones de IGF-I, que son función de determinantes biológicos (estadío madurativo y metabólico) y tecnológicos (ensayo), el IGF-I es uno de los péptidos hormonales más estables y su medición aporta la mejor información bioquímica indirecta para la valoración del estado de suficiencia de GH y para el control de la respuesta al tratamiento substitutivo[42].

El reto actual de conseguir la caracterización de todo el espectro de anomalías moleculares en los genes del eje GH-IGFs-IGFBPs y que pueden ser causa de retraso de crecimiento permitirá analizar la repercusión de cada una de estas anomalías sobre los parámetros marcadores en suero de la actividad del eje.

Bibliografía

1. Salmon WD Jr, Daughaday WH. A hormonally controlled serum factor which stimulates sulfate incorporation by cartilage in vitro. J Lab Clin Med 1957;49:825-36.
2. Daughaday WH, Laron Z, Pertzelan A, Heins JN. Defective sulfation factor generation: a possible etiological link in dwarfism? Trans Assoc Am Physicians 1969;82:129-40.
3. Daughaday WH, Rotwein P. Insulin-like gowth factors I and II. Peptide, messenger ribonucleic acid and gene structures, serum and tissue concentrations. Endocr Rev 1989;10:68-91.
4. Green H, Morikawa M, Nixon T. A dual effector theory of growth hormone action. Differentiation 1985;29:195-8.
5. Daughaday WH. Sulfation factor revisited: the one-two punch of insulin-like growth factor-I action on cartilage. J Lab Clin Med 1997;129:398-9.
6. Yakar S, Wu Y, Setser J, Rosen CJ. The role of circulating IGF-I. Lessons from human and animal models. Endocrine 2002;19: 239-48.

7. Hwa V, Oh Y, Rosenfeld RG. The insulin-like factor binding protein (IGFBP) superfamily. Endocr Rev 1999;20:761-87.

8. Hall K, Hilding A, Thoren M. Determinants of circulating insulin-like growth factor I. J Endocrinol Invest 1999;22(Suppl 5): 48-57.

9. Juul A, Dalgaard P, Blum WF, Bang P, Hall K, Michaelsen KF, Müller J, Skakkebaek NE. Serum levels of insulin-like growth factor (IGF)-binding protein-3 (IGFBP-3) in healthy infants, children, and adolescents: the relation to IGF-I, IGF-II, IGFBP-1, IGFBP-2, age, sex, body mass index, and pubertal maturation. J Clin Endocrinol Metab 1995;80:2534-42.

10. Juul A, Bang P, Hertel NT, Main K, Dalgaard P, Jorgensen K, Müller J, Hall K, Skakkebaek NE. Serum insulin-like growth factor-I in 1030 healthy children, adolescents, and adults: relation to age, sex, stage of puberty, testicular size, and body mass index. J Clin Endoocrinol Metab 1994;78:744-52.

11. Argente J, Barrios V, Pozo J, Muñoz MT, Hervas F, Stene M, Hernández M. Normative data for insulin-like growth factors (IGFs), IGF binding proteins, and growth hormone-binding protein in a healthy Spanish pediatric population: age- and sex-related changes. J Clin Endocrinol Metab 1993;77:1522-8.

12. Andrade Olivié MA, García-Mayor RV, González Lestón D, Rodríguez Sousa T, Segura Domínguez A, Alvarez-Novoa R, Antelo Cortizas J. Serum insulin-like growth factor (IGF) binding protein-3 and IGF-I levels during childhood and adolescence. A cross-sectional study. Pediatr Res 1995;38:149-55.

13. 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.

14. Growth Hormone Research Society. Consensus guidelines for the diagnosis and treatment of growth hormone (GH) deficiency in childhood and adolescence: summary statement of the GH Research Society. J Clin Endocrinol Metab 2000;85: 3990-3.

15. Mauras N, Walton P, Nicar M, Welch S, Rogol AD. Growth hormone stimulation testing in both short and normal statured children: use of an immunofunctional assay. Pediatr Res 2000; 48:614-8.

16. Busssières L, Souberbielle JC, Pinto G, Adan L, Noel M, Brauner R. The use of insulin-like growth factor 1 reference values for the diagnosis of growth hormone deficiency in prepuebrtal children. Clin Endocrinol 2000;52:735-9.

17. Audí L, Llopis MA, Granada ML, Hermoso F, del Valle J, Rodríguez-Arnao MD, Bel J, Luzuriaga C, Gallego E, Marín F, en representación del Grupo Español de Estudio de Talla Baja. Baja sensibilidad del IGF-I, la IGFBP-3 y la GH urinaria en el diagnóstico d ela insuficiencia de la hormona de crecimiento en niños y adolescentes varones con talla baja y velocidad de crecimiento disminuída. Med Clin (Barc) 2001;116:7-11.

18. Cianfarini S, Tondinelli T, Spadoni GL, Scire G, Boemi S, Boscherini B. Height velocity assessment in the diagnosis of childhood onset GH insufficiency: Do we still need a second GH stimulation test? Clin Endocrinol 2002;57:161-7.

19. Boquete HR, Sobrado PG, Fideleff HL, Sequera AM, Giaccio AV, Suarez MG, Ruibal GF, Miras M. Evaluation of diagnostic accuracy of insulin-like growth factor (IGF)-I and IGF-binding protein-3 in growth hormone-deficient children and adults using ROC plot analysis. J Clin Endocrinol Metab 2003;88:4702-8.

20. Ranke MB, Schweizer R, Elmlinger MW, Weber K, Binder G, Schwarze CP, Wollmann HA. Significance of basal IGF-I, IGFBP-3 and IGFBP-2 measurements in the diagnostics of short stature in children. Horm Res 2000;54:60-8.

21. van Doorn J, Ringeling AM, Rikken B, van Buul-Offers SC. Plasma levels of insulin-like binding protein-2 in prepubertal short children and its diagnostic value in the evaluation of growth hormone deficiency. Horm Res 2001;55:147-54.

22. Nimura A, Katsumata N, Horikawa R, Tanae A, Tanaka T. Acid-labile subunit (ALS) measurements in children. Endocr J 2000;47(Suppl):S111-S114.

23. Barrios V, Argente J, Muñoz MT, Pozo J, Chowen JA, Hernández M. Diagnostic interest of acid-labile subunit measurement in relationship to other components of the IGF system in pediatric patients with growth or eating disorders. Eur J Endocrinol 2001;144:245-50.

24. Boisclair YR, Rhoads RP, Ueki I, Wang J, Ooi GT. The acid-labile subunit (ALS) of the 150 kDa IGF-binding protein complex: an important but forgotten component of the circulating IGF system. J Endocrinol 2001;170:63-70.

25. Daughaday WH. Free insulin-like growth factor (IGF) in disorders of IGF binding protein 3 complex formation. J Clin Endocrinol Metab 2004;89:3-5.

26. Chen JW, Ledet T, Orskov H, Jessen N, Lund S, Whittaker J, De Meyts P, Larsen MB, Christiansen JS, Frystyk J.. A highly sensitive and specific assay for determination of IGF-I bioactivity in human serum. Am J Physiol Endocrinol Metab 2003;284:(E1) 149-55.

27. Woods KA, Camacho-Hubner C, Savage MO, Clark AJL. Intrauterine growth retardation and postnatal growth failure associated with deletion of the insulin-like growth factor I gene. New Engl J Med 1996;335:1363-7.

28. Abuzzahab MJ, Schneider A, Goddard A, Grigorescu F, Lautier C, Keller E, Kiess W, Klammt J, Kratzsch J, Osgood D, Pfaeffle R, Raile K, Seidel B, Smith RJ, Chernausek SD. IGF-I receptor mutations resulting in intrauterine and postnatal growth retardation. New Engl J Med 2003;349:2211-22.

29. Savage MO, Burren CP, Blair JC, Woods KA, Metherell L, Clark AJ, Camacho-Hubner C. Growth hormone insensitivity: pathophysiology, diagnosis, clinical variation and future perspectives. Horm Res 2001;55(Suppl 2):32-5.

30. Selva KA, Buckway CK, Sexton G, Pratt KL, Tjoeng E, Guevara-Aguirre J, Rosenfeld RG. Reproducibility in patterns of IGF generation with special reference to idiopathic short stature. Horm Res 2003;60:237-46.

31. Buckway CK, Selva KA, Pratt KL, Tjoeng E, Guevara-Aguirre J, Rosenfeld RG. Insulin-like growth factor binding protein-3 generation as a measure of GH sensitivity. J Clin Endocrinol Metab 2002;87:4754-65.

32. Jorge AA, Souza SC, Arnhold IJ, Mendonça BB. Poor reproducibility of IGF-I and IGF binding protein-3 generation test in children with short stature and normal coding region of the GH receptor gene. J Clin Endocrinol Metab 2002;87:469-72.

33. Wettereau L, Cohen P. Role of insulin-like growth factor monitoring in optimizing growth hormone therapy. J Pediatr Endocrinol Metab 2000;13(Suppl 6):1371-6.

34. Ranke MB, Schweizer R, Elmlinger MW, Weber K, Binder G, Schwarze CP, Wollman HA. Relevance of IGF-I, IGFBP-3, and IGFBP-2 measurements during GH treatment of GH-deficient and non-GH-deficient children and adolescents. Horm Res 2001;55:115-24.

35. Lee KW, Cohen P. Individualizing growth hormone dosing in children. Horm Res 2001;56(Suppl 1):29-34.

36. Juul A, Bernasconi S, Clayton PE, Kiess W, DeMuinck-Keizer Schrama S. Drugs and Therapeutics Committee of the Euroepan Society for Paediatric Endocrinology (ESPE). European audit of current practice in diagnosis and treatment of childhood growth hormone deficiency. Horm Res 2002;58:233-41.

37. Das U, Whatmore AJ, Khosravi J, Wales JK, Butler G, Kibirige MS, Diamandi A, Jones J, Patel L, Hall CM, Price DA, Clayton PE. IGF-I and IGF-binding protein-3 measurements on filter

paper blood spots in children and adolescents on GH treatment: use in monitoring and as markers of growth performance. Eur J Endocrinol 2003;149:179-85.

38. Tillmann V, Patel L, Gill MS, Whatmore AJ, Price DA, Kibirige MS, Wales JK, Clayton PE. Monitoring serum insulin-like growth factor-I (IGF-I), IGF binding protein-3 (IGFBP-3), IGF-I/IGFBP-3 molar ratio and leptin during growth hormone treatment for disordered growth. Clin Endocrinol 2000;53:329-36.

39. Carvalho LR, de Faria ME, Osorio MG, Estefan V, Jorge AA, Arnhold IJ, Mendonça BB. Acromegalic features in growth hormone (GH)-deficient patients after long-term GH therapy. Clin Endocrinol 2003;59:788-92.

40. Attanasio AF, Howell S, Bates PC, Frewer P, Chipman J, Blum WF, Shalet SM. Body composition, IGF-I and IGFBP-3 concentrations as outcome measures in severely GH-deficient (GHD) patients after childhood GH treatment: a comparison with adult onset GHD patients. J Clin Endocrinol Metab 2002;87:3368-72.

41. Attanasio AF, Howell S, Bates PC, Blum WF, Frewer P, Quigley C, Shalet SM. Confirmation of severe GH deficiency after final hieght in patients diagnosed as GH deficient during childhood. Clin Endocrinol 2002;56:503-7.

42. Clemmons DR. Commercial assays available for insulin-like growth factor I and their use in diagnosing growth hormone deficiency. Horm Res 2001;55(Suppl 2):73-9.

Análisis genético de la talla baja

C. Quinteiro García[a], L. Castro-Feijóo[b], L. Loidi Fernández de Trocóniz[a], J. Barreiro Conde[b], F. Domínguez Puente[c] y M. Pombo[b]

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

El proceso del crecimiento que lleva a un individuo a alcanzar su talla final continua siendo pobremente conocido debido a su gran complejidad. Sabemos que el crecimiento longitudinal es un rasgo multifactorial influenciado por muchos aspectos reguladores o permisivos, pero determinado genéticamente. En los últimos años se ha conocido un número creciente de genes implicados en la etiología de la talla baja, sometidos a intrincadas relaciones entre si y cuyos efectos están modificados por factores ambientales, por lo que aún no podemos resumir su funcionamiento con una historia sencilla y uniforme a pesar de que la patología relacionada con un fallo en el crecimiento afecta al 2 o 3 por ciento de los individuos en la población general[1] y tiene un interés médico y social relevante.

En este trabajo, abordaremos las categorías más importantes en las que se pueden agrupar los pacientes con retraso en el crecimiento y las relacionaremos con las alteraciones genéticas subyacentes en cada caso. Además, esbozaremos hacia donde se dirigen las principales líneas de investigación en la patología molecular del eje GH-IGF1.

Se han propuesto varias clasificaciones para estudiar la talla baja. De ellas, nos parece de mayor utilidad la clasificación diagnóstica que se basa en la localización de la alteración subyacente[2,3]. Según ésta, las alteraciones del crecimiento se pueden agrupar en tres grandes apartados:

– Alteraciones primarias del crecimiento: causadas por un defecto intrínseco en el hueso y/o en el tejido conectivo. En estos casos, los pacientes frecuentemente tienen alteraciones dismórficas y su talla es desproporcionada. Engloban una variedad de patologías que afectan al crecimiento desde una edad muy temprana de la vida, por lo que suelen manifestarse clínicamente alrededor del nacimiento. Se incluyen en esta categoría las displasias óseas, enfermedades metabólicas, anomalías cromosómicas como el síndrome de Turner, de Noonan, de Down y otras. También el retraso del crecimiento intrauterino sin recuperación del crecimiento después del nacimiento.

– Alteraciones secundarias del crecimiento: están causadas por factores que se sitúan fuera del hueso y/o el tejido conectivo. En estos casos la edad ósea con frecuencia está retrasada. Forman parte de este grupo numerosas enfermedades sistémicas, la mayoría de ellas constituyen cuadros clínicos de cierta gravedad, que suelen ser crónicos como hepatopatías, cardiopatías congénitas, insuficiencia renal, fibrosis quística, etc., así como diversas patologías endocrinas como las alteraciones del eje somatotropo, hipotiroidismo y la diabetes mellitus mal controlada. Igualmente se consideran alteraciones secundarias del crecimiento las originadas por causas psicosociales y las de origen iatrogénico.

– Talla baja idiopática: este diagnóstico se hace cuando un niño tiene una talla y un peso normal al nacimiento, su retraso en el crecimiento es proporcionado, no tiene enfermedades endocrinas ni sistémicas, no tiene problemas psicosociales y lleva una dieta adecuada. Esta categoría se subdivide en talla baja familiar y no familiar.

Claramente, los factores genéticos juegan un papel etiológico en varias de las patologías que conducen a estos trastornos del crecimiento. Sin embargo, aún es una tema por resolver el conocer cuantas y cuales enfermedades monogénicas pueden estar detrás del fallo del crecimiento en el grupo de pacientes con talla baja idiopática[4].

CAUSAS HEREDITARIAS DE TALLA BAJA

Las alteraciones del crecimiento con un origen genético pueden asociarse con anomalías cromosómicas, enfermedades monogénicas o con síndromes de etiología desconocida. El fallo en el crecimiento se ha observado en alteraciones cromosómicas numéricas (trisomía del cromosoma 13, trisomía del cromosoma 21, síndrome de Turner), estructurales (síndrome de Williams, translocaciones no balanceadas), mosaicismos (síndrome de Turner) y en los casos de disomía uniparental (síndrome de Silver-Russell). Ejemplos de enfermedades monogénicas lo tenemos en las displasias óseas: mutaciones en el gen

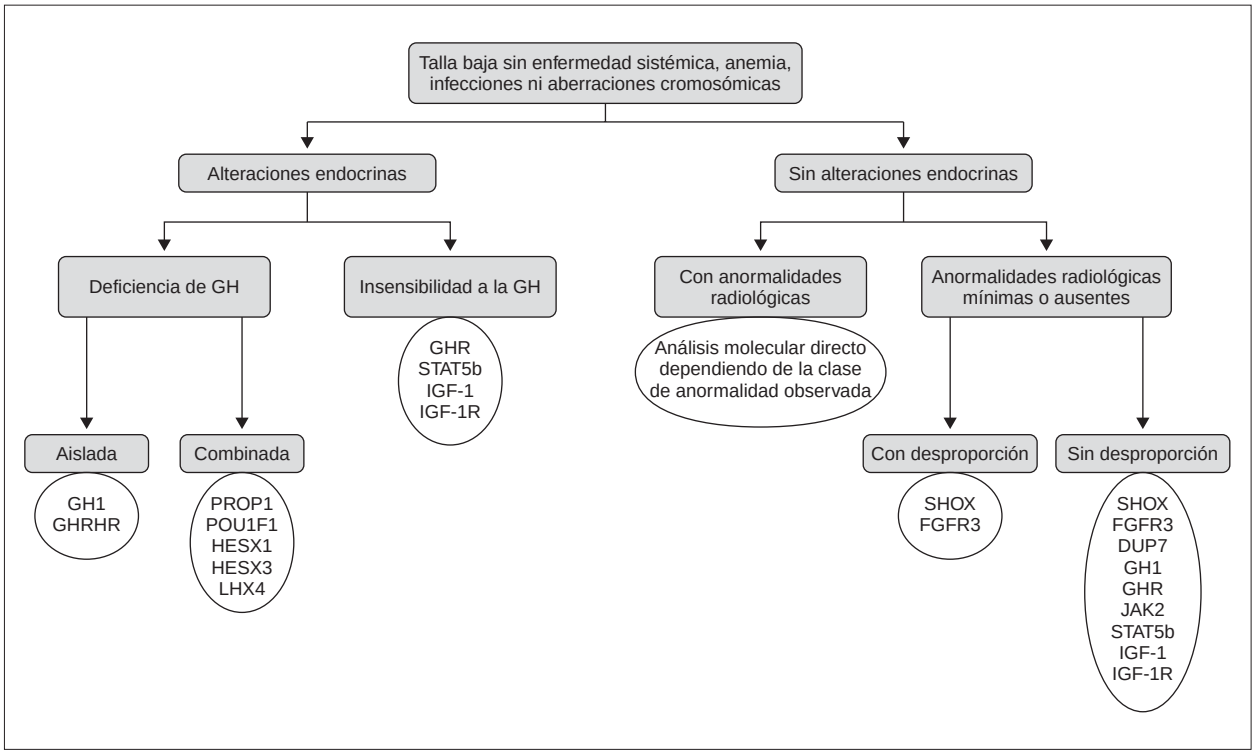


Figura 1. *Diagrama de flujo del análisis molecular de la talla baja.*

FGFR3 pueden causar hipocondroplasia, acondroplasia o displasia tanatofórica; mutaciones en el gen SHOX pueden causar discondrosteosis de Leri-Wiell, displasia mesomélica de Langer; mutaciones en LMNA pueden causar una constelación de distintos síndromes entre los que se encuentra el síndrome Hutchinson-Gilford Progeria. Del mismo modo, son enfermedades monogénicas las causadas por mutaciones en los genes que intervienen en el eje hipotálamo-hipófisis-GH.

Como la talla baja es una condición muy heterogénea, realizar su diagnóstico puede ser extremadamente difícil. Sin embargo, hacerlo de una forma apropiada es importante para el pronóstico y para evaluar la posibilidad de tratamiento. La historia clínica, el examen físico y la interpretación de las características del crecimiento son indispensables para alcanzar el diagnóstico correcto. Si estas investigaciones orientan hacia un determinado diagnóstico, se deben realizar las pruebas complementarias que lo confirmen. Si la exploración no orienta a ningún diagnóstico, es necesario un análisis inicial más amplio para excluir la existencia de alguna enfermedad sistémica[5].

Partiendo de pacientes con retraso del crecimiento en los que se ha descartado la existencia de alguna enfermedad sistémica, anemia, infección y anormalidades cromosómicas, se ha propuesto un diagrama de flujo para el análisis molecular de la talla baja[2] (fig. 1). Si el paciente es sugestivo de padecer alguna patología endocrina, será necesario saber si existe o no déficit de GH y si este déficit es aislado o se presenta combinado con otros déficits de hormonas hipofisarias. Las prioridades en el análisis de las secuencias de los genes debe tener en consideración el reducir la inversión de costo y de tiempo. Así, en la deficiencia aislada de GH es más frecuente encontrar mutaciones en el gen GH1 que en el gen GHRHR. Lo mismo ha de considerarse en los casos en que el déficit hormonal es múltiple, donde es más frecuente encontrar mutaciones en PROP1 que en POU1F1. Sin olvidar, que se han descrito casos de deficiencia combinada de hormonas hipofisarias en pacientes con mutaciones en otros genes implicados en el desarrollo hipofisario: HESX1, LHX3, LHX4[6,7].

Si lo que se sospecha es una insensibilidad a la GH se debe solicitar el análisis del gen RGH[8], teniendo en cuenta que las características del crecimiento del único paciente que se ha comunicado con mutaciones en homocigosis en el gen de STAT5b son indistinguibles de las observadas en los pacientes con mutaciones en homocigosis en el gen RGH[9]. En estos casos, parece razonable el asumir el análisis molecular de los genes de IGF1 y IGF1R, pero hasta el momento sólo se ha descrito un caso de deleción en el gen IGF1[10] y en cuanto al gen IGF1R se han comunicado grandes deleciones cromosómicas de las zonas 15q26.1-qter donde se encuentra este gen[11] y, recientemente, en dos pacientes con fallo en el crecimiento intrauterino y postnatal se encontraron mutaciones puntuales[12].

Cuando las anormalidades radiológicas orienten hacia un diagnóstico preciso, especialmente hacia una de las

displasias óseas, se debe realizar el diagnóstico molecular siempre que sea posible. Es muy amplio el número de genes donde se han identificado mutaciones en este grupo de enfermedades y en algunas de ellas está identificado el locus. En esta situación, aunque no esté identificado el gen causante de la enfermedad podemos realizar estudios de ligamiento, ya que muchas displasias óseas siguen patrones de herencia claramente establecidos, lo que se debe considerar al proporcionar consejo genético a la familia.

El grupo más difícil para diagnosticar son los niños con talla baja, cariotipo normal, análisis de sangre normal, ninguna enfermedad sistémica concomitante y con cambios radiológicos mínimos o ausentes. Sin embargo, en esos niños hay un grupo de genes que vale la pena analizar en un intento de alcanzar el diagnóstico. La mayoría de las veces estos niños se quedan marcados con el diagnóstico de talla baja idiopática, que es un diagnóstico insatisfactorio para el paciente, sus padres y el clínico. En los niños con hipocrecimiento disarmónico deben ser investigados los genes FGFR3 y SHOX. Se han descrito mutaciones en estos genes en pacientes con talla baja con desproporción como único hallazgo. En formas leves de hipocondroplasia se debe investigar el codón Lys650 de FGFR3[13]. El estudio del gen SHOX está especialmente indicado cuando la talla baja es desproporcionada, con acortamiento mesomélico de miembros[14]. También se han descrito algunos casos de mutaciones en este gen en casos de talla baja armónica, aunque estudiando retrospectivamente la historia de estos pacientes se pudo constatar que tenían grados muy ligeros de desproporción o que tenían familiares de primer grado con talla baja desproporcionada, *cubitus valgus* o deformidad de Madelung[15].

La disomía uniparental se presenta cuando los dos cromosomas homólogos de un par cromosómico en particular derivan de uno de los dos progenitores. Si los pacientes tienen talla baja proporcionada se debe considerar el estudio molecular de la disomía uniparental del cromosoma 7, aunque sólo se han comunicado dos casos en que los pacientes tenían talla baja sin otros datos del síndrome de Silver-Russell[16]. Basándose en trabajos de screening se ha sugerido que este análisis debe hacerse sólo en casos con retraso intrauterino severo y hallazgos compatibles con el síndrome Silver-Russell[17]. También es posible estudiar casos de disomía uniparental de otros cromosomas gracias al análisis molecular de varios marcadores polimórficos, que en el caso de ser informativos nos indicarán el origen parental de cada uno de los homólogos del par que estamos investigando.

En los pacientes con talla baja sin desproporción esquelética se ha realizado el análisis molecular de los genes GH1 y RGH bajo la hipótesis de que mutaciones en estos genes causarían cuadros parciales de deficiencia de GH y de insensibilidad a la GH, respectivamente. Se han demostrado mutaciones en heterocigosis en el gen GH1 en pacientes con deficiencia sérica de la hormona y un cuadro clínico compatible, por lo que son diagnosticados de deficiencia aislada de GH autosómica dominante, y también en pacientes sin ninguna anormalidad bioquímica pero con retraso en el crecimiento, en esta última situación, las mutaciones llevarían a una deficiencia de GH de forma autosómica recesiva[18]. En el gen RGH también se han identificado mutaciones en heterocigosis en un número pequeño de pacientes con talla baja y valores hormonales en el rango de la normalidad, hablándose entonces de insensibilidad parcial a la GH. En consecuencia, ambos genes deberían analizarse. Este análisis es más importante en los casos sin retraso en el crecimiento intrauterino, ya que la GH no juega un papel importante en este periodo del desarrollo.

Por otra parte, se ha indicado que aproximadamente un 25 por ciento de los niños con talla baja idiopática tienen una deficiencia primaria de IFG-1[19,20]. Los genes candidatos a estudiar en esta situación serían: GH1, RGH, JAK2, STAT5b, otros componentes de la cascada de señalización intracelular de GH e IGF1. Mientras que, en los casos de los pacientes con niveles normales de IGF1 la patología molecular afectaría a los receptores de IGF, proteínas de unión de IGF, péptidos de señalización intracelular, sin olvidar los elementos respuesta epifisarios a las IGF y otros factores de crecimiento que con toda probabilidad serán descubiertos[21].

El diagrama de flujo del análisis molecular de la talla baja deberá aumentar y ajustarse en el futuro cuando dispongamos de más datos sobre estos genes y sobre su repercusión en el crecimiento longitudinal de los individuos. En el momento actual, podemos decir que los defectos moleculares del eje GH-IGF1 siguen representando un terreno fértil para la investigación clínica y genética.

Correlación genotipo-fenotipo: estudios de asociación y proteómica

Todos los genes que hemos nombrado en este diagrama de flujo tienen en común, aparte de su participación en el periodo de crecimiento, el que presentan una pobre correlación genotipo-fenotipo, incluso intrafamiliarmente. Esto no es de extrañar si consideramos que los procesos biológicos celulares son extremadamente complejos, con muchas vías metabólicas que solapan sus acciones, y en donde han de tenerse en cuenta los factores medioambientales que modulan la predisposición genética de los individuos y la expresión génica. De hecho, sólo un 2 por ciento del total de nuestras enfermedades tiene una causalidad monogénica. No obstante, existen fuertes evidencias de que los factores genéticos juegan un papel importante en la determinación de la talla del individuo, originadas por: los miembros de una misma familia suelen tener una talla semejante[22], los estudios de medidas antropométricas en gemelos[23] y los análisis de ligamien-

to realizados en todo el genoma en múltiples poblaciones[24]. Una consecuencia práctica del alto grado de heredabilidad de la talla es que la predicción de la talla diana de un paciente debe tomar la talla de los padres en consideración[25].

Recientemente se han publicado un par de trabajos en los que se realizan estudios estructurales, funcionales y de expresión del gen GH1 que codifica la GH. Por una parte, se han estudiado la región del promotor proximal de GH1 y la zona LCR (región de control de locus), zonas que han demostrado ser muy polimórficas[26]. Los promotores y las LCR son regiones de ADN localizadas en la zona 5' de un gen. La ARN polimerasa se une a las secuencias promotoras con el fin de iniciar la transcripción del ADN en ARNm. Las LCR intervienen en la regulación de la transcripción de los genes que están agrupados en cluster. Gracias al análisis de los diferentes haplotipos encontrados, estos autores concluyen que la variación de la talla de un adulto atribuible a la variación polimórfica del promotor de GH1 es de un 3,3 por ciento, aunque dicen que este cálculo es muy cauteloso y que probablemente la repercusión en la talla del individuo sea mayor. Por otra parte, en otro trabajo del mismo grupo[27] se estudia la secuencia de todo el gen GH1, la región 5' promotora y la región LCR en tres grupos de individuos, un grupo de pacientes con talla baja, baja velocidad de crecimiento y edad ósea retrasada; otro, con talla baja y deficiencia aislada de GH idiopática y un grupo control de 154 individuos. Identifican mutaciones en heterocigosis en los tres grupos, aunque con más frecuencia en los casos de los pacientes con talla baja, con y sin déficit aislado de GH. Encuentran 25 mutaciones, de las cuales 24 son mutaciones no descritas anteriormente y en 15 de ellas, basándose en estudios funcionales, concluyen que probablemente tienen un significado causal en el fenotipo de los pacientes. A pesar de ello, no todos los miembros de la familia que tenían una lesión determinada manifestaron talla baja, indicando que la mutación presenta una penetrancia variable o quizás, lo más probable, que sus efectos estén enmascarados por la influencia de factores genéticos adicionales. Otro modelo alternativo que se maneja para explicar este hecho es la existencia de haploinsuficiencia, que implicaría una relación directa y gradual entre el nivel de la síntesis de GH y la altura alcanzada.

En la práctica, cada una de las variantes detectadas tanto a nivel del promotor como en la secuencia de GH1 podrían ejercer sólo un efecto relativamente menor sobre los niveles circulantes de GH y la talla del individuo. No obstante, contribuirían aumentando las probabilidades de conducir el fenotipo hacia una talla baja si actúan de una forma concordante con las variantes de otras proteínas del eje de la GH, un concepto conocido como "sinergismo de heterocigosidad" descrito inicialmente en las enfermedades por errores congénitos del metabolismo que muestran una considerable variación en la severidad de los síntomas[28]. De esta forma, el sinergismo de heterocigosidad viene a describir la suma de efectos que se produce cuando más de un locus está afectado y nos brindaría un mejor entendimiento de las enfermedades, de acuerdo con la línea del concepto tradicional de herencia multifactorial, donde la influencia de múltiples loci (heterocigosidad para mutaciones en dos o más genes relacionados con el crecimiento) y la influencia del medio ambiente interactúan para producir el fenotipo final.

Todo carácter variable, como la altura de los individuos, depende de la acción aditiva de un gran número de causas individualmente pequeñas e independientes por lo que tendrá una distribución poblacional normal (gaussiana) donde desaparece la relación simple uno a uno entre genotipo y fenotipo, con excepción de los fenotipos extremos donde una mutación que anule la funcionalidad de la proteína causa un cuadro clínico completo, por ejemplo, la deleción en homocigosis del gen GH1 conduce a una deficiencia aislada de GH tipo IA. Así, el fenotipo de cada persona es la suma de la contribución de cada alelo en los loci relevantes y de esta manera, entrarían en juego todos aquellos "cambios" que encontramos en los genes estudiados en los pacientes con talla baja y que por sí mismos, apelando a los mecanismos clásicos de patogenicidad (alteración del procesamiento del ARNm, cambio de aminoácido, codón de parada, etc.) no parecen justificar *per se* la disminución de la talla de nuestros pacientes, pero la suma del efecto de todas estas variantes si que conduciría a un fenotipo de talla baja.

En la tabla 1 se presentan los cambios nucleotídicos del gen GH1 encontrados en los 172 pacientes, que hasta ahora hemos estudiado. De la misma forma que con GH1, hemos detectado una gran variabilidad en la secuencia de los otros genes implicados en la patología del crecimiento que analizamos en nuestro laboratorio: PROP1, POU1F1, RGH y SHOX. El abordaje de estos genes lo realizamos mediante amplificación por PCR y posterior secuenciación cíclica directa y bidireccional, este es el motivo que nos ha llevado a realizar estos hallazgos.

Es necesario hacer estudios de asociación con estos datos y admitir que el entendimiento de la relación fenotipo-genotipo es mucho más complejo de lo que esperábamos inicialmente: un impacto directo y mensurable de una única mutación en un único gen y poder predecir con certeza el pronóstico y las estrategias terapéuticas para cada paciente. La realidad, es que en muchas enfermedades sólo un subconjunto de mutaciones conducen a un fenotipo que se puede predecir.

Parece claro, además, que si la secuencia del ADN de los genes individuales es esencial, no lo es todo para determinar la extensión y las consecuencias de las alteraciones génicas en el origen de las enfermedades. En este sentido, el desarrollo de la proteómica, ciencia que estu-

TABLA 1. **Gen GH1: variantes alélicas encontradas por nuestro grupo en individuos de talla baja**

J03071	Posición relativa	Variantes alélicas	Id SNP	Localización	Tipo	Descripción	Identificaciones previas
5133	–92	T > G		5' no traducida	No codificante	c.1–92T > G	
5157	–68	A > G	rs6171	5' no traducida	No codificante	c.1–68A > G	–6
5159	–66	C > G		5' no traducida	No codificante	c.1–66C > G	
5162	–63	A > G; A > T		5' no traducida	No codificante	c.1–63A > G; c.1–63A > T	–1
5178	–47	G > A; G > T		5' traducida	No codificante	c.1–47G > A; c.1–47G > T	+ 16
5179	–46	G > A		5' traducida	No codificante	c.1–46G > A	
5185	–40	C > T		5' traducida	No codificante	c.1–40C > T	
5187	–38	A > C		5' traducida	No codificante	c.1–38A > C	
5188	–37	A > C	rs6172	5' traducida	No codificante	c.1–37A > C	+ 25
5220	–5	C > T		5' traducida	No codificante	c.1–5C > T	
5221	–4	G > T	rs6173	5' traducida	No codificante	c.1–4G > T	+ 59
5231	+ 7	A > G	rs2001345	exón 1	Sentido equivocado	Thr3Ala	Thr–24Ala
5286	+ 62	A > G		intrón I	No codificante	c.10 + 52A > G	
5290	+ 66	A > T		intrón I	No codificante	c.10 + 56A > T	
5395	+ 170	C > T		intrón I	No codificante	c.11–100C > T	
5443	+ 218	T > C	rs3744287	intrón I	No codificante	c.11–52T > C	
5750	+ 525	G > C		intrón II	No codificante	c.171 + 95G > C	
6118	+ 893	G > A		exón 4	Sinónima	Ser111Ser	Ser85
6137	+ 912	T > C		exón 4	Sentido equivocado	Pro118Leu	Pro92 Leu
6148	+ 923	T > C		exón 4	Sinónima	Ser121Ser	Ser95
6172	+ 947	C > T		exón 4	Sinónima	Tyr129Tyr	Tyr103
6191	+ 966	G > A	rs5388	exón 4	Sentido equivocado	Val 136Iso	Val110Iso
6232	+ 1.007	G > A		exón 4	Sinónima	Thr149Thr	Thr123
6263	+ 1.038	C > T		intrón IV	No codificante	c.456 + 22C > T	
6359	+ 1.134	T > G		intrón IV	No codificante	c.456 + 58T > G	
6331	+ 1.106	T > A	rs2665802	intrón IV	No codificante	c.456 + 90T > A	P1
6358	+ 1.133	T > A		intrón IV	No codificante	c.456 + 117T > A	
6635	+ 1.410	C > G		exón 5	Sinónima	Val 199Val	Val173
6653	+ 1.428	C > G		exón 5	Sentido equivocado	Ile205Met	Ile179Met

J03071: Número de acceso de la secuencia de referencia del GeneBank.
Posición relativa: con respecto a la a la A del codón ATG que codifica la metionina inicial de la proteína.
Variantes alélicas: cambio de nucleótido detectado.
Id SNP: código de identificación en la base de datos Single Nucleotide Polymorphism del NCBI (National Center for Biotechnology Information).
Localización: situación en el gen.
Descripción: identificación de las variantes de secuencia según HGVS (Human Genome Variation Society)[29].
P1: polimorfismo P1 del intrón 4[30].

dia el proteoma (definido simplemente como el complemento proteico del genoma) vendrá a romper esta visión reduccionista que mantenemos ahora. El proteoma representa el juego completo de proteínas expresado por una célula durante su tiempo de vida y es mucho más complejo que el genoma. Cada vez más, se comprende que las funciones celulares se realizan por complejos moleculares que actúan acompasadamente y no por moléculas únicas. Se han identificado aproximadamente unas 1000 proteínas diferentes en el proteoma de la hipófisis humana, todas ellas con diferentes roles funcionales y con diferencias en su expresión en relación con la raza, sexo y edad del individuo[31]. Es posible que esta heterogeneidad, que indica cambios dinámicos en el patrón de expresión proteica, pueda contribuir a que una proteína mutada no se exprese en "su" tiempo y espacio específico en la cascada de regulación del desarrollo y diferenciación celular.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ranke MB. Toward a consensus on the definition of idiopathic short stature. Horm Res 1996;45:64-67.
2. Kant SG, Wit JM, Breuning MH. Genetic analysis of short stature. Horm Res 2003;60:157-65.
3. Cassorla F, Gaete X. Clasificación y valoración de la talla baja. En: Pombo M, ed. Tratado de Endocrinología Pediátrica. 3.ª edición. Madrid: McGraw-Hill Interamericana 2002; p. 275-89.

4. Ezquieta B, Cueva E, Oliver A, Gracia R. SHOX intragenic microsatellite analysis in patients with short stature. J Pediatr Endocrinol Metab 2002;15:139-48.

5. Castro-Feijóo L. y Pombo M. Diagnóstico del retraso del crecimiento. Endocrinol Nutr 2003;50:216-36.

6. Dattani MT. DNA testing in patients with GH deficiency at the time of transition. Growth Hormone & IGF Research 2003;13: 264-8.

7. Quinteiro García C, Castro-Feijóo L, Loidi Fernández de Trocóniz L, Barreiro Conde J, Fernández Toral J, Domínguez Puente F, Pombo Arias M. Contribución de la genética molecular al diagnóstico de las alteraciones del eje de la hormona de crecimiento. An Esp Pediatr 2001;54(Supl 4):318-26.

8. Quinteiro C, Castro-Feijóo L, Loidi L, Barreiro J, Fuente M, Domínguez F, Pombo M. Novel Mutation involving the translation initiation codon of the growth hormone receptor gene (RGH) in a patient with Laron syndrome. J Pediatr Endocrinol Metab 2002;15:1041-5.

9. Kofoed EM, Hwa V, Little B, Woods KA, Buckway CK, Tsubaki J, Pratt KL, Bezrodnik L, Jasper H, Tepper A, Heinrich JJ, Rosenfeld RG. Growth hormone insensitivity associated with a STST5b mutation. N Engl J Med 2003;335:1342-9.

10. Woods KA, Camacho-Hubner C, Savage MO, Clark AJ. 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.

11. Roback EW, Barakat AJ, Dev VG, Mbikay M, Cheretien M, Butler MG. An infant with deletion of the distal long arm of chromosome 15 (q26.1–qter) and loss of insulin-like growth factor 1 receptor gene. Am J Med Genet 1991;38:74-9.

12. Abuzzahab MJ, Schnider A, Goddard A, Grigorescu F, Lautier C, Keller E, Kiess W, Klammt J, Kratzsch J, Osgood D, Pfaffle R, Raile Seidel B, Smith RJ, Chernausek SD. Intrauterine Growth retardation (IUGR) study group. IGF-I receptor mutations resulting in intrauterine and postnatal growth retardation. N Engl J Med 2003;23:2111-222.

13. Bellus GA, Spector EB, Speiser PW, Weaver CA, Garber AT, Bryke CR, Israel J, Rosengren SS, Webster MK, Donoghue DJ, Francomano CA. Distinct missense mutations of the FGFR3 Lys650 codon modulate receptor kinase activation and the severity of the skeletal dysplasia phenotype. Am J Hum Genet 2000;67:1411-21.

14. Schiller S, Spranger S, Schechinger B, Fukami M, Merker S, Drop SL, Troger J, Knoblauch H, Kunze J, Seidel J, Rappold GA. Phenotypic variation and genetic heterogeneity in Leri-Weill syndrome. Eur J Hum Genet 2000;8:54-62.

15. Rappold GA, Fukami M, Niesler B, Schiller S, Zumkeller W, Bettendorf M, Heinrich U, Vlachopapadoupoulou E, Reinerhr T, Oginata K, Ogata T. Deletions of the homeobox gene SHOX (short stature homeobox) are an important cause of growth failure in children with short stature. J Clin Endocrinol Metab 2002;87:1402-6.

16. Preece MA, Abu-Amero SN, Ali Z, Abu-Amero KK, Wakeling EL, Stanier P, Moore GE. An analysis of the distribution of hetero- and iso-disomic regions of chromosome 7 in five mUPD7 Silver-Russell syndrome probands. J Med Genet 1999;36:457-60.

17. Hannula K, Lipsanen-Nyman M, Kristo P, Kaitila I, Simola KO, Lenko HL, Tapanainen P, Holmberg C, Kere J. Genetic screening for maternal uniparental disomy of chromosome 7 in prenatal and post-natal growth retardation of unknown cause. Pediatrics 2002;109:441-8.

18. Leiberman E, Pesler D, Parvari R, Elbedour K, Abdul-Latif H, Brown MR, Parks JS, Carmi R. Short stature in carriers of recessive mutation causing familial isolated growth hormone deficiency. Am J Med Genet 2002;90:188-92.

19. Attie KM, Carlssom LM, Rundle Ac, Sherman BM. Evidence for partial growth hormone insensitivity among patients with idiopathic short stature. The National Cooperative Growth Study. J Pediatr 1995;127:244-50.

20. Buckway CK, Guevara-Aguirre J, Pratt KL, Burren CP, Rosenfeld RG. The IGF-I generation test revised: a marker of GH sensitivity. J Clin Endocrinol Metab 2001;86:5176-83.

21. Rosenfeld RG and Hwa V. Editorial: Toward a molecular basis for idiopathic short stature. J Clin endocrinol Metab 2004;89: 1066-7.

22. Preece MA. The genetic contribution to stature. Horm Res 1996;45(Suppl 2):56-8.

23. Chatterjee S, Das N, Chatterjee P. The estimation of the heritability of anthropometric measurements. Appl Human Sci 1999; 18:1-7.

24. Hirschhorn JN, Lindgren CM, Daly MJ, Kirby A, Schaffner SF, Burtt NP, Altshuler D, Parker A, Rioux JD, Platko J, Gaudet D, Hudson TJ, Groop LC, Lander ES. Genomewide linkage analysis of stature in multiple populations reveals several regions with evidence of linkage to adult height. Am J Hum Gent 2001; 69:106-16.

25. Luo Zc, Albertsson-Wikland K, Karlberg J. Target height as predicted by parental heights in a population-based study. Pediatr Res 1998;44:563-71.

26. Horan M, Millar DS, Hedderich J, Lewis G, Newsway V, Mo N, Fryklund L, Procter AM, Krawczak M, Cooper DN. Human Growth hormone 1 (GH1) gene expression: complex haplotype-dependent influence of polymorphic variation in the proximal promoter and locus control region. Hum Mutat 2003; 21:408-23.

27. Millar DS, Lewis MD, Horan M, Newsway V, Easter TE, Gregory JW, Fryklund L, Norin M, Crowne EC, Davies SJ, Edwards P, Kirk J, Waldron K, Smith PJ, Phillips III JA, Scanlon MF, Krawczak M, Cooper DN, Procter AM. Novel mutations of the growth hormone 1 (GH1) disclosed by modulation of the clinical selection criteria for individuals with short stature. Hum Mutat 2003; 21:424-40.

28. Vockley J, Rinaldo P, Bennett MJ, Matern D, Vladutiu GD. Synergists heterozygosity: disease resulting from multiple partial defects in one or more metabolic pathways. Mol Genet Metab 2000;71:10-8.

29. den Dunnen JT and Antonarakis SE. Nomenclature for the description of sequence variations. Human Genome Variation Society. http://www.genomic.unimelb.edu.au/mdi/mutnomen/recs.html

30. Hasegawa Y, Fujii K, Yamada M, Igarashi Y, Tachibana K, Tanaka T, Onigata K, Nishi Y, Kato S, Hasegawa T. Identification of novel human GH1 gene polymorphisms that are associated with growth hormone secretion and height. J Clin Endocrinol Metab 2000;85:1290-5.

31. Zhan X. and Desiderio DM. Heterogeneity analysis of the human pituitary proteome. Clin Chem 2003;49:1740-51.

Tratamiento combinado con análogos de GnRH y GH*

L. Castro-Feijóo, C. Quinteiro, J. Campbell, P. Cabanas, T. Arévalo, J. Barreiro y M. Pombo

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

Una de nuestras principales funciones, como médicos, es la de responder con un tratamiento efectivo a la necesidad del paciente que presenta un problema de salud. Generalmente, la respuesta terapéutica que ofrecemos va precedida de un análisis completo, muchas veces complejo, de la patología que lo aqueja. Luego de indagar en el origen del problema, su etiopatogenia y, actualmente, también basados en la que se ha denominado medicina de la evidencia, intentamos dar alternativas de tratamiento que permitan la recuperación del paciente y/o una mejor calidad de vida.

El trabajo diario nos demuestra que, en muchas oportunidades, nuestro conocimiento es dispar, ya que desconocemos el origen, el por qué del problema que debemos tratar y, sin embargo, algunas veces somos capaces de ofrecer un tratamiento efectivo.

En Pediatría y en especial en Endocrinología Pediátrica existe un elemento fundamental de estudio para los profesionales que trabajamos en estas áreas que es asimismo motivo de preocupación para el niño, su familia y la sociedad en la que se desenvuelve. Nos referimos al crecimiento, que no sólo define en sí mismo una de las características fundamentales del niño y del adolescente, sino que es reflejo de muchas de las patologías que éste pueda presentar y motivo de reclamo de un tratamiento eficaz en aquellas situaciones en que esté alterado.

El crecimiento longitudinal es un proceso biológico complejo, resultado de múltiples interacciones entre factores endógenos (genéticos, hormonales, procesos metabólicos, receptividad de los tejidos diana) y factores exógenos (nutrición, actividad física e influencias psicosociales), los cuales se influencian entre sí, de manera recíproca y continua, de tal forma que la máxima talla adulta que se puede alcanzar está genéticamente determinada, pero la expresión de esta potencialidad depende básicamente del estado de salud y nutrición del individuo[1,2].

Su evaluación constituye el eje alrededor del cual gira la valoración del niño en la clínica pediátrica, precisamente por ser una etapa de la vida caracterizada por un crecimiento constante. Siendo un indicador muy sensible de su estado de salud, de su nutrición y de sus antecedentes genéticos. Las desviaciones de la normalidad pueden ser la primera manifestación de un proceso patológico subyacente congénito o adquirido; por lo que se necesita disponer de una correcta comprensión del crecimiento y de los diferentes trastornos que pueden alterarlo.

La valoración del crecimiento se basa en el análisis de los cambios que se producen a lo largo del tiempo, en el tamaño, la forma y la composición del organismo. Se trata de un proceso tan complejo que es imposible estudiarlo con precisión en su totalidad. Por eso, para evaluar los aspectos más importantes se ha seleccionado un conjunto de parámetros o medidas, denominadas indicadores de crecimiento, cuyo análisis permite hacer una estimación aproximada de la forma en que se producen los cambios somáticos[2].

Desde el punto de vista clínico nos valemos de diferentes herramientas para su estudio, tales como las medidas antropométricas, determinaciones bioquímicas, pruebas funcionales y actualmente las técnicas de diagnóstico por imagen y los estudios moleculares[2]. Pero además, también es necesaria la valoración del nivel de desarrollo o grado de madurez alcanzado para darnos una idea aproximada de la "edad biológica". No hay ningún método que aisladamente permita abordar con precisión la maduración, aunque la valoración conjunta de los datos aportados por el estudio de la maduración ósea, la maduración sexual y determinados marcadores bioquímicos es lo más útil y lo que habitualmente utilizamos en la clínica[2].

Asimismo, el conocimiento de los elementos que conforman el eje de la hormona de crecimiento, tanto desde el punto de vista fisiológico como genético, nos permitirá comprender la patología relacionada con sus alteraciones[3-5]. Este sistema o eje fisiológico involucrado en el crecimiento ha sido motivo de importantes investigaciones

*Trabajo realizado con ayuda del FIS, FIDEP y los laboratorios Pfizer, Ipsen Pharma y NovoNordisk.

en los últimos años, que están sentando las bases para lo que en el futuro constituirá una nueva forma de enfocar desde el punto de vista etiopatogénico, clínico y terapéutico las patologías relacionadas con el crecimiento[6-8].

El crecimiento puede alterarse por defecto (hipocrecimiento) o por exceso (hipercrecimiento). Usualmente es el retraso de crecimiento, el que genera mayor preocupación y uno de los principales motivos de consulta en la edad pediátrica[6] por lo que resulta fundamental el poder discriminar el origen etiológico del déficit de crecimiento, para así poder proceder al tratamiento en aquellos individuos en quienes es factible.

La terminología utilizada para denominar los problemas de retraso de crecimiento es variada. Tradicionalmente, en la práctica clínica, se han clasificado en dos tipos, las variantes normales (talla baja familiar y retraso constitucional del crecimiento) y las patológicas[9,10]. Nosotros, sin embargo, preferimos clasificar la talla baja en talla baja patológica y talla baja idiopática[10]. Las patológicas pueden ser debidas a retraso del crecimiento intrauterino, alteraciones del eje de la GH, o por otras hormonas que influyen en el crecimiento tales como las hormonas tiroideas, los glucocorticoides, los esteroides sexuales, entre otros. Las alteraciones a nivel del eje de la GH pueden estar a diferentes niveles: déficit de síntesis, de secreción, insensibilidad de los receptores, tanto de la GH como de los IGFs. Denominamos talla baja idiopática a aquellas situaciones en las que desconocemos la causa de la misma[11-13] y su definición se basa en la exclusión de otras causas de talla baja así como en los siguientes criterios: longitud normal ($\geq$ 2 SDS) para edad gestacional al nacer, proporciones corporales normales, ausencia de enfermedades crónicas, trastornos psicoafectivos, nutrición adecuada, ausencia de deficiencias endocrinas y un tiempo de crecimiento o maduración que puede ser lento o normal[12-15].

Clasificaremos a los niños con talla baja idiopática en función de dos conceptos (fig. 1): antes de la pubertad, en función de si la talla del paciente se encuentra dentro o por debajo del rango genético o talla diana; se le denominaría talla baja familiar y no familiar, respectivamente. Después del inicio de la pubertad, además, en función de si iniciaron la pubertad a su hora o con retraso. Según esta propuesta la talla baja familiar y la no familiar podrían asociarse con una pubertad normal o retrasada.

Ateniéndonos a esta nueva clasificación los niños con talla por debajo del rango genético e inicio de la pubertad retrasada representarían lo que clásicamente se conoce como retraso constitucional del crecimiento y del desarrollo, mientras que los niños con talla baja dentro del rango genético y pubertad normal serían el grupo de talla baja familiar[13].

La causa del fallo de crecimiento en la mayoría de los casos de talla baja en quienes no se ha demostrado una deficiencia de GH es difícil de precisar. Los últimos años se han caracterizado, sin embargo, por un emergente desarrollo de los métodos diagnósticos con la finalidad de identificar entre la amplia población con talla baja a aquellos con talla baja patológica, dando un impulso muy interesante al desarrollo de la endocrinología. Destacan, entre ellos, los avances en genética molecular que han permitido la localización y caracterización en el ser humano de los genes que codifican proteínas implicadas en la regulación hormonal del crecimiento, como la hormona de crecimiento hipofisaria (GH), el factor de transcripción hipofisario número 1 (POU1F1), el profeta del Pit 1 (Prop 1), el factor de transcripción Hex1, LHX3, LHX4, la hormona hipotalámica liberadora de GH (GHRH), el receptor de GHRH (rGHRH), el receptor de GH (rGH), y los IGFs, en especial IGF-1, entre otros[6-8,16,17].

El comprender los mecanismos que determinan el crecimiento y sus variaciones resulta inquietante, siendo un importante generador de hipótesis de trabajo para los diferentes grupos de investigación que trabajamos en esta área. Dilucidar y encontrar respuestas a las situaciones tanto de hipocrecimiento como hipercrecimiento permitirá, seguramente, no sólo su entendimiento sino el desarrollo de nuevas posibilidades terapéuticas.

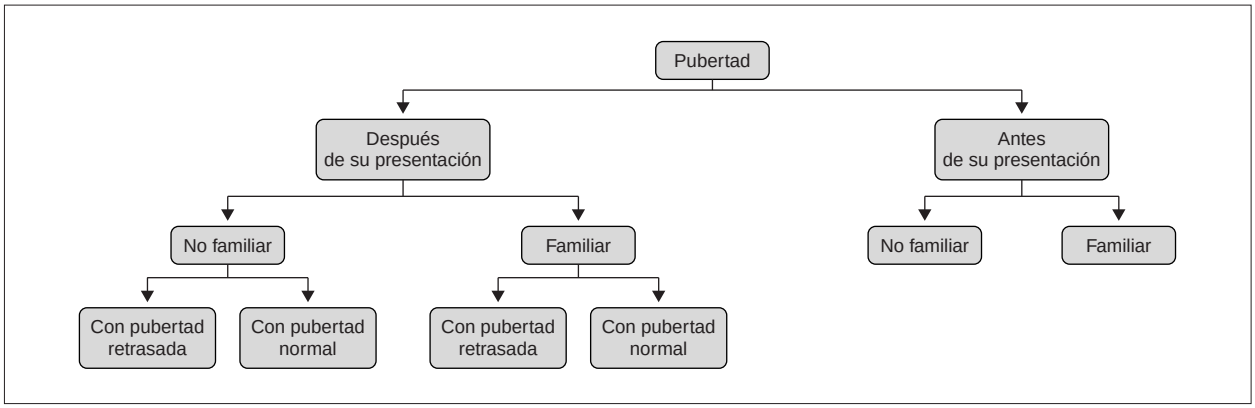


Figura 1. *Talla baja idiopática: clasificación en relación a la pubertad.*

Talla baja idiopática. ¿Es un problema?

Entre las alteraciones del crecimiento, como ya hemos señalado, es la talla baja la que ocupa mayor atención en cuanto a la investigación de su etiología y posibilidades de tratamiento. Siendo prioritario establecer los parámetros auxológicos que la definen, su patogenia y evaluar la influencia de la carga genética vinculados tanto al crecimiento, la maduración esquelética, como al desarrollo puberal en este tipo de pacientes.

En los últimos años los avances en medicina molecular y genética, nos permiten aproximarnos en muchos casos a la causalidad de estos problemas de crecimiento, entre ellos la talla baja idiopática. Si bien, es este apenas un camino que se inicia y, falta aún tiempo para relacionar causa-efecto de los resultados y aún más, para el aporte de soluciones prácticas.

Los pacientes con talla baja idiopática podrían secretar GH de forma normal y sin embargo, tener un defecto en la capacidad de respuesta de las células blanco a la GH. Este fallo podría ocurrir en el receptor de GH o en los mediadores intracelulares de la señal de GH. Mutaciones en heterocigosis en el gen del receptor de GH han sido descritas en algunos niños diagnosticados de talla baja idiopática. Estos pacientes presentan una respuesta normal o exagerada a las pruebas de estimulación de GH, con IGF-1, IGFBP3 y GHBP en límites inferiores de la normalidad. En cualquier caso, en algunos de ellos podría estar presente una forma leve de insensibilidad a la GH en relación con mutaciones en heterocigosis en el gen *RGH* en contraposición a las mutaciones en homocigosis encontradas en pacientes con insensibilidad completa[8], en este sentido Goddard et al[18,19] señalan que las mutaciones en heterocigosis del gen *RGH* pueden representar el 8% de las causas de talla baja en los sujetos con talla baja idiopática.

Ya hemos señalado que la talla baja se ha definido como una situación en la cual la talla de un individuo está 2DS por debajo de la talla media que le corresponde por edad sexo y grupo poblacional y que actualmente el término "idiopático" es utilizado para describir la talla baja en la cual se desconoce su etiopatogenia[10]. Ahora bien: ¿qué implicaciones tiene en la vida de los pacientes?, ¿se debe tratar o no la talla baja idiopática?, ¿cuándo es un problema?, ¿depende del contexto socio-económico en el que se desenvuelva el paciente y su familia?, ¿podemos decir que existen alternativas terapéuticas?, ¿cuál es la relación coste-beneficio?, ¿a quién tratar y cómo? Constituyen el trasfondo de la controversia del tratamiento de la talla baja idiopática. Situación que se torna aún más compleja si tomamos en consideración la propia definición de la entidad que pretendemos tratar y las posibles alternativas terapéuticas a utilizar[20].

Son muchas las preguntas, las respuestas poco satisfactorias. Nuestra opinión es que realmente si es un problema desde el mismo momento en que el niño y su familia manifiestan su insatisfacción en relación a la talla, consultan por ello y quieren una solución. No obstante, consideramos que ante los actuales requerimientos sociales y culturales marcados, sin duda, por la relación entre estética, imagen y éxito, es importante el que definamos con objetividad que paciente debería ser subsidiario de tratamiento farmacológico. Por ello, resultan fundamentales los estudios abocados a la búsqueda de las causas que expliquen qué de normalidad y qué de anormalidad hay en ese "cajón de sastre" que es la talla baja idiopática. Y además, en cuanto al tratamiento no sólo la investigación de la efectividad, sino la identificación de factores predictores de la respuesta a los mismos.

El hecho ineludible de que la talla baja idiopática condiciona sin duda una talla adulta baja, que existen alteraciones en el eje GH-IGF aún por dilucidar, y que a ello se añade en muchos pacientes el trastorno psicoemocional no siempre fácil de definir[21], han llevado a la comunidad científica no sólo a intentar aclarar la etiopatogenia de esta entidad, sino a buscar una alternativa de tratamiento para esta situación de hipocrecimiento.

Talla baja idiopática y tratamiento

Como sabemos, usualmente el tratamiento de la talla baja se ha orientado a aquellos casos en los que se ha demostrado un déficit de GH. Después de 30 años el tratamiento con hormona de crecimiento está bien establecido en estos casos. La talla al comienzo de la pubertad es una importante variable con una influencia significativa en la talla adulta, además otras variables tales como el peso al nacer y los regímenes terapéuticos utilizados son también importantes factores que afectan la talla final de los niños tratados en niños con déficit de GH[22].

El inicio de la pubertad en niños con talla baja representa una fase crítica, ya que conlleva el proceso de fusión de las epífisis, determinante en el crecimiento lineal que conduce al final del proceso de crecimiento o talla adulta[23,24].

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[25]. La aceleración de la maduración ósea por la GH es debida, 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 ac-

ción 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[26].

Otra idea terapéutica interesante, 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 de gonadotrofinas (GnRHa). Con este tipo de actuación se inhibe la secreción de gonadotrofinas y esteroides sexuales, que 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[27], la deficiencia de la aromatasa[28] o el empleo de inhibidores específicos de este complejo enzimático[29,30].

Lo cierto es, que algunos de los datos indicarían que el tratamiento con GH podría incrementar la talla adulta en el paciente con talla baja idiopática. De hecho, basados en algunos de estos estudios, en EE.UU. la FDA (Food and Drug Administration) ha aprobado recientemente (Julio 2003) el tratamiento con GH en la talla baja idiopática[31,32].

Sin embago, hasta el momento, los posibles beneficios del tratamiento sobre la talla final en el individuo con talla baja idiopática, según los resultados aportados por diferentes autores, continúan siendo controversiales. En gran medida por tratarse de estudios sin grupos de control apropiados, con muestras heterogéneas, realizados en poblaciones diferentes, en las que en muchos de los casos no se recogen la talla genética (talla de los padres); por lo que los resultados obtenidos ofrecen una gran variabilidad.

Nuestro aporte en el estudio de la talla baja idiopática

Nuestro interés en el estudio de la talla baja idiopática no es reciente; ocupando en los últimos años un alto porcentaje de nuestros esfuerzos en investigación. En este sentido, dos aspectos han constituido nuestra prioridad: una orientada a buscar su etiopatogenia y la otra a encontrar una alternativa terapéutica eficaz para esta situación de hipocrecimiento.

La primera línea de investigación ha estado orientada al estudio de las alteraciones moleculares a nivel del eje GH-IGFI que podrían presentar los pacientes con talla baja idiopática. En un inicio, decidimos estudiar el gen del receptor de GH que, como ya hemos señalado, podría estar implicado en su etiopatogenia. Nuestros hallazgos en este sentido han sido interesantes ya que en un grupo seleccionado de pacientes con criterios diagnósticos de talla baja idiopática familiar hemos encontrado 2 mutaciones: -R386C: arginina (CGT) por cisteína (TGT) en el exón 10a y R161C: arginina (CGC) por cisteína (TGC) en el exón 6, ambas en heterocigosis, La identificación de estas alteraciones en los pacientes estudiados y en miembros de sus familias con tallas inferiores al percentil 3 sugiere, en principio, una asociación de dichas mutaciones con su talla baja. Recordemos que Goddard et al[33,34] señalan que las mutaciones en heterocigosis del gen *RGH* pueden representar el 8% de las causas de talla baja en los sujetos con talla baja idiopática. En el análisis molecular del gen *RGH* también hemos encontrado alelos con la deleción del exón 3 *(RGHd3)*, que codifica para una isoforma más pequeña del RGH *(RGHfl)* recientemente descrito como un polimorfismo presente en el 25% de los alelos en la población normal[35].

Actualmente, no sólo estamos aumentado el número de pacientes estudiados por talla baja idiopática, sino que hemos ampliado el estudio de genes al gen de la GH en este grupo de niños seleccionados con criterios auxológicos de talla baja familiar. Nos basamos, para esto último, en un hallazgo interesante que tuvimos al efectuar el screening de pacientes que cumplían criterios para el ensayo clínico relacionado con el tratamiento de la talla familiar, del que hablaremos posteriormente. En uno de los pacientes (fig. 2) que presentaba una desviación poco significativa de su curva de crecimiento, con un SDS de talla < P3 y pruebas de estimulación de GH e IGF-1 disminuídas; se realizó el análisis genético-molecular mediante mediante PCR de toda la secuencia codificante del gen *GH1* para la búsqueda de mutaciones puntuales y en la técnica Southern blot a fin de descartar grandes deleciones encontrado:

– Una conversión génica entre *GH1* y *GH2* a nivel del exón 4 con los siguientes cambios en heterocigosis[36] (fig. 2):

- Codón 85:TGC?TCA. S85. No cambia el aminoácido.
- Codón 92: TTC?CTC. F92L. Cambia una Fenilalanina por una Leucina.
- Codón 95: AGT?AGC. S95. No cambia el aminoácido.
- Codón 103: TAC?TAT. Y103. No cambia el aminoácido.

Las pequeñas conversiones, como las observadas en este caso, no han sido descritas para el gen *GH1*, pero podría ser la causa del retraso del crecimiento en este niño, ya que el gen *GH2* no es necesario para un crecimiento normal y hemos comprobado, además, que su madre que tiene una talla baja (SDS –2,62) presenta esta misma alteración molecular, mientras que su hermano que no heredó el alelo afecto tiene una talla normal. Cabe señalar, que este paciente ha recibido tratamiento

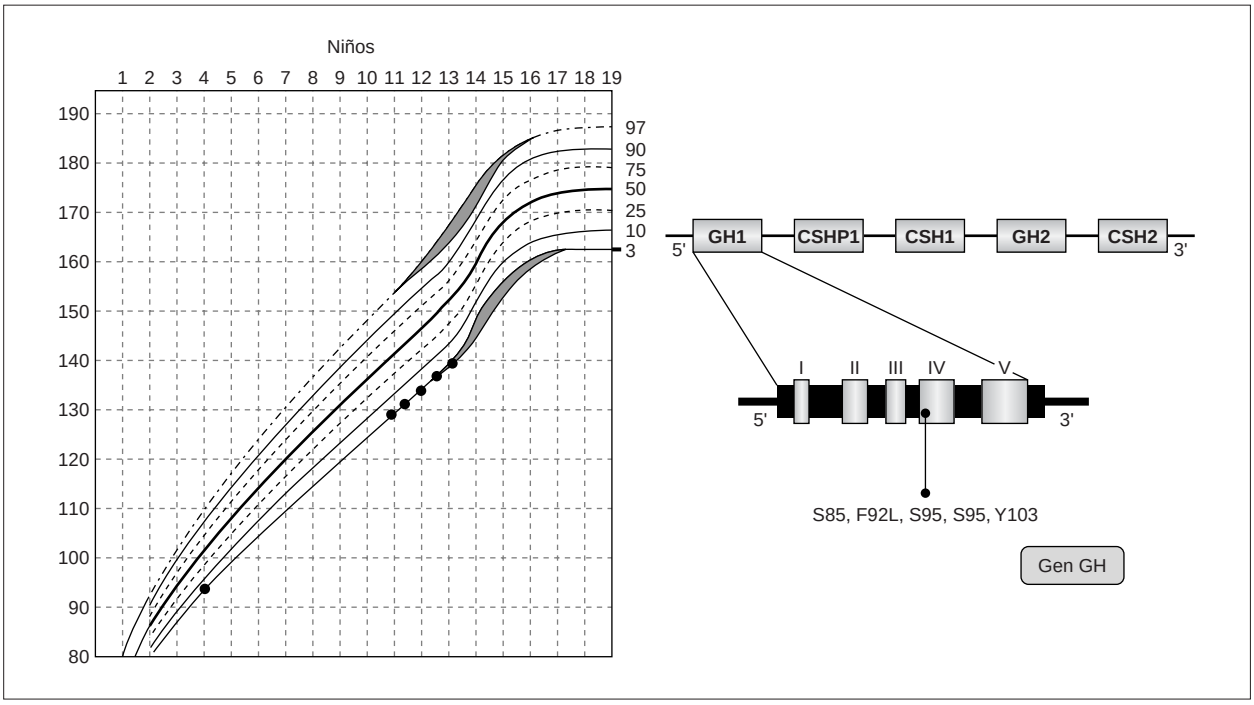


Figura 2. *Gráfica de crecimiento y representación esquemática de los hallazgos encontrados en el gen GH 1 en un paciente con sospecha diagnóstica inicial de talla baja idiopática.*

con GH con una respuesta al tratamiento satisfactoria encontrándose actualmente en un P15 de talla, superior al de su hermano, que no presenta la mutación.

Este hecho, nos hizo plantearnos la posibilidad de que posiblemente otros genes diferentes al gen del receptor de GH podrían estar implicados en la talla baja idiopática, iniciando así el estudio del gen de la GH en el grupo seleccionado de pacientes con diagnóstico de talla baja familiar. Hasta el momento, de este grupo de 30 pacientes, se han estudiado 21. Los hallazgos resultan francamente interesantes, así vemos que en 6 de ellos no encontramos cambios asociados con alteraciones en el gen de la GH. Sin embargo, hemos observado que 14 (3 en heterocigosis y 11 en homocigosis) presentan el cambio P1 del intrón 4 (c.456 + 90T > A), que ha sido asociado con una menor secreción de GH[37]. Además hemos encontrado en 6 de ellos otros cambios, algunos no descritos con anterioridad (Thr3Ala, c.10 + 52A > G, c.10 + 56A > T, c.11-100C > T, c.11-52 T > C, Thr 149 Thr) cuya implicación clínica es desconocida.

Estos resultados en una muestra de niños diagnosticados de talla baja familiar y caracterizada por su homogeneidad, aunado a los cambios moleculares encontrados tanto a nivel del gen de GH como del gen RGH, nos hacen plantearnos que en la talla baja idiopática también podría existir el denominado "sinergismo de heterocigosidad", que ha sido comentado por la Dra. Quinteiro en el artículo "utilidad de la genética molecular en la Endocrinología Pediátrica".

La otra línea de investigación en la que estamos trabajando plantea la búsqueda de un tratamiento que permita al paciente con talla baja idiopática, con un crecimiento que presuponga una talla final menor al percentil 3 (P3) de la población, la posibilidad de mejorar su talla adulta. Nosotros consideramos que los pacientes con talla baja familiar podrían beneficiarse del tratamiento con análogos de gonadotrofinas y/o hormona de crecimiento; está hipótesis ha sido planteada también por otros equipos, como ya hemos comentado, sin que hasta el momento los resultados sean concluyentes debido a la heterogeneidad de los grupos estudiados[31,38-43] y a la ausencia de grupos controles.

La posibilidad de un tratamiento efectivo para la talla baja idiopática y la controversia que generó a nivel de la comunidad científica a nivel internacional, nos llevó al diseño de un estudio con grupo control en el que evaluaríamos la eficacia de dos modalidades de tratamiento, uno con aGnRH, el otro un tratamiento combinado con aGnRH y GH.

Iniciamos entonces un estudio piloto, abierto, prospectivo, aleatorizado y paralelo con tres grupos de tratamiento. Los sujetos a estudiar son pacientes puberales de ambos sexos con diagnóstico de talla baja familiar que debían cumplir los siguientes criterios: Inclusión: edad cronológica (EC) de 11,5 ± 1 año en niñas y 12,5 ± 1 años en niños (G2 y/o P2 y volumen testicular ≥ 4cc para niños; S2 y/o P2 para niñas). Con velocidad de crecimiento ≤ P50, pronóstico de talla adulta < P10 (Mark2-TW2),

SD de talla < P3 (Tanner). Talla materna y/o paterna ≤ P3 (Tanner). Test de secreción de GH: normal. Edad ósea ± 1 año de EC. Edad gestacional: 37-42 semanas. Talla y peso al nacer ≥ P3 (Gaidner-Pearson). Deben dar el consentimiento informado y no cumplir ningún criterio de exclusión: presencia de cualquier otra endocrinopatía asociada, enfermedad maligna, talla baja debida a patología orgánica del eje hipotálamo-hipofisario, pacientes que en los dos años anteriores al estudio estuvieran tratados con rhGH o esteroides sexuales, displasias óseas del eje axial, cromosomopatías, presencia de enfermedades crónicas (diabetes, talasemia, nefropatía, hepatopatía, cardiopatía, etc.), pacientes que hayan sido tratados con esteroides a dosis altas, pacientes en los que se prevea el no seguimiento del protocolo o que participen en otro ensayo clínico, pacientes con tratamiento concomitante que pudiese interferir con la evaluación de la eficacia.

Para el inicio del estudio se obtuvo tanto la autorización del Comité Ético de Investigación del Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela como de la DGFPS del Ministerio de Sanidad y Consumo.

Nos fijamos tres objetivos principales de investigación:

– Determinar la opción terapéutica que consiga el mejor SDS de talla final en niños afectos de talla baja familiar.

– Establecer cuáles son los parámetros que puedan predecir mejor la respuesta posterior al tratamiento con rhGH y/o análogos GnRH (aGnRH).

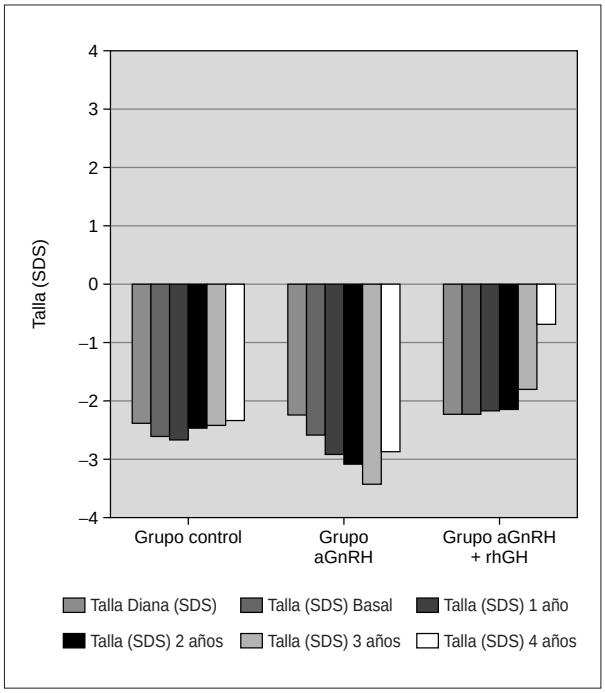


Figura 3. *SDS de Talla Diana y evolución del SDS de la Talla en los grupos de tratamiento I (control), II (aGnRH), y III (aGnRH + GH) en el tratamiento de la talla baja familiar.*

– Describir alteraciones moleculares a nivel del eje GH-IGF-1 en un grupo de pacientes afectos de talla baja familiar.

Se seleccionaron 30 pacientes que cumplen los criterios de inclusión y ninguno de los de exclusión los cuales han sido distribuidos aleatoriamente en tres grupos (10/grupo):

Grupo I: control (sin tratamiento).

Grupo II: tratamiento con análogos de gonadotrofinas (aGnRH).

Grupo III: tratamiento con rhGH + análogos de gonadotrofinas.

La pauta de tratamiento es: rhGH: 0,9 UI/kg/semana y de análogos de GnRH (aGnRH): 0,06 mg/kg/28 días.

Todos los pacientes son valorados en condiciones basales y cada 3 meses hasta alcanzar la talla final, definida por una velocidad de crecimiento < 2 cm /año. Se evalúan desde el punto de vista antropométrico, bioquímico, hormonal y genéticamente.

Cabe señalar que los criterios de inclusión estrictos que se han seguido y que avalan la validez de los resultados debido a la homogeneidad de la muestra, ha ocasionado una gran dificultad en la selección e incorporación de pacientes.

Tratamiento combinado con análogos de GnRH y GH en la talla baja familiar. Avance de los resultados finales

Luego de más de 5 años de estudio y seguimiento de estos pacientes, comenzamos a tener evidencia de resultados finales. En este tiempo, con la idea de observar y presentar los cambios evolutivos, hemos realizado anualmente diferentes análisis estadísticos que nos han permitido vislumbrar posibles resultados y que periódicamente hemos comunicado en diferentes reuniones[44-46].

Resulta, sin duda, prematuro hablar de resultados definitivos. Hasta el momento, de los 30 pacientes involucrados en el estudio, 5 del grupo control (4 niñas y 1 niño), 4 del grupo tratado con aGnRH (2 niñas y 2 niños) y 3 niñas del grupo con tratamiento combinado de aGnRH y GH, han alcanzado la talla adulta. Durante este tiempo el análisis de la evolución del SDS de talla, el pronóstico de talla final, y la ganancia de talla con respecto a la talla genética o diana esperada (fig. 3), mostraban que el grupo que recibe tratamiento con rhGH + análogos de gonadotrofinas se perfilaba como la mejor opción terapéutica a seguir en la talla baja familiar, de tal manera que tanto el SDS de la talla como el pronóstico de talla final eran mejores que los observados en los grupos I y II (grupo control y tratado con análogos de GnRH, respectivamemente). También era este grupo, el que presentaba una ganancia mayor en la

TABLA 1. **Tallas finales y relación con talla inicial y talla diana en tres pacientes con diagnóstico de talla baja familiar y tratamiento con aGnRH + GH**

Paciente	Edad inicial	Talla inicial (cm)	SDS talla inicial	Talla diana (cm)	Pronóstico de talla final al inicio del tratamiento (cm)	Talla final (cm)	SDS talla final
1	–0,02	12,4	136,5	–2,84	146,5	153,7	162,1
2	–0,42	11,9	136	–2,18	149	153	159,7
3	–0,32	11,8	136,1	–2,02	151	152,8	160,3

evolución del SDS de talla y del PTA (pronóstico de talla adulta) al compararlos con la talla diana.

Los resultados finales hasta ahora obtenidos (tablas 1 y 2) y los datos evolutivos[44-46], parecen confirmar nuestra presunción inicial acerca del tratamiento combinado (aGnRH + GH) y sus posibles beneficios en el tratamiento de la talla baja familiar. Observamos así, como las tres pacientes del grupo de tratamiento III (aGnRH + GH) que han alcanzado talla final (tabla 1) han presentado un cambio significativo de su SDS de talla con respecto al inicio del estudio, y no sólo esto, sino que también lo presentan en relación al pronóstico de talla final inicial y talla diana. De tal manera que estos pacientes, de encontrarse al inicio del ensayo clínico con tallas inferiores al P3 se acercan actualmente a tallas cercanas a la media poblacional (tabla 2). Estos datos concuerdan claramente con la evolución que habíamos observado en este grupo desde un inicio (fig. 3).

En cuanto al grupo control (tabla 2), las tallas alcanzadas corresponden a las esperadas para su diagnóstico de talla baja familiar, siendo en todos los casos inferiores a –2 SDS y concordantes con la talla diana, lo que reafirma además la homogeneidad y criterios de inclusión estrictos del estudio. Ya en relación al grupo tratado sólo con análogos, los resultados no parecen ser prometedores (tabla 2), lo que coincide con otros estudios. Vemos, como a pesar de que evolutivamente habíamos apreciado un enlentecimiento significativo de la maduración ósea que implicaba una mejoría del pronóstico de talla adulta de este grupo, que se acompañaba de cambios positivos en cuanto al SDS de la talla una vez que suspendían el tratamiento con el aGnRH, la ganancia final de talla está alrededor de 2 cm en relación al grupo control y a la talla diana.

Estos resultados finales preliminares alientan nuestro optimismo inicial en cuanto al tratamiento combinado con aGnRH + GH. Consideramos, sin embargo, que lo más importante continuará siendo la identificación de elementos predictivos de respuesta terapéutica, aunado al estudio de las implicaciones que puedan tener los hallazgos genéticos que hemos encontrado en los genes GH1 y receptor de GH, no sólo por su implicación en la etiopatogenia de la talla baja idiopática sino por sus posibles interrelaciones con la respuesta al tratamiento.

TABLA 2. **Resultados preliminares. Tallas finales de las niñas en los diferentes grupos de tratamiento**

Grupo de TTO	n (niñas)	Talla final (media) (cm)	SDS de talla final	Percentil de talla final (Tanner)
Control (I)	4	147,3	–2,48	0,7
aGnRH (II)	2	149,7	–2,08	1,9
aGnRH + GH (III)	3	160,7	0,25	40

Agradecimientos

A nuestros compañeros pediatras, tanto de atención primaria como hospitalaria de Galicia, por su colaboración en la fase de inclusión de pacientes en este estudio: Dr. J.M. Pérez Gallego (Dpto. de Pediatría. Hosp. Juan Canalejo. A Coruña), Dr. L. García Alonso (Dpto. de Pediatría. Hosp. Juan Canalejo. A Coruña), Dr. R. Fernández Prieto (Dpto. de Pediatría. Hosp Arquitecto Marcide. A Coruña), Dr. S. Durán Rivas (Centro de Salud de Narón. A Coruña), Dr. G. González Lorenzo (Dpto. de Pediatría. Hosp Provincial. Pontevedra), Dr. D. González Lestón (Dpto. de Pediatría. Hosp. Xeral Cíes. Pontevedra), Dr. A. Buceta Castiñeiras (Centro de Salud de Cambados. Pontevedra).

BIBLIOGRAFÍA

1. Yturriaga R. Semiología clínica del crecimiento: Talla baja idiopática. En: Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica, eds. Hipocrecimiento. 1999; p. 3-22.
2. Hernández Rodríguez M. El patrón de crecimiento humano y su evaluación. En: Pombo M, ed. Tratado de Endocrinología Pediátrica. Madrid: McGraw-Hill Interamericana, 2002; p. 244-74.
3. Pombo M, Rodríguez Hierro F, Castro-Pereira R. Patología de la hipófisis. En: Cruz M, ed. Tratado de Pediatría. Madrid: Ergón, 2001; p. 870-85.
4. 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.
5. Castro-Feijóo L, Pombo Arias M. Pruebas bioquímicas. Hormona y factores de crecimiento 2002;5:36-43.
6. Argente J, Pérez Jurado LA, Sotos J. Bases moleculares de la patología del crecimiento. Rev Esp Pediatr 2000;56:94-118.

7. Cohen LE, Radovick S. Molecular basis of combined pituitary hormone deficiencies. Endocr Rev 2002;23:431-42.

8. Quinteiro García C, Castro-Feijóo L, Loidi Fernández de Trocóniz L, Barreiro Conde J, Fernández Toral J, Domínguez Puente F, Pombo Arias M. Patología molecular a nivel del eje de la hormona de crecimiento. En: Pombo M et al, eds. Avances en Pediatría X. Universidad de Santiago de Compostela. A Coruña 2001; p. 11-31.

9. Cassorla F, Gaete X. Clasificación y valoración de la talla baja. En: Pombo M, ed. Tratado de Endocrinología Pediátrica. Madrid: McGraw-Hill Interamericana, 2002; p. 275-89.

10. Castro-Feijóo L, Pombo M. Diagnóstico del retraso del crecimiento. Endocrinol Nutr 2003;50:216-36.

11. Pombo M. Retrasos de crecimiento. En: Nogales A, ed. Monografías de Pediatría. Madrid: Grupo Aula Médica SA, 1997.

12. Ciaccio M, Rivarola MA, Belgorosky A. Talla baja idiopática. En: Pombo M, ed. Tratado de Endocrinología Pediátrica. Madrid: McGraw-Hill Interamericana, 2002; p. 283-9.

13. Pombo M, Mosteiro P, Barreiro J, Quinteiro C, Castro JR. Perez-Gallego JM, González-Lestón D, González-Lorenzo G. Etiopatogenia y tratamiento de la talla baja idiopática. Hormona y factores crecimiento, 1998;3:44-52.

14. Ranke MB. Towards a consensus on the definition of idiopathic short stature. Horm Res 1996;45(Supp 2):64-6.

15. Pasquino AM, Albanese A, Bozzola M, Butler GE, Buzi F, Cherubini V, Chiarelli F, Cavallo L, Drop SL, Stanhope R, Kelnar CJ. International Workshop on Management of Puberty for Optimum Auxological Results. Idiopathic short stature. J Pediatr Endocrinol Metab 2001;14(Suppl 2:)967-74.

16. Quinteiro C, Castro-Feijóo L, Loidi L, Barreiro J, de la Fuente M, Domínguez F, Pombo M. Novel mutation involving the translation initiation codon of the growth hormone receptor gene (GHR) in a patient with Laron syndrome. J Pediatr Endocrinol Metab 2002;15:1041-5.

17. Zvi Laron. Laron syndrome (Primary Growth Hormone Resistance or Insensivity): The Personal Experience 1958-2003. J Clin Endocrinol Metab 2004;89:1031-44.

18. Goddard AD, Dowd P, Chernausek S, Geffner M, Gertner J, Hintz R, Hopwood N, Kaplan S, Plotnick L, Rogol A, Rosenfield R, Saenger P, Mauras N, Hershkopf R, Angulo M, Attie K. Partial growth-hormone insentivity: the role of growth-hormone receptor mutations in idiopatic short stature. J Pediatr 1997;131: 551-5.

19. Sanchez JE, Perera E, Baumbach L, Cleveland WW. Growth hormone receptor mutations in children with idiopathic short stature. J Clin Endocrinol Metab 1998;83:4079-83.

20. 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(Supl 4):106-12.

21. Noeker M, Haverkamp F. Adjustment in conditions with short stature: A conceptual framework. J Pediatr Endocrinol Metab 2000;13:1585-94.

22. Bernasconi S, Arrigo T, Wasnieswsk M, Ghizzoni L, Ruggeri C, Di Pasquale G, Vottero A, De Luca F. Long-term results with growth hormone therapy in idiopathic hypopituitarism. Horm Res 2000;53:55-9.

23. Municchi G, Rose S, Pescovitz O, Barnes K, Cassorla F, Cutler GB. Effect of Deslorelin Induced pubertal delay on the growth of adolescents with short stature and normally timed puberty: preliminary results. J Clin Endocrinol Metab 1993;77:1334-9.

24. Brauner R, Adan L, Malandry F, Zantlifer. Adult height in girls with idiopathic true precocious puberty. J Clin Endocrinol Metab 1999;79:415-20.

25. Kamp GA, Waelkens JJJ, Muinck Keizer-Schrama SMPF de, Delemarre-van de Waal HA, Verhoeven-Wind L, Zwinderman AH, Wit JM. 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.

26. 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.

27. Smith EP, Boyd J, Frank GR, Takahashi H, Cohen RM, Specker B, Williams TC, Lubahn DB, Kovach KS. Estrogen resistence caused by a mutation in the estrogen-receptor gene in man. N Engl J Med 1994;331:1056-61.

28. 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.

29. 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.

30. Dunkel L, wickman S. Novel treatment of short stature with aromatase inhibitors. J Steroid Biochem Mol Biol 2003;86:345-56.

31. Finkelstein B, Imperiale T, Speroff T, Marrero U, Radcliffe D, Cuttler L. Effect of growth hormone therapy on height in children with idiopathic short stature. A meta-analysis. Arch Pediatr Adolesc Med 2002;156:230-40.

32. Editorial. Growth hormone treatment for idiopathic short stature. Implications for practice and Policy. Arch Pediatr Adolesc Med 2004:158:108-10.

33. Goddard AD, Dowd P, Chernausek S, Geffner M, Gertner J, Hintz R, Hopwood N, Kaplan S, Plotnick L, Rogol A, Rosenfield R, Saenger P, Mauras N, Hershkopf R, Angulo M, Attie K. Partial growth-hormone insentivity: the role of growth-hormone receptor mutations in idiopatic short stature. J Pediatr 1997;131: 551-5.

34. Sanchez JE, Perera E, Baumbach L, Cleveland WW. Growth hormone receptor mutations in children with idiopathic short stature. J Clin Endocrinol Metab 1998;83:4079-83.

35. Pantel J, Machinis K, Sobier M-L, Duquesnoy P, Goossens M, Amselem S. Species-specific alternative splice mimicry at the qrowth hormone receptor locus revealed by the lineage of retroelements during primate evolution. J Clin Chem 2000;275: 18664-9.

36. Quinteiro C, Castro L, Loidi L, De la Fuente M, Barreiro J, Pombo M. Patient of isolated growth hormone deficiency shows a gene conversion between GH1 and GH2 genes. Hormone Research 2000;(Suppl 2):40.

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

38. Pasquino AM, Pucarelli I, Roggini M, Segni M. Adult height in short normal girls treated with gonadotropin-releasing hormone analogs and growth hormone. J Clin Endocrinol Metab 2000;85:619-22.

39. Lanes R, Gunczler P. Final adult height in short healthy children treated with growth hormone and gonadotropin-releasing hormone analogs. In Letters to the editor. J Clin Endocrinol Metab 2001;86:458.

40. López-Siguero JP, García-García E, Carralero I, Martínez-Aedo MJ. Adult height in children with idiopathic short stature trea-

ted with growth hormone. J Pediatr Endocrinol Metab. 2000;13: 1595-602.

41. Papatheodorou A, Evagelopoulou C, Theodoridis C, Hadjiathanasiou C, Papathanasiou A, Dellios D. Two-year GH therapy in short normal children: effect on final height. Horm Res 2000;53:54.

42. Kamp GA, Waelkems JJ, Muinck Keizer-Scharama SMPF, Delemarre-van de Waal HA, Zwinderman AH, Wit JM. High dose growth hormone therapy accelerates bone age and induces early pubery in children with idiopathic short stature. 2000. Horm Res 2000;53:42.

43. Kamp GA, Mul D, Waelkens JJ, Delemarre-van de Waal HA, Jansen M, Oostdijk W, Wit JM. A randomised controlled trial of combined tratment of Gnrh agonist and grwth hormone in normal short children. 2000. Horm Res 2000;53:92.

44. 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.

45. 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.

46. Castro-Feijóo L, Quinteiro García C, Campbell Cruz J, Barreiro Conde J, Loidi Fernández de Trocóniz L, Domínguez Puente F, Pombo Arias M. Gen del receptor de la hormona de crecimiento (RGH) y talla baja familiar. An Esp Pediatr 2002;56(Supl 4):114.

Controversias a propósito de los comités asesores y sus protocolos

A. Ferrández Longás

Servicio de Pediatría. Hospital Universitario Miguel Servet. Zaragoza. España.

La controversia o contraposición de versiones no coincidentes sobre un tema, no tiene por qué ser negativa sino más bien enriquecedora y garante de decisiones más acertadas.

Para ello posiciones personalistas no basadas en criterios científicos deben ser desterradas y decisiones importantes como desaconsejar un tratamiento o lo contrario, deben obedecer a la llamada medicina basada en la evidencia. Esto que es válido para muchas situaciones, encuentra grandes dificultades en el tema del tratamiento con hormona de crecimiento.

Si bien las indicaciones "no clásicas" como el Síndrome de Turner, la Insuficiencia Renal Crónica, el Síndrome de Prader-Willi-Labhart o el Crecimiento Intrauterino Retardado, que por principio no se corresponden con el cuadro clásico de Déficit de GH (GHD), son aprobadas con tal de cumplir unos requisitos mínimos que complementan el diagnóstico, en el caso del GHD la controversia es o ha sido muy grande.

La dificultad radica en la discrepancia a la hora de diagnosticar tal déficit. Dado que la secreción de GH es un continuum entre la ausencia, el déficit severo, el menos severo y la normalidad, el criterio de un valor empírico de la GH como factor decisorio es muy discutible. Si además los criterios auxológicos, el papel diagnóstico del valor del IGF-I, el de la maduración ósea, el del ritmo de crecimiento, la existencia de baja talla familiar, o en el pasado la baja talla para la edad gestacional, se convierten en agentes decisivos para tomar una decisión, no cabe duda que la posibilidad de error es grande.

En efecto, si analizamos los valores de la GH obtenidos tras estímulos o estudiados en la secreción fisiológica plasmática o urinaria se llega a la conclusión, defendida por numerosos autores, de que frecuentemente tienen poco valor. La poca reproductibilidad, las grandes diferencia según los kits comerciales usados, las diferencias entre distintos laboratorios, el empirismo de los valores de corte tomados como referencia, obligan a alejarse de posturas dogmáticas. Tanto es así que algunas Sociedades Científicas propugnan incluso no estudiar la secreción como instrumento diagnóstico y basarse en criterios clínicos y auxológicos para decidir un tratamiento. En relación a los criterios auxológicos, el tomar estándares de referencia inapropiados para nuestra población, realidad ésta que desde 1986 viene señalando nuestro grupo, puede excluir de un posible tratamiento a un buen número de posibles candidatos que reúnen o han reunido todos los demás requisitos.

Si lo que se toma en consideración es el valor de IGF-I hace ya tiempo que sabemos que casos deficitarios pueden presentar valores normales de IGF-I.

Si es el ritmo de crecimiento tomado en un cierto periodo de tiempo, sin tener en cuenta el fenómeno de parones-estirones o el posible efecto puberal, podría conducir a una decisión errónea. Puede un niño con déficit de GH presentar en un determinado momento una aceleración puberal y por tanto una aceleración del crecimiento y de la edad ósea? está claro que sí. Incluso casos de "silla turca vacía", frecuentemente deficitarios en GH, con apenas una fina capa de hipófisis adaptada al suelo de la silla turca pueden cursar con pubertad precoz.

Si la genética se expresa a lo largo de la vida y el déficit de GH no excluye la función gonadal, por qué un niño(a) deficitarios en GH no pueden expresar una pubertad adelantada o rápida si en alguna de las ramas familiares existen casos similares?. Excluir de un posible tratamiento por no cumplir criterios diagnósticos basados en una velocidad normal para un periodo concreto de observación o una edad ósea no retrasada puede ser erróneo. De igual manera la existencia de una Baja Talla Familiar no puede ser por sí sola el motivo de exclusión. La existencia de casos familiares de Baja Talla debida a anomalías moleculares, algunas de ellas demostrables, indica claramente que un padre o una madre bajos pueden tener hijos bajos por un déficit genético. Excluir esta posibilidad por los antecedentes de baja talla familiar no es correcto.

Probablemente en el próximo futuro la Baja Talla Familiar severa sea aceptada como otra indicación "no clásica"

más, que pueda beneficiarse sustancialmente del tratamiento con hGH. Nuestros colegas norteamericanos podrán comunicarnos en breve los resultados de esta indicación.

A la vista de todo lo que hemos aprendido en los últimos 20 años y de lo que vamos aprendiendo constantemente en una permanente actualización y renovación, creo que lo más prudente es intentar resolver más la cuestión de quién puede beneficiarse del tratamiento con hGH, que no quién tiene un déficit de GH, que siempre sería una indicación indiscutible en las situaciones claras, lo que frecuentemente no es el caso.

En lo que respecta a este diagnóstico debe ser el conjunto de datos quien lo sustente, así como la recomendación terapéutica. Excluir a un buen número de candidatos a ser tratados con hGH porque algunos de sus parámetros no se ajusta a criterios ya superados por más que sobrada evidencia, es cuando menos un posible error, que de ser recurrente y dogmático sería inadmisible.

Endocrinología pediátrica en el siglo XXI. El modelo de la obesidad: pasado, presente y futuro

M. Bueno Sánchez

Catedrático Emérito de Pediatría. Facultad de Medicina. Universidad de Zaragoza.

INTRODUCCIÓN

La obesidad actualmente constituye un grave problema de salud a nivel mundial[1,2]. En épocas precedentes se limitaba a los paises industrializados; en el momento presente se ha extendido a los paises en vias de desarrollo[3].

En los Estados Unidos la prevalencia de la obesidad en niños y adolescentes entre 6 y 19 años de edad se ha triplicado desde 1980 a 2000[4]. El estudio AVENA realizado en España en una muestra representativa de adolescentes de ambos sexos (13-18 años) durante el periodo 2001-2002, encuentra una prevalencia de sobrepeso en varones del 20,01 % y en mujeres del 16,05 %; en la misma muestra la prevalencia de obesidad fue del 5,68 % y 3,8 % respectivamente[5].

Existe un interés cada vez mayor por la obesidad, tanto a nível clínico, como a nível investigador. Los clínicos intentan encontrar estrategias prácticas que consigan tratamientos eficaces para sus pacientes; la investigación se ocupa, especialmente, de la etiología y fisiopatología de la enfermedad[6].

La obesidad en Pediatría ha pasado de ser una enfermedad rara, a tratarse de una epidemia emergente, con el interés añadido del riesgo que supone en etapas ulteriores de la vida[7-9]. Un importante número de niños son remitidos a las consultas de endocrinología pediátrica por dos razones: la primera, porque en la etiología de la enfermedad se conocen cada vez nuevas hormonas que intervienen en la ingesta de alimentos y en el gasto energético, que se secretan en el tejido adiposo; la segunda, por la frustración que genera el tratamiento en el pediatra de "amplio espectro"[10].

En el pasado la obesidad o *polisarcia* no era un tema de interés pediátrico: No obstante, el "Tratado Enciclopédico de Pediatría" de Pfaundler y Schlossmann (1909) incluye un capítulo dedicado al tema, redactado en la edición española por el profesor Criado y Aguilar, entonces catedrático de Pediatría de la Universidad Complutense de Madrid[11]. Marañón en su ya clásico "El crecimiento y sus trastornos"[12] dedica el capítulo XXVI al estudio de las obesidades infantiles, en el que las de etiología endocrina ocupan un lugar protagonista, en tanto que de las "exógenas" afirma que "son prácticamente muy raras en la edad infantil".

Algunos años mas tarde, Labhart en su libro "Clínica de las Secreciones Internas" destaca que "la única obesidad de condición endocrina en niños es la del síndrome de Cushing, todas las demás formas de obesidad, tanto la del niño grueso con genitales al parecer pequeños, la lipodistrofia del tipo de *calzones de montar*, como la del síndrome de Laurence-Moon-Biedl, no son provocadas por un exceso o un defecto de hormonas, ni por una composición hormonal falsa"[13].

Wilkins en el "Diagnóstico y tratamiento de las enfermedades endocrinas en la infancia y adolescencia" dedica el capítulo XXIII a la Obesidad y precisa que "más del 25 % de los pacientes vistos en la clínica endocrina para niños han sido remitidos a causa de obesidad, la cual ha hecho sospechar a los padres, al médico o a la enfermera la existencia de una alteración glandular. Cuando se encuentra un niño con sobrepeso y crecimiento y desarrollo normal o adelantado, en general, la posibilidad de endocrinopatías (hipotiroidismo, síndrome de Cushing, síndrome de Froelich, etc.) puede ser desestimada, sin más estudios"[14].

ALTERACIONES ENDOCRINAS Y OBESIDAD

Los niños obesos en un 95 % de los casos padecen una obesidad simple, nutricional o exógena; sólo en el 5 % restante van a reconocer una etiología endocrina o sindrómica (obesidad secundaria o endógena). En esta presentación nos ocuparemos fundamentalmente del primer grupo de niños obesos.

La obesidad nutricional ha venido siendo objeto de estudio por nuestro grupo durante los últimos 20 años[15,16]. Las alteraciones endocrinológicas pueden analizarse en un triple aspecto:

– Modificaciones hormonales secundarias a la hipernutrición, que se normalizan con la pérdida de peso.

– El tejido adiposo como órgano endocrino.
– Síndromes con participación endocrina (Prader-Willi, otros).

Cambios hormonales en la obesidad nutricional durante la infancia

Como ocurre en la malnutrición, la mayor parte de las alteraciones hormonales descritas en niños obesos son consecuencia del estado nutricional alterado y no un factor etiológico[17].

Las principales modificaciones encontradas son la hiperinsulinemia y la respuesta disminuida de la hormona de crecimiento a los diversos estímulos de provocación de su secreción. Datos de nuestro grupo confirman estos hallazgos y demuestran una correlación positiva entre niveles de insulina plasmática y distribución troncular del exceso de adiposidad. No hemos encontrado alteraciones en los ritmos circadianos de cortisol, ni en las tasas de hormonas tiroideas y FSH y LH. Las tasas elevadas de insulina plasmática se normalizan con la pérdida de peso; tambien la respuesta GH regresa a la normalidad cuando se alcanza el normopeso[18].

El tejido adiposo como órgano endocrino

La obesidad infantil es algo mas que un factor de riesgo, ya que presenta todas las características de una enfermedad endocrina: control central, producción hormonal por un tejido efector, tejidos diana y sistemas de retrocontrol. El órgano endocrino sería el tejido adiposo y, mas concretamente, el adipocito. Las regiones talámicas e hipotalámicas (núcleos paraventricular, arqueado e hipotálamo lateral) poseen áreas reguladores del balance energético. De acuerdo con las señales periféricas, el neuropéptido Y (NPY) o la promelanocortina (POMC) se activan. El NPY aumenta la ingesta de alimentos y disminuye el gasto energético; la POMC tiene efecto inverso, siendo, además antagonista de otras señales, como la de la proteína relacionada con el gen Agouti[19]. El papel central de estos mecanismos corresponde a la hormona derivada de los adipocitos denominada *leptina*. La leptina es codificada por el gen OB y es transportada en plasma por una proteína hasta que se acopla a un receptor específico en hipotálamo, en donde estimulará al NPY[20-22]. Estudios recientes han comunicado receptores para leptina no sólo en hipotálamo, sino tambien en diversos órganos periféricos, lo que sugiere otras funciones de la leptina. Los valores circulantes de leptina en individuos obesos de cualquier edad están paradójicamente muy elevados, ya que se correlacionan con el número de adipocitos y su tamaño (masa grasa). La leptina es capaz, por ejemplo, de modificar la sensibilidad central a los estrógenos, permitiendo el inicio de la pubertad. Datos nuestros en obesidad no sindrómica y sindrómica (s. de Prader-Willi) demuestran tasas elevadas en ambas situaciones, aunque en el último grupo aún lo estaban más[23]. Estos hallazgos coinciden con los de otros grupos[24,25].

La dosificación de rutina de leptina no es justificable, ya que sólo parece un buen marcador nutricional y no se ha confirmado su valor predictivo. De cualquier forma no puede descartarse, por el momento su posible relación con la producción y/o resistencia periférica a la insulina.

La adiponectina es otra proteína secretada por el tejido adiposo que está implicada en la regulación de la distribución de nutrientes. La resistina, ASP PAI-1 son otras proteínas liberadas en los adipocitos que pueden contribuir al desarrollo de las complicaciones médicas de la obesidad.

Recientemente ha sido identificada la *ghrelina*, un péptido acilado de 28 aminoácidos que interviene en el control de la ingesta de alimentos, balance energético y crecimiento[26]. La ghrelina es secretada principalmente en estómago y duodeno, pero tambien en hipotálamo, hipófisis y pulmón. La ghrelina tiene dos receptores segretagogos específicos. El GHS-1Ra está involucrado en la secreción de la GH. La ghrelina es un buen marcador del estado nutricional[27].

La falta de ejercicio físico contribuye de forma decisiva al desarrollo de la obesidad. La termogénesis adaptativa es una posible diana de estrategias para el control de la obesidad[28]. En el tejido adiposo marrón interviene la *termogenina* o proteína desacoplante 1 (UCP1), que en su forma activa transporta protones hacia la matriz mitocondrial, disipando en forma de calor el gradiente generado por la actividad de la cadena respiratoria. Posteriormente al conocimiento de la UCP1 se identificaron UCP2 y UCP3 que se expresan en otros tejidos, como el sistema muculoesquelético. Ambas desacoplan la respiración cuando se estimula su expresión fuera del tejido adiposo marrón.

El interés de UCP2 y UCP3 se centra en el desarrollo de posibles drogas anti obesidad.

Obesidad sindrómica

El síndrome de Prader-Willi es el prototipo de este grupo de obesidades en Pediatría. Se caracteriza por hiperfagia, obesidad,hipotonía muscular, dificultades de aprendizaje e hipogonadismo. En el 75 % de los pacientes diagnosticados con síndrome de Prader-Willi se comprueba una deleción cromosómica de la región 15q11-q13 en el cromosoma de origen paterno; en un 25 % se trata de disomía uniparental del cromsoma 15 materno; entre un 2 y un 5 % de los pacientes presentan una mutación en el centro del *imprinting* que regula la desmetilación (activación) de la región 15q11-q13 de origen paterno[29]. Ya se ha comentado anteriormente la notable elevación de las tasas plasmáticas de leptina en estos pacientes, así como su moderada deficiencia en la secreción de GH. Recientemente se han comunicado datos sobre el comportamiento de la ghrelina, cuyos valores están muy elevados respec-

to a otros tipos de obesidad (mutaciones del receptor de leptina, mutaciones del receptor 4 de melanocortina, etc.). Se especula con el posible papel de la hiperghrelinemia en la patogénesis de la hiperfagia característica de los niños afectos del síndrome.

Algunas perspectivas futuras en obesidad infantil

Resistencia a la insulina e intolerancia a la glucosa en niños y adolescentes obesos

Hasta fechas recientes la diabetes mellitus tipo 2 estaba considerada como una enfermedad rara en niños y adolescentes. En los últimos años distintos estudios indican un incremento en la incidencia de este desorden, como es el caso de los Indios Pima en los que se ha diagnosticado la enfermedad en menores de 3,5 años de edad[30].

En Europa recientemente se han comunicado estudios de resistencia a insulina e intolerancia a la glucosa en niños obesos. Nuestro grupo ha comunicado datos obtenidos en un grupo de 95 niños y adolescentes obesos (53 varones y 42 mujeres) de edades comprendidas entre los 4 y 16 años.La prevalencia de intolerancia a la glucosa fue del 7,4%; la resistencia a la insulina, definida por un índice HOMA mayor de 4 fue del 35,8%. No hemos encontrado en esta serie ningún caso de diabetes tipo 2[31].

El mayor interés de los anteriores resultados es el de identificar a estos niños y adolescentes obesos para un tratamiento precoz que impida la progresión del fallo de las células beta-pancreáticas[32].

Acciones endocrinas de la ghrelina

La ghrelina es el primer péptido gástrico estimulante del apetito que sigue una via de señalización hipotalámica cuando se origina un aumento de la demanda energética. Sus interacciones con las neuronas NPY/AgRP en el núcleo arqueado, dos potentes moléculas orexigénicas, parecen apoyar la hipótesis de que estas sean diana para su acción orexigénica en el hipotálamo[33].

También se ha demostrado recientemente que existe una interacción competitiva entre ghrelina y leptina. Otra acción endocrina podría ser sobre la actividad ansiogénica. En humanos la administración de ghrelina origina un incremento importante del cortisol.

Otra línea de gran interés, como se había comentado con anterioridad, es el comportamiento de la ghrelina en el síndrome de Prader-Willi. Especial relevancia tiene estudiar su evolución en niños tratados y no tratados con GH.

Fármacos y obesidad

El diseño de drogas anorexígenas que, con mínimos efectos secundarios, pudieran ser eficaces en el tratamiento de la obesidad infantil es un objetivo posible, aprovechando el gran desarrollo que ha experimentado el tejido adiposo como órgano endocrino. Las monoaminas son neurotransmisores vinculados a los circuitos de control del apetito. Los fármacos que incrementan la liberación o la actividad de la serotonina suprimen el apetito; los liberadores de dopamina (anfetaminas) son tambien supresores del apetito[34]. Su uso en Pediatría no está exento de riesgo. La sibutramina, un inhibidor de la recaptación de serotonina y noradrenalina, aunque eficaz en el mantenimiento de la pérdida de peso, tiene efectos secundarios, especialmente elevación de la presión arterial.

El descubrimiento de la leptina despertó grandes expectativas. En la actualidad su eficacia terapéutica está restringida a los raros casos de mutación del gen Lep.

Los inhibidores de las lipasas gastrointestinales impiden la absorción de hasta un 30% de la grasa de la dieta. No está aprobado su uso en niños debido a las molestias gastrointestinales que originan[35].

Los antagonistas del NPY (PYX1, PYX2, anticuerpos monoclonales del PNY) están en fase I.

La ghrelina y otras hormonas gastrointestinales, como el péptido YY, pueden ser en un futuro una posible alternativa terapéutica en el tratamiento de la obesidad, una vez que sean mejor conocidos sus mecanismos de acción.

Bibliografía

1. Bueno M, Bueno G, Moreno LA, Sarriá A, Bueno O. Epidemiología de la obesidad infantil en paises desarrollados. En: Serra L, Aranceta J, eds. Obesidad infantil y juvenil. Estudio enKid. Barcelona: Masson 2001;2:55-62.
2. Bueno M. Obesidad. En: Cruz M, ed. Tratado de Pediatría. 8.ª ed. Madrid: Ergon 2001;63:635-42.
3. Bueno M, Sarriá A. Obesidad. En: Pombo M, ed. Tratado de Endocrinología Pediátrica. 3.ª ed. Madrid: McGraw-Hill/Interamericana 2002;74:1247-58.
4. Odgen CL, Carroll MD, Flegal KM. Epidemiologic trends in overweight and obesity. Endocrinol Metab Clin N Am 2003; 32:741-60.
5. Moreno LA, Mesana MI, Gil CM, Fleta J, González-Gros M, de Rufino P et al. Overweight and Obesity Prevalence in Spanish Adolescents. The Avena Multicentre Study. Circulation 2004; 109:P236.
6. Pi-Sunyer FX. Obesity. Preface. Endocrinol Metab Clin N Am 2003;32:xiii-xiv.
7. Bueno M, Bueno O, Sarriá A. Obesidad en el niño y adolescente. En: Beas F, ed. Endocrinología del niño y el adolescente. 2.ª ed. Santiago de Chile, Mediterráneo 2002;27:351-63.
8. Bueno M, Bueno O, Sarriá A. Obesidad infantil. En: Bueno M, Sarría A, Pérez-González JM, eds. Nutrición en Pediatría. 2.ª ed. Madrid: Ergon 2003;37:343-54.
9. Bray GA. Risks of obesity. Endocrinol Metab Clin N Am 2003;32:784-804.
10. Cruz M. Bases de la enseñanza de la Pediatría. An Esp Pediatr 1997;59:1-3.
11. Criado y Aguilar F. Obesidad (Polisarcia). En: Pfaundler M, Schlossmann A, eds. Tratado Enciclopédico de Pediatría. Tomo I. Barcelona: Seix 1909; p. 708-18.

12. Marañön G. El crecimiento y sus trastornos. Madrid: Espasa-Calpe 1953.

13. Labhart A. Clínica de las secreciones internas. 1.ª ed. Madrid: Morata, 1958.

14. Wilkins L. Diagnóstico y tratamiento de las enfermedades endocrinas en la infancia y adolescencia. Barcelona: Espaxs, 1966.

15. Legido A, Sarriá A, Bueno M, Garagorri J, Fleta J, Ramos F, Abös MD, Pérez-González JM. Relationship of body fat distribution to metabolic complications in obese prepubertal boys: Gender related differences. Acta Paed Scand 1989;78:440-6.

16. Bueno M, Bueno-Lozano M, Garagorri JM, Legido A, González I. Cambios endocrinos en la obesidad nutricional infantil. An Esp Pediatr 1996;76S:26-8.

17. Argente J, Caballo N, Barrios V, Muñoz MT, Pozo J, Chowen JA et al. Múltiple endocrine abnormalities of growth hormone and insulin-like growth factor axis in prepubertal children with exogenous obesity: effect of short-and long-term weight reduction. J Clin Endocrinol Metab 1997;82:2076-83.

18. Bueno M, Sarriá A, Legido A, Garagorri J, González-Morán I, Bueno-Lozano M, Bueno G. Alteraciones endocrino-metabólicas de la obesidad nutricional en edad pediátrica. En: Pombo M, ed. Endocrinología Pediátrica. 1.ª ed. Madrid: Diaz de Santos 1990;16:235-52.

19. Cauderay M. Adipositas, eine endokrinologische Erkrankung. Paediatrica. 2003;14:66-8.

20. Palou A, Bonet ML, Picó C. Etiopatogenia de la obesidad infantil. En: Serra L, Aranceta J, eds. Obesidad infantil y juvenil. Estudio enKid. Barcelona: Masson 2001;2:11-37.

21. Palou A, Picó C, Bonet ML. The Molecular Basis of Body Weight Control. En: Elmadfa I, Anklam E, König JS, eds. Modern Aspects of Nutrition. Basel: Karger 2003;56:164-8.

22. Friedman JM. Obesity in the new millenium. Nature 2000;404: 632-4.

23. Bueno G, Moreno LA, Pineda I, Campos J, Ruibal JL, Juste G, Casado E, Bueno M. Serum leptin concentrations in children with Prader-Willi Syndrome and Non-Syndromal Obesity. J Pediatr Endocr Metab 2000;13:425-30.

24. Argente J, Barrios V, Chowen JA, Shina MK, Considine RV. Leptin plasma levels in healthy Spanish children and adolescents, children with obesity, and adolescents with anorexia nervosa and bulimia nervosa. J Pediatr 1997;131:833-8.

25. Butler MG, Moore W, Wiecki A, Nicolson M. Comparison of leptin protein levels in Prader-Willi Syndrome and control individuals. Am J Med Genet 1998;75:7-12.

26. Seoane LM, Tovar SA, Caminos JE, Nogueiras R, Dieguez C. Ghrelina: un péptido regulador de la ingesta. Rev Esp Ob 2004;2:31-41.

27. Soriano-Guillen L, Barrios V, Campos-Barrios A, Argente J. Ghrelin levels in obesity and anorexia nervosa:effect of weight reduction or recuperation. J Pediatr 2004;144:36-42.

28. Vidal AJ. Homeostasis energética: Regulación de la ingestión y del gasto. En: Pombo M, ed. Tratado de Endocrinología Pediátrica. 3.ª ed. Madrid: McGraw-Hill/Interamericana 2002;72: 1213-27.

29. Bueno M, Bueno G. Algunas controversias sobre el síndrome de Prader-Willi. En: Cañete R, Fernández JM,eds. Actualizaciones en Endocrinología Pediátrica. Madrid, Ergon 2002;22:281-92.

30. Dabelea D, Hanson RL, Bennett PH, Roumain J, Knowler WC, Pettitt DJ. Increasing prevalence of Type II diabetes in American Indian children. Diabetología 1998;41:404-10.

31. Tresaco B, Bueno G, Moreno LA, Garagorri JM, Bueno M. Insulin resístance and impaired glucose tolerance in obese children and adolescents. J Physiol Biochem 2003;59:217-24.

32. Bhargava SK, Sachdev HS, Fall CHD, Osmond C, Lakshmy R, Barker DJP et al. Relation of Serial Changes in Childhood Body-Mass Index to Impaired Glucose Tolerance in Young Adulthood. N Engl J Med 2004;350:865-75.

33. Shintani M, Ogawa Y, Ebihara K, Aizawa-Abe M, Miyanaga F, Takaya K et al. Ghrelin, an endogenous growth hormone secretagogue, is a novel orexigenic peptide that antagonizes leptin action through the activation of hypothalamic neuropeptide Y/Y1 receptor pathway. Diabetes 2001;50:232-77.

34. Yanovski SZ, Yanovski JA. Obesity. N Engl J Med 2002;346: 591-602.

35. Ferrer B, Dalmau J. Tratamiento de la obesidad pediátrica. Pediatrika 2003;23:389-94.

Implicaciones clínico-diagnósticas del péptido ghrelin

L. Soriano Guillén, V. Barrios y J. Argente

Servicio de Endocrinología y Laboratorio de Investigación, Hospital Infantil Universitario Niño Jesús, Universidad Autónoma de Madrid.

INTRODUCCIÓN

La síntesis de unas moléculas capaces de estimular la liberación de la hormona de crecimiento (GH)[1] tras su unión a un receptor localizado fundamentalmente en la hipófisis, y denominado por esta característica receptor de secretagogos de GH (GHS-R)[2], llevó al aislamiento en 1999 del ligando natural de este receptor, denominado ghrelin. La etimología de esta palabra deriva del prefijo "ghre", que significa crecimiento, mientras que el sufijo "relin" se aplica a moléculas capaces de liberar otras sustancias.

El ghrelin es un péptido de 28 aminoácidos que está acilado en un resto de serina por un ácido octanoico, siendo observada esta modificación por primera vez en los mamíferos. Esta característica le confiere una propiedad especial a esta molécula de naturaleza peptídica, ya que este resto altamente hidrofóbico, le permite atravesar la barrera hematoencefálica y unirse al subtipo 1a del GHS-R, estimulando la liberación de GH, mientras que la variante no acilada de ghrelin, que presenta mayores concentraciones en plasma se une al subtipo 1b del GHS-R. En el momento actual, se desconoce el significado fisiológico, tanto de esta variante de ghrelin, como del GHS-R 1b, que se encuentra ampliamente distribuído por el organismo[4].

La síntesis de este péptido se produce preferentemente en el aparato digestivo y, fundamentalmente, en el estómago, donde las células productoras de ghrelin forman entre un 20-30 % de todas las células endocrinas de la mucosa oxíntica[4]. Este hecho, descrito mediante técnicas inmunohistoquímicas, se corroboró en pacientes gastrectomizados, en los cuales los niveles plasmáticos de ghrelin disminuyen entre un 50-77 %[5]. El resto de órganos, que contribuyen en un menor grado, es diverso, destacando el intestino, hipófisis, hipotálamo, páncreas y riñón, entre otros[4].

Tras su acción liberadora de GH, se han ido describiendo nuevas funciones endocrinas y no endocrinas[6,7]. Entre sus acciones endocrinas cabe destacar sus efectos en el metabolismo y la regulación de la ingesta[8], la estimulación de la liberación de prolactina y ACTH[9], su probable conexión con el metabolismo hidrocarbonado y el páncreas endocrino[10], inhibición de la esteroidogénesis y pulsatilidad de LH[11,12], así como una posible regulación de los niveles plasmáticos de ghrelin por parte de las hormonas tiroideas[13]. Además, el péptido ghrelin presenta diversas acciones no endocrinas como el estímulo de la secreción ácida y la motilidad intestinal[14], la disminución de las resistencias vasculares periféricas[15], la inhibición de la proliferación celular de ciertas neoplasias[16] y su posible implicación en la regulación del sueño[17].

Por lo tanto, el descubrimiento de este péptido ha planteado numerosas preguntas sobre su posible relación con patologías del crecimiento, trastornos nutricionales, tales como la anorexia nerviosa y la obesidad, y alteraciones graves del metabolismo hidrocarbonado, como la diabetes mellitus. Con el objeto de desvelar algunos de los mecanismos fisiopatológicos en los que pueda estar implicado este nuevo péptido, hemos investigado los niveles de ghrelin en las patologías anteriormente indicadas. No obstante, como paso previo a este estudio, hemos realizado la determinación plasmática de los valores de normalidad de esta molécula a lo largo del desarrollo, ya que es una premisa para el análisis de situaciones patológicas. Además este estudio, no solamente nos permite analizar sus posibles alteraciones en las patologías mencionadas, sino que nos aporta datos de suma imporancia sobre la fisiología de este péptido, tanto en la vida intrauterina como extrauterina.

INTERÉS CLÍNICO

La determinación de las concentraciones plasmáticas de ghrelin en sangre de cordón, nos ha permitido detectar su presencia a las 30 semanas de gestación, sin existir diferencias significativas entre sus niveles en niños prematuros y recién nacidos a término[18] (fig. 1). Este péptido presenta una correlación negativa con datos antropométricos tales como el índice de masa corporal (IMC)[19] y el índice ponderal[18]. Sin embargo, esta relación no es evidente en

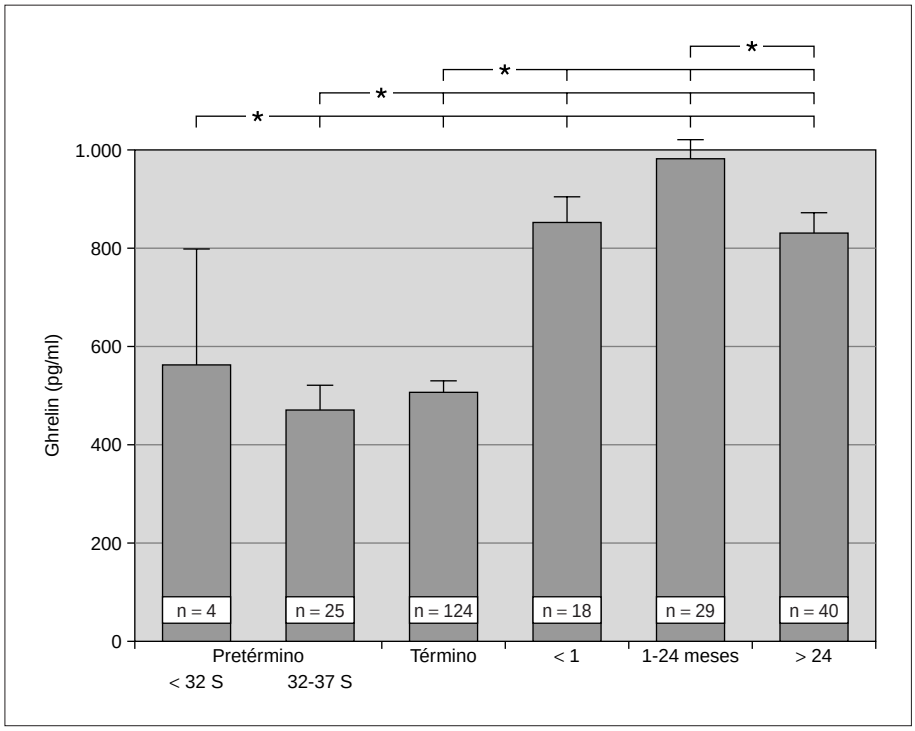


Figura 1. *Niveles plasmáticos de ghrelin en recién nacidos prematuros de menos de 32 semanas, entre 32 y 37 semanas, recién nacidos a término y niños en estadío puberal Tanner I menores de un mes, entre 1 y 24 meses y, mayores de 24 meses (*p < 0,01; ANOVA). Modificada de Soriano-Guillén et al, J Pediatr 2004;144:30-5.*

los recién nacidos prematuros, donde los retrasos de crecimiento intrauterinos no presentan tasas más elevadas de ghrelin, como ocurre en los recién nacidos a término. Estos resultados parecen indicar que el péptido ghrelin adquiere sus funciones relacionadas con la nutrición y el metabolismo al final de la gestación, momento en el que el feto es capaz de deglutir y es independiente de la placenta materna. Por otro lado, la presencia temprana de ghrelin en el feto y su distribución en numerosos tejidos embrionarios, tales como placenta, estómago, pulmón y páncreas, sugiere un papel trófico y morfogenético de este péptido localmente. Sus acciones endocrinas o tróficas pueden estar en relación con el subtipo de receptor expresado en el tejido, por lo que sería de gran interés el estudio del subtipo de receptor con mayor expresión en la vida fetal, ya que el predominio de la acción endocrina y metabólica de ghrelin se relaciona con el incremento de la expresión del receptor 1a en el hipotálamo y la hipófisis en el último periodo de la gestación.

En el periodo neonatal existen dos hechos críticos. En efecto, por una parte, el inicio de la alimentación independiente de la placenta materna y, por otra, el aumento de la liberación de GH. Por ello, es menester valorar las tasas plasmáticas de ghrelin en este periodo de la vida. Nuestros resultados muestran un aumento significativo de los niveles plasmáticos de este péptido en el periodo neonatal comparados con las tasas presentes en sangre de cordón (fig. 1), lo que sugiere su probable implicación en la estimulación del apetito y en el aumento de la liberación de GH[18].

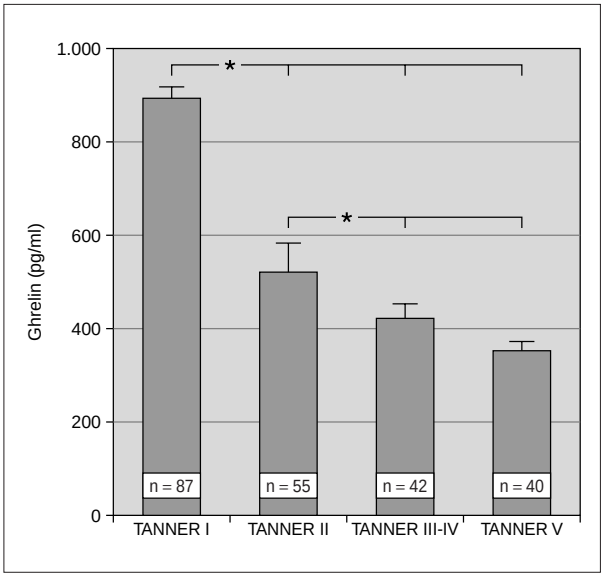


Figura 2. *Niveles plasmáticos de ghrelin a lo largo del desarrollo (*p < 0,01; ANOVA). Modificada de Soriano-Guillén et al, J Pediatr 2004;144:30-5.*

Los niveles de ghrelin aumentan durante los dos primeros años de vida, disminuyendo progresivamente a lo largo del desarrollo, para presentar las tasas más bajas en el estadio puberal Tanner V (fig. 2). Estos datos parecen indicar que ghrelin participa en el control del metabolismo y en la liberación de hormona de crecimiento, ya que se encuentra incrementado en una etapa de la vida de

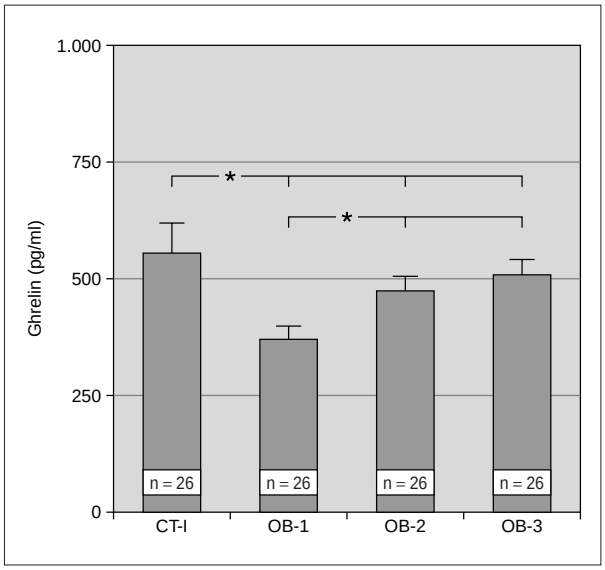


Figura 3. *Niveles plasmáticos de ghrelin en niños obesos al diagnóstico (OB-1), tras pérdida de un 25% (OB-2) y de un 50% (OB-3) del IMC en DE respecto a un grupo control de niños en estadío puberal Tanner I (CT-I) (*p < 0,01; ANOVA). Modificada de Soriano-Guillén et al, J Pediatr 2004;144:36-42.*

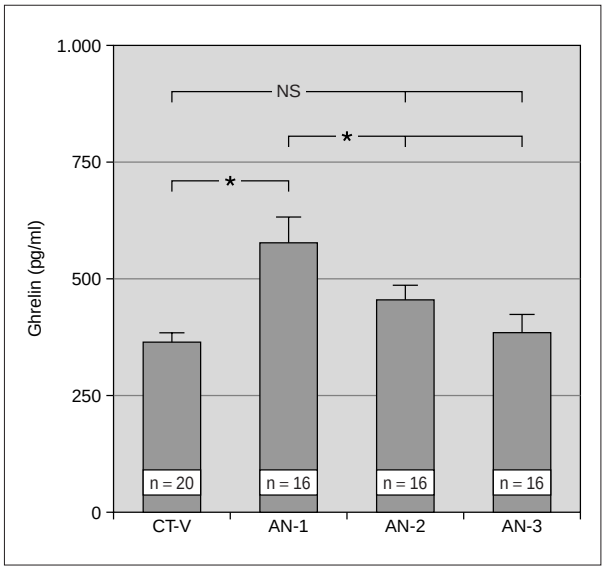


Figura 4. *Niveles plasmáticos de ghrelin en adolescentes anoréxicas al diagnóstico (AN-1), tras recuperación de un 25% (AN-2) y de un 50% (AN-3) del IMC en DE respecto a un grupo control en estadío puberal Tanner V (CT-V) (*p < 0,01; ANOVA). Modificado de Soriano-Guillén et al, J Pediatr 2004;144:36-42.*

crecimiento elevado y ganancia ponderal importante, mientras que, al final de la pubertad, donde el crecimiento y la ganancia de peso son claramente inferiores, sus niveles disminuyen considerablemente. Este patrón descendente de ghrelin a lo largo del desarrollo, junto a su efecto inhibidor de la esteroidogénesis y la pulsatilidad de LH, plantea su posible implicación en la pubertad, como un factor permisivo; sin embargo, el péptido ghrelin no presenta dimorfismo sexual, lo que sugiere una ausencia de control por las hormonas sexuales[18]. Por lo tanto, son necesarios más estudios, tanto básicos como clínicos, para esclarecer la posible participación de dicho péptido en la pubertad.

Este péptido se ha relacionado de forma casi inmediata a su descubrimiento con la regulación de la ingesta y el metabolismo. Datos de nuestro grupo indican que los niños obesos presentan una disminución significativa de los niveles de ghrelin en respuesta a un balance energético positivo (fig. 3)[20], mientras que las pacientes con anorexia nerviosa presentan unas tasas elevadas en respuesta a un balance energético negativo (fig. 4)[20]. En este sentido, hay que reseñar que los sujetos obesos, a pesar de normalizar el peso, presentan niveles disminuídos de ghrelin, mientras que las pacientes con anorexia nerviosa, normalizan rápidamente sus tasas plasmáticas, de forma paralela a la recuperación ponderal. Estos datos indican que este péptido parece ser un mejor marcador del estado nutricional en situaciones de malnutrición por defecto[20].

El análisis de la interrelación de este péptido con parámetros antropométricos, indica que desde el periodo neonatal existe una correlación negativa con el índice ponderal en recién nacidos a término, que se mantiene durante toda la infancia, ya que el IMC se correlaciona de un modo similar con los niveles plasmáticos de este péptido. Este hecho sugiere una función de ghrelin en la regulación del metabolismo y de la nutrición, de tal manera que este péptido mediante señales periféricas, tales como el peso o la grasa total actúe en el hipotálamo regulando la ingesta y la adipogénesis[18]. Esta relación inversa entre ghrelin e IMC en niños y adolescentes sanos, no se aprecia en sujetos obesos y anoréxicos, indicando que otros factores pueden modular los niveles de este péptido[20]. Sin embargo, en los pacientes diabéticos estudiados dicha correlación se mantiene tanto al diagnóstico como tras terapia sustitutiva con insulina. Debido a que estos pacientes presentan con relativa frecuencia cierto grado de malnutrición y disminución del IMC al diagnóstico, esta relación negativa entre IMC y ghrelin sugiere nuevamente una función defensiva de este péptido, y probablemente, en estos pacientes los factores que regulen la síntesis y/o liberación de ghrelin sean diferentes a los que puedan estar presentes en sujetos con anorexia y obesidad[21].

Aunque el hecho inicialmente descrito fue su acción positiva sobre la liberación de GH[6,7], se desconoce la influencia de este péptido sobre su secreción en trastornos nutricionales, existiendo asimismo datos controvertidos en los pacientes con déficit de GH. Los individuos obesos presentan una hiposecreción de GH. Por tanto, las varia-

ciones en las concentraciones séricas de ghrelin observadas en estos sujetos podrían explicar parcialmente este trastorno en la secreción de GH, ya que ghrelin disminuye de forma paralela con la secreción de esta hormona. Otros datos que apoyan esta teoría es la existencia de dos patrones de secreción de GH en las adolescentes anoréxicas, asociadas a diferentes niveles plasmáticos de ghrelin, aunque no encontremos diferencias significativas, probablemente por el escaso número de casos estudiados. La anorexia nerviosa es una enfermedad heterogénea en relación a su etiología, fisiopatología y cambios en los neuropéptidos del sistema nervioso central; sin embargo, pensamos que ghrelin puede contribuir a la generación de estos dos patrones de secreción. Además, el grupo de adolescentes anoréxicas con un patrón de secreción hipersecretor tiene peor pronóstico psiquiátrico debido a un mayor número de ingresos y más episodios purgativos, que influyen claramente en los niveles plasmáticos de ghrelin. Por el contrario, los individuos diabéticos mal controlados presentan un cierto grado de resistencia a la GH, y frecuentemente se observa una hipersecreción de GH. Este patrón de GH no parece deberse a los bajos niveles de ghrelin, ya que tras insulinoterapia, la resistencia a la GH y los niveles elevados de dicha hormona se corrigen, mientras que ghrelin permanece por debajo de los niveles normales. Asimismo, si analizamos los niveles plasmáticos de ghrelin en los pacientes con síndrome de Prader Willi, que generalmente se asocia con talla baja y una secreción normal o disminuida de GH, obsevamos unas tasas séricas de ghrelin elevadísimas, que añaden aún más confusión a la posible interrelación entre los niveles plasmáticos de ghrelin y la secreción de GH[22,23].

De una forma similar a ghrelin, la IGFBP-1 disminuye a lo largo de la infancia y la adolescencia y es muy sensible al estado nutricional, de tal manera que cambia tras la ingesta a lo largo del día. El principal regulador de la expresión hepática de IGFBP-1 es la insulina, y ésta, tras la ingesta, se eleva e inhibe la secreción de esta proteína transportadora. Asimismo, al igual que ghrelin, la IGFBP-1 se encuentra elevada en los sujetos con retraso de crecimiento intrauterino (RCIU), pudiéndose interpretar como un mecanismo defensivo que intenta ahorrar energía elevando IGFBP-1, y así, inhibir la acción del IGF-I. Cuando analizamos la posible relación de ghrelin con los componentes del eje periférico de la GH, destaca la correlación positiva entre los niveles plasmáticos de ghrelin e IGFBP-1 desde la etapa fetal a la adolescencia, así como en los niños obesos y las adolescentes anoréxicas tras normalización ponderal y, en los pacientes diabéticos tras iniciar la insulinoterapia. Todos estos datos sugieren una posible relación entre ghrelin e IGFBP-1, aunque el mecanismo por el que ghrelin influye sobre IGFBP-1, o *viceversa*, se desconoce. Por lo tanto, son necesarios estudios básicos que aclaren dicha relación[18,20,21].

La relación entre el péptido ghrelin y el metabolismo hidrocarbonado ha sido ampliamente estudiada; sin embargo, la relación real entre ghrelin y el páncreas endocrino, aún se desconoce[10]. Con el objetivo de conocer la relación de ghrelin con el metabolismo hidrocarbonado hemos estudiado en un grupo de niños diagnosticados de diabetes mellitus tipo 1 los cambios de este péptido tras la administración de insulina. En este estudio longitudinal hemos observado que los niveles de ghrelin están disminuídos en los niños diabéticos al diagnóstico y se mantienen bajos a pesar del tratamiento con insulina (datos no mostrados). Otro hallazgo de interés es la relación inversa entre los niveles de ghrelin y la glucemia durante la infancia y adolescencia, sin observarse en ningún momento correlación entre ghrelin y los niveles basales de insulina[18]. Además, tras instaurar tratamiento con insulina en los pacientes diabéticos, se recupera dicha correlación, sugiriendo que ghrelin presenta una importante relación con la glucemia, que pudiera ser independiente de la insulina[21]. Asimismo, en niños obesos, la administración de glucosa por vía oral produce un descenso significativo en las concentraciones plasmáticas de ghrelin, hecho que precede al aumento de insulina (datos no mostrados). Por lo tanto, consideramos que los niveles plasmáticos de ghelin pueden estar influidos por la glucemia, de tal manera que en situaciones de hiperglucemia, como en la diabetes mellitus tipo 1, el organismo disminuiría los niveles de dicho péptido como un mecanismo defensivo[18,21,22].

Dada la implicación de ghrelin en el metabolismo y la nutrición, desde un principio se ha investigado su posible interrelación con la leptina, ya que parecen desempeñar acciones contrapuestas en el control de estas funciones; no obstante, en ninguno de los grupos estudiados por nosotros existe relación entre los niveles plasmáticos de ambos factores[18,20,21]. Por otro lado, mientras que en los individuos obesos los niveles de leptina tienden a normalizarse con la pérdida de peso, los niveles de ghrelin permanecen disminuídos en todo momento. Por el contrario, en las niñas anoréxicas el péptido ghrelin se normaliza tras la recuperación ponderal, mientras que la leptina permanece disminuída[20]. Además, del estudio de ambas hormonas en pacientes diabéticos al diagnóstico y tras la administración de insulina, parece desprenderse que la leptina puede estar regulada positivamente por la insulina exógena, elevándose independientemente del estadio nutricional, mientras que los niveles plasmáticos de ghrelin no se modifican por la administración exógena de insulina, lo que sugiere que ambas hormonas están reguladas de forma diferente[21]. Datos recientes demuestran que los sujetos con deficiencia de leptina y mutaciones en su receptor[23], presentan niveles normales de ghrelin, sugiriendo que los niveles de leptina no son un factor determinante de las concentraciones de ghrelin.

Todos estos datos parecen indicar que las concentraciones plasmáticas de ambas hormonas son aparentemente independientes y que ghrelin puede ser un mejor indicador del estado nutricional, especialmente en situaciones de malnutrición por defecto[22].

Potencial futuro

En el momento actual existe una gran cantidad de estudios referentes a ghrelin; sin embargo, al igual que ocurrió con el descubrimiento de leptina, aún son escasas las posibles aplicaciones en la clínica. Su posible aplicabilidad futura depende principalmente de su implicación en la secreción de GH y de su participación en el control del metabolismo. En nuestra opinión, las aplicaciones más relevantes pueden ser las siguientes:

– El péptido ghrelin podría ser un buen marcador del estado nutricional en pacientes con anorexia nerviosa, debido a su rápida recuperación tras ganancia ponderal.

– La cuantificación de las tasas plasmáticas de ghrelin en los recién nacidos con RCIU podría ser de un gran interés clínico, así como su seguimiento tanto en niños que normalizan peso y talla, como en aquellos que no logran un crecimiento recuperador.

– Dada la relación de ghrelin con la estimulación del apetito, se ha planteado la posibilidad de inhibir esta acción en el tratamiento de la obesidad, si bien se desconocen aún las repercusiones sobre las otras acciones de este péptido.

Finalmente, se abren enormes perspectivas en la implicación de ghrelin en diferentes situaciones de gran interés clinico, tales como el déficit de hormona de crecimiento, la enfermedad celíaca, la obesidad de origen hipotalámico en pacientes intervenidos de craneofaringioma y con síndrome de Prader Willi, patología puberal, enfermedades tiroideas e hiperinsulinismos. Asimismo, de especial relevancia será el análisis molecular del gen de ghrelin para conocer los polimorfismos existentes en la población sana, así como sus posibles mutaciones en pacientes con patología nutricional y talla baja idiopática.

Conclusión

En resumen, ghrelin es un péptido secretado en etapas precoces de la vida, mostrando cambios a lo largo del desarrollo, relacionados aparentemente con sus acciones sobre el crecimiento y el metabolismo. Asimismo, es un buen marcador del estado nutricional, debido a los cambios opuestos que presenta en dos modelos contrapuestos de malnutrición. Este péptido se relaciona directamente con los niveles de glucemia en sujetos sanos y diabéticos. Además, existe una posible relación con el eje periférico de GH a través de la interacción entre ghrelin e IGFBP-1 a lo largo del desarrollo y en diversas situaciones patológicas. Por lo tanto, existen amplias expectativas en la investigación de la fisiología y fisiopatología de este péptido, así como sobre sus posibles aplicaciones como parámetro clínico.

Bibliografía

1. Bowers CY, Momany F, Reynolds GA, Chang D, Hong A, Chang K. Structure-activity relationships of a synthetic pentapeptide that specifically releases growth hormone in vitro. Endocrinology 1980;106:663-7.
2. Howard AD, Feighner SD, Cully DF, Arena JP, Liberdor PA, Rosenblum CI et al. A receptor in pituitary and hypothalamus that functions in growth hormone release. Science 1996;273: 974-7.
3. Kojima M, Hosoda H, Date Y, Nakazato M, Matsuo H, Kangawa K. Ghrelin is a growth-hormone-releasing acylated peptide from stomach. Nature 1999;402:656-60.
4. Gnanapavan S, Kola B, Bustin SA, Morris DG, McGee P, Fairclough P et al. The tissue distribution of the mRNA of ghrelin and subtypes of its receptor, GHS-R in humans. J Clin Endocrinol Metab 2002;87:2988-91.
5. Cummings DE, Weigle DS, Frayo R, Breen PA, Ma MK, Dellinger EP, Purnell JQ. Plasma ghrelin levels after diet induced weight loss or gastric bypass surgery. N Eng J Med 2002;346: 1623-30.
6. Arvat E, Di Vito L, Broglio F, Papotti M, Muccioli C, Dieguez C et al. Preliminary evidence that ghrelin, the natural GH secretagogue (GHS)-receptor ligand, strongly stimulates GH secretion in humans. J Endocrinol Invest 2000;23:493-5.
7. Takaya K, Ariyasu H, Kanamoto N, Kanamoto N, Iwakura H, Yoshimoto A et al. Ghrelin strongly stimulates growth hormone release in humans. J Clin Endocrinol Metab 2000;85:4908-11.
8. Horvath TL, Diano S, Sotonyi P, Heiman M, Tschöp M. Minireview: ghrelin and the regulation of energy balance. A hypothalamic perspective. Endocrinology 2001;142:4163-9.
9. Broglio F, Benso A, Castiglioni C, Gottero C, Prodam F, Destefanis S et al. The endocrine response to ghrelin as a function of gender in humans in young and elderly subjects. J Clin Endocrinol Metab 2003;88:1537-42.
10. Broglio F, Gotero C, Benso A, Prodam F, Volante M, Destefanis S et al. Ghrelin and the endocrine pancreas. Endocrine 2003; 22:19-24.
11. Tena-Sempere M, Barreiro ML, González LC, Gaytan F, Zhang FP, Caminos JE et al. Novel expression and functional role of ghrelin in rat testis. Endocrinology 2002;143:717-25.
12. Furuta M, Funabashi T, Kimura F. Intracerebroventricular administration of ghrelin rapidly suppresses pulsatile luteinizing hormone secretion in ovariectomized rats. Biochem Biophys Res Commun 2001;288:780-5.
13. Riis AL, Hansen TK, Moller N, Weeke J, Jorgensen JO. Hyperthyroidism is associated with suppressed circulating ghrelin levels. J Clin End Metab 2003;88:853-7.
14. Masuda Y, Tanaka T, Inomata N, Ohnuma N, Tanaka S, Itoh Z et al. Ghrelin stimulates gastric acid secretion and motility in rats. Biochem Biophys Res Commun 2000;276:905-8.
15. Nagaya N, Uematsu M, Kojima M, Ikeda Y, Yoshihara F, Shimizu W et al. Chronic administration of ghrelin improves left ventricular dysfunction and attenuates development of cardiac cachexia in rats with heart failure. Circulation 2001;104:1430-5.
16. Ghe C, Cassoni P, Catapano F, Marrocco T, Deghenghi R, Ghigo E et al. The antiproliferative effect of synthetic peptidyl GH

secretagogues in human CALU-1 lung carcinoma cells. Endocrinology 2002;143:484-91.

17. Weikel JC, Wichniak A, Ising M, Brunner H, Friess E, Held K et al. Ghrelin promotes slow-wave sep in humans. Am J Physiol 2003;284:E407-415.

18. Soriano-Guillén L, Barrios V, Chowen JA, Sánchez J, Vila S, Quero J et al. Ghrelin changes from fetal life through early adulthood: relationship with endocrine, metabolic and anthropometric parameters. J Pediatr 2004;144:30-5.

19. Chanoine 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.

20. Soriano-Guillén L, Barrios V, Campos-Barros A, Argente J. Ghrelin levels in obesity and anorexia nervosa: Effect of weight reduction or recuperation. J Pediatr 2004;144:36-42.

21. Soriano-Guillén L, Barrios V, Lechuga-Sancho A, Chowen J, Argente J. Response of circulating ghrelin levels to insulin therapy in children with newly diagnosed type 1 diabetes mellitus. Pediatr Res 2004;55:1-6.

22. Soriano Guillén L. Implicaciones clínico-diagnósticas del péptido ghrelin en la infancia. Tesis Doctoral, Universidad Autónoma. Madrid 2003.

23. Cummings DE, Clement K, Purnell JO, Vaisse C, Foster KE, Frayo RS et al. Elevated plasma ghrelin levels in Prader-Willi syndrome. Nat Med 2002;8:643-4.

Fundamentos moleculares del hipotiroidismo congénito

J.C. Moreno

AMC Medical Research B.V. (AMR). Organización Holandesa de Investigación (NWO).

INTRODUCCIÓN

En las últimas dos décadas, el importante avance experimentado en nuestra comprensión del proceso de síntesis de hormonas tiroideas ha venido de la mano de la identificación de proteínas preferentemente expresadas en la célula tiroidea. Algunos de los genes que codifican para estas proteínas están exclusivamente expresados en tejido tiroideo. Algunos otros, especialmente los que codifican factores de transcripción, comparten expresión en otros órganos lejanos de la región faríngea, origen embriológico de la glándula tiroidea.

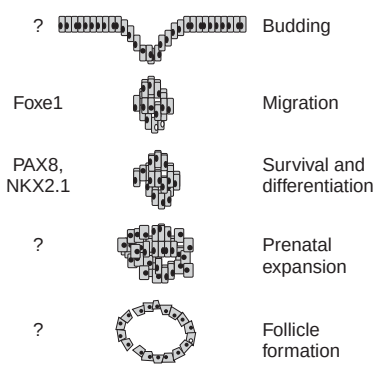
Todos estos genes con expresión tiroidea se han encontrado mutados o delecionados en pacientes con diferentes tipos de hipotiroidismo congénito (HC)[1]. Sin embargo, el porcentaje de pacientes con HC de los que actualmente sabemos su etiología molecular es muy reducido, sin llegar al 5% de todos los pacientes sometidos a estudio molecular en el momento actual. En general se acepta que aún no conocemos una serie de otras proteínas con funciones cruciales tanto para el desarrollo embriológico como para la función correcta de una glándula tiroidea madura[2]. Esto explicaría el relativamente bajo porcentaje de mutaciones descritas en el ámbito del HC. Otra causa puede ser la incompleta identificación clínica de subtipos de HC a través de las necesarias determinaciones complementarias al propio despistaje de la enfermedad. En consecuencia, el HC de estos pacientes no puede ser asignado con certeza al fallo de pasos concretos de la hormonogénesis tiroidea y obviamente, no pueden formar parte del estudio de genes candidatos concretos en el laboratorio. Por último, formas sindrómicas de hipotiroidismo, a veces de expresión clínica o bioquímica leve, se siguen activamente identificando y definiendo con precisión en la actualidad. Estas variantes clínicas se pueden deber a alteraciones en genes con patrones de expresión tisular múltiple, a veces genes ya conocidos, pero cuya función en la célula tiroidea no ha sido estudiada en profundidad. Un interesante capitulo de incipiente estudio es el de la posible base epigenética, no hereditaria, del hipotiroidismo congénito[3].

A continuación se revisara la base molecular del HC tal y como la conocemos en la actualidad, con particular atención a formas clínicas recientemente identificadas, y a otras variantes, definidas clásicamente en literatura, para las cuales aún no existen genes candidatos. Por último, se describirá sucintamente nuestra propia aproximación a la identificación de nuevos genes tiroideos utilizando la técnica conocida como Análisis en Serie de la Expresión Génica o SAGE.

SUBTIPOS DE HIPOTIROIDISMO CARACTERIZADOS MOLECULARMENTE

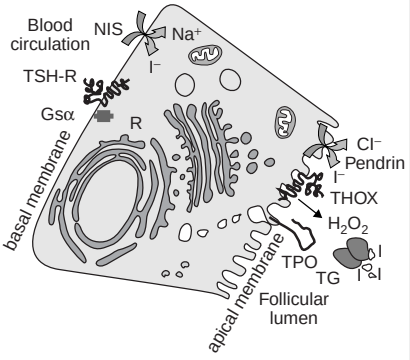
El hipotiroidismo puede ser clasificado como de origen tiroideo (o primario), central (o secundario) y periférico. Dentro del hipotiroidismo de origen tiroideo, dos grandes tipos se pueden definir: las *disgenesias*, o hipotiroidismos por alteración de la embriología del tiroides que resultan en ectopia, hipoplasia o bien en la completa agenesia de la glándula, y las *dishormonogénesis*, causadas por el defecto en alguno de los pasos en la síntesis de hormonas tiroideas.

En las figuras 1 a 4 se exponen gráficamente los pasos susceptibles de alteraciones en el desarrollo embriológico del tiroides (fig. 1), la hormonogénesis tiroidea (fig. 2), la diferenciación celular hipofisaria con alteración de la línea celular tirotropa (fig. 3) y, por último, alteraciones en la disponibilidad intracelular y la acción de la hormona tiroidea en los tejidos periféricos (fig. 4). Las figuras incluyen información sobre la función de cada proteína, la nomenclatura actualizada del gen que las codifica y el fenotipo clínico diferenciado de hipotiroidismo a que conducen las alteraciones moleculares en estas proteínas, junto al tipo de herencia conocida para cada enfermedad. Definiciones más extensas, tanto de la clínica como de su diagnóstico y base molecular pueden encon-



Gen	Locus	Función proteína	Fenotipo clínico	Heren.	OMIM
FOXE1	9q22	Regulación transcripcional de genes implicados en migración del brote tiroideo y otros procesos embriológicos de línea media	Agenesia de tiroides, labio leporino y atresia de coanas	A.R.	602617
PAX8	2q13-14	Regulación transcripcional de genes implicados en la supervivencia y diferenciación de las células tiroideas en migración	Hipoplasia y/o ectopia del tiroides con HC profundo	A.D.	167415
NKX2.1	14q12-q21	Regulación transcripcional de genes implicados en la supervivencia y diferenciación de las células tiroideas en migración	Coreoatetosis, distres respiratorio neonatal e hipoplasia tiroidea y/o elevación de la TSH	A.D.	600635

Figura 1. *Proteínas implicadas en el desarrollo y diferenciación de la glándula tiroidea. Los factores responsables del "brote" inicial del primordio tiroideo desde el intestino primitivo anterior, de la expansión celular prenatal del rudimento tiroideo y de la formación de los folículos permanecen sin identificar. AD, autosómica dominante; AR, autosómica recesiva; Foxe1 y Nkx2.1 son las nomenclaturas actuales para los factores de trascripción TTF-1 y TTF-2 respectivamente; HC, hipotiroidismo congénito.*



Gen	Locus	Función proteína	Fenotipo clínico	Heren.	OMIM
TSH-R	14q31	Activación de vías metabólicas específicas de tiroides	Hipoplasia tiroidea e HC profundo Hipertirotropinemia eutiroidea	A.R. A.R., A.D.	275200
GNAS1	20q13	Transducción de señales desde GPCRs para estimular la adenilil ciclasa	Resistencia a TSH y/o *Osteodistrofia hereditaria de Allbright*	A.D.	103580
NIS	19p13	Transporte basal de iodo desde el torrente sanguíneo hacia dentro de la célula tiroidea	HC profundo o moderado Bocio eutiroideo	A.R.	601843 600044
TG	8q24	Matriz (pro-hormona) para la síntesis y almacenamiento de hormona tiroidea	Bocio e HC profundo o moderado Bocio eutiroideo	A.R. A.D.	188450
TPO	2p25	Nodación de residuos tirosil de la tiroglobulina (organificación) y acoplamiento de yodotirosinas para formar T3+T4	HC profundo debido a TIOD	A.R.	274500
PDS	7q31	Transporte de yodo desde el citoplasma al lumen folicular	"Síndrome de *Pendred*": sordera y bocio o hipotiroidismo moderado debido a PIOD	A.R.	274500
THOX2	15q21	Generación de H_2O_2 en el folículo tiroideo	HC permanente y profundo (TIOD) HC transitorio y moderado (PIOD)	A.R. A.D.	607200
–	–	Dehalogenación de MIT y DIT para reciclaje intratiroideo del yodo	Defecto de dehalogenación de yodotirosinas	A.R., A.D.	274800

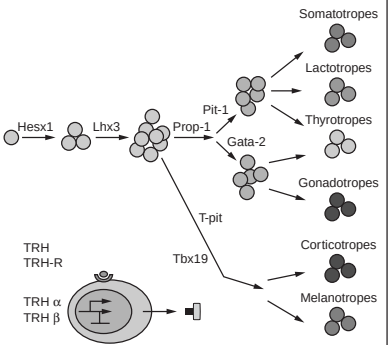
Figura 2. *Proteínas implicadas en la síntesis de hormona tiroidea. AD, autosómica dominante; AR, autosómica recesiva; GPCR: receptor acoplado a proteína G; MIT/DIT: Mono-/Di-yodotyrosina; SLC2A5, proteína basal transportadora de sodio y yodo (NIS); SLC26A4, proteína apical transportadora de yodo (pendrina). TIOD/POD, defecto de organificación del yodo total/parcial; TG, tiroglobulina; THOX, oxidasa tiroidea; TPO, tiroperoxidasa; TSHR, receptor de TSH; HC, hipotiroidismo congénito. Modificada de*[22] *con permiso de Society of Endocrinology.*

trarse a través del numero de referencia de cada enfermedad en la base de datos conocida como OMIM (Online Mendelian Inheritance in Man).

SUBTIPOS DE HIPOTIROIDISMO SIN BASE MOLECULAR CONOCIDA

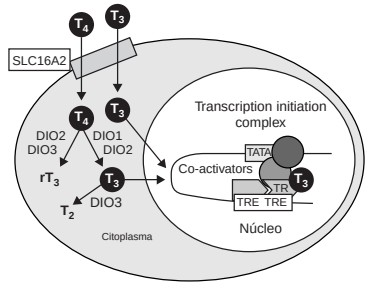
Existen distintas variedades de hipotiroidismo de las que, aún siendo bien definidas y reconocibles clínicamente, no conocemos los defectos genéticos que las producen, o bien han comenzado a identificarse muy recientemente.

Hipotiroidismo congénito transitorio "idiopático". El HC transitorio se ha considerado clásicamente una variedad de hipotiroidismo con base ambiental (falta de yodo), inmunológica (paso trasplacentario de anticuerpos antitiroideos maternos al feto) o iatrogénica (intoxicación de yodo con povidona yodada, utilizada como antiséptico en el periodo neonatal). Pero en la mayoría de las grandes series de hipotiroidismo en distintos países, en un porcentaje variable entre el 15-20 % de HC transitorio no se puede identificar ninguna de las causas conocidas de HC transitorio, etiquetándose de "idiopático". En un estudio recien-



Gen	Locus	Función proteína	Fenotipo clínico	Heren.	OMIM
HESX1	3q21	Regulación de transcripción génica implicada en la diferenciación de todas las líneas celulares hipofisiarias, nervios ópticos y estructurales cerebrales	Displasia septo-óptica: hipoplasia nervio óptico, CPHD, y agenesia estructuras cerebrales de línea media	A.R.	601802
LHX3	9q3.4	Regulación de la transcripción génica implicada en la diferenciación de las líneas celulares de hipófisis anterior, excepto corticoptropa y melanotropa	Deficiencia de TSH, GH, FSH y LH junto a una limitación para rotar la cabeza	A.R.	600577
PROP1	5q	Transcripción génica implicada en ontogénesis y diferenciación de las líneas celulares de hipófisis anterior, excepto corticoptropa y melanotropa	CPHD	A.R.	601538
POU1F1	3p11	Transcripción génica implicada en diferenciación de tirotropa, lactotropa y somatotropa	Deficiencia de TSH, GH y PRL	A.R., A.D.	173110
TRH	3q13	Activación del receptor de TRH	No definido	–	275120
TRH-R	8q23	Activación de la señal de transducción que lleva a la secreción de TSH en la célula tirotropa	Hipotiroidismo central aislado de expresión tardía y retraso de crecimiento	A.R.	188545
TSHA	6q21	Activación de GPCRs (dimerización con la cadena β)	Deficiencia de hormonas glicoproteicas	–	118830
TSHB	1p13	Activación del R-TSH (dimerización con la cadena α)	Deficiencia aislada y hereditaria de TSH	A.R.	118540

Figura 3. *Proteínas implicadas en el desarrollo y función de las células tirotropas de la hipófisis. La expresión ordenada en tiempo y espacio de una serie de factores de trascripción hipofisarios gobierna la diferenciación de las líneas celulares de la hipófisis. La secreción de TSH por parte de las células tirotopas requiere la estimulación del péptido hipotalámico TRH (thyrotropin releasing hormone) y la expresión adecuada de los genes del receptor de TRH (TRH-R), TSH-α (CGA) y TSH-β (TSHB). Pit-1 es el homólogo en el ratón del factor POU1F1. AD, autosómica dominante; AR, autosómica recesiva; CPHD, deficiencia hormonal hipofisaria combinada.*



Gen	Locus	Función proteína	Fenotipo clínico	Heren.	OMIM
THRA	17q11	Unión a T_3 en el núcleo celular y transcripción de genes diana de T_3	No identificado en humanos	No identificada	188450
THRB	3p23	Unión a T_3 en el núcleo celular y transcripción de genes diana de T_3	Resistencia a hormonas tiroideas	A.R., A.D.	190160
SLC16A2	Xq13	Transporte de hormonas tiroideas dentro de las células periféricas*	Hormonal: ? T_3, ? TSH, ?rT_3 y ? T_4 Hipotonía, cuadriplejía espástica, distonía, y retraso de desarrollo	Ligada al X	300095
DIO1	1p32	Desyodación de T_4 a T_3 en hígado y riñón	Hipertiroxinemia eutiroidea Mutaciones no identificadas	No identificada	147892
DIO2	14q24	Desyodación de T_4 a T_3 en hígado y riñón hipófisis, tiroides, músculo y cerebro	No descrito (se sospecha resistencia hipofisiaria a HT)	No identificada	601038
DIO3	14q32	Desyodación de T_4 a rT_3 y de T_3 a T_2 en placenta, cerebro y vasos sanguíneos	Hipotiroidismo profundo asociado a hemangiomas gigantes. Mutaciones no identificadas	No identificada	601413

Figura 4. *Proteínas implicadas en la disponibilidad intracelular y la acción de la hormona tiroidea en tejidos periféricos. AD, autosómica dominante; AR, autosómica recesiva; rT3, triyodotironina reversa; T2, 3,3'-diyodotinonina (rT3 y T2 son biológicamente inactivas); DIO, desyodasas de yodotironinas; TRE, elemento de respuesta a hormona tiroidea. SLC16A2, transportador de hormonas tiroideas (nomenclatura alternativa, MCT8, por monocarboxilate transporter 8). *El transportador SLC16A2 muestra un transporte preferente de T3 y no de T4 (comunicación personal del Prof. T. Visser, Universidad Erasmus de Rótterdam).*

te, nuestro laboratorio ha caracterizado mutaciones heterozigotas inactivantes de la proteína THOX2 (thyroid oxidase 2) en pacientes con HC transitorio con un defecto parcial de organificación del yodo (fig. 5)[4]. Este estudio demuestra el carácter genético de algunos casos de HC transitorio que antes se catalogaban de idiopáticos, a la vez que abre la posibilidad de identificar otros casos de dishormonogénesis tiroideas moderadas en pacientes con HC transitorios no filiados desde el punto de vista molecular.

Deficiencia de Dehalogenasa tiroidea. En los años 1950 la deficiencia de dehalogenacion de mono- y di-yodotirosinas (MIT y DIT), principales compuestos yodados derivados de la síntesis de hormonas tiroideas, era descrito como un error metabólico tiroideo[5]). Su base bioquímica era la falta de una actividad enzimática que desyodaba MIT y DIT para reciclar el yodo resultante para la hormonogénesis tiroidea. El fenotipo clínico se describió en una familia consanguínea que presentaba

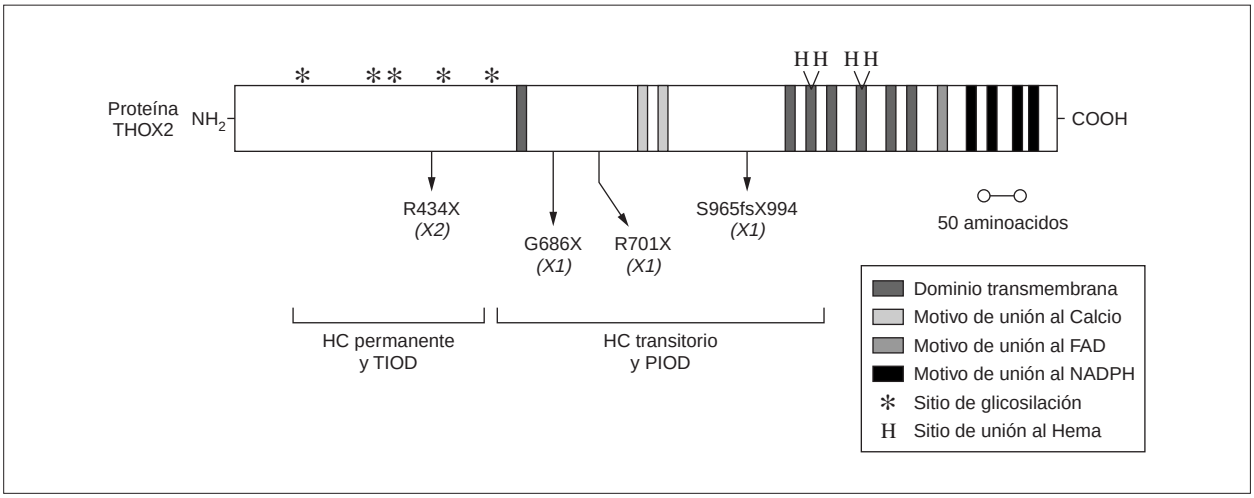


Figura 5. *Dominios funcionales y mutaciones de la proteína Oxidasa tiroidea 2 (THOX2) encontradas en pacientes con hipotiroidismo congénito permanente y transitorio. Las flechas indican el lugar donde las proteínas mutadas son truncadas prematuramente. TIOD/POD, defecto de organificación del yodo total/parcial; X2, mutación homocigota; X1, mutaciones heterocigotos. Reproducida con permiso de*[4].

cretinismo no endémico con bocio, que parecía sometido a transmisión hereditaria autosómica recesiva[6]. El diagnóstico se basaba en la presencia anormal de yodotirosinas en orina, base del hipotiroidismo por simple depleción del yodo contenido en estos compuestos que no se podían desyodar. La base molecular de estos defectos que conducen a hipotiroidismo y bocios familiares aún no se ha elucidado, pero se ha publicado un posible gen candidato, denominado *DEHAL1* que codifica una proteína nitroreductasa con capacidad de dehalogenar yodotirosinas[7].

Síndrome de Down. En pacientes con trisomía 21 existe una frecuente aunque moderada disminución de los niveles de T4 y elevación moderada de TSH detectables en el screening neonatal[8]. La fisiopatología de esta alteración es desconocida, aunque existen evidencias que apoyan la existencia de una alteración primaria de la glándula tiroides y descartan una sugerida falta de bioactividad de la TSH de estos pacientes[9].

Fenotipos sindrómicos de hipotiroidismo de reciente caracterización molecular

La búsqueda de la base molecular de ciertos defectos tiroideos ha sido la causa de la identificación y definición, en época reciente, de nuevos síndromes o constelaciones sintomáticas desconocidas con anterioridad, y que incluyen el fenotipo clínico o bioquímico de hipotiroidismo. Veamos algunos ejemplos:

Haploinsuficiencia del factor NKX2.1: Nkx2.1 (o TTF-1) es un factor de trascripción perteneciente a la familia *homeodomain* expresado en tiroides, pulmón y determinadas áreas de cerebro ventral durante el periodo embrionario. La búsqueda de mutaciones en NKX2.1 en niños con HC fue inicialmente infructuosa[10,11], pero la identificación de deleciones monoalélicas de una región cromosómica que incluía este gen, y posteriormente la identificación de mutaciones heterozigotas en determinados pacientes ha permitido la definición clínica de un nuevo síndrome con alteraciones neurológicas, tiroideas y pulmonares[12,13]. Las más prominentes son neurológicas, incluyendo una hipotonía muscular neonatal con evolución posterior de una coreoatetosis, derivada de la falta de expresión del gen en los ganglios basales cerebrales. Las alteraciones tiroideas y pulmonares son más discretas, a veces no detectadas, consistentes en una elevación moderada de la TSH en el periodo neonatal, y las pulmonares en un distrés respiratorio neonatal recuperable con asistencia ventilatoria.

Síndrome por defecto del transportador de hormona tiroidea SLC16A2: SLC16A2 es una proteína transportadora de membrana, aislada en 1998[14] pero solo recientemente caracterizada desde el punto de vista funcional como un transportador selectivo de hormona tiroidea[15]. Dos grupos de investigación han encontrado simultáneamente mutaciones en el gen que codifica este transportador, también denominado MCT8 (por mono-carboxilate transporter 8)[16,17]. El espectro clínico de los pacientes incluye una particular resistencia a hormonas tiroideas con elevación marcada de T3 y moderada de TSH en plasma, y con disminución intensa de T3 reversa y moderada de T4. Pero, de nuevo, lo más florido de la presentación clínica es una abigarrada serie de alteraciones neurológicas que incluye un retraso global de desarrollo, la presencia de hipotonía central, cuadriplejia espástica, movimientos distónicos, nistagmo rotatorio y alteraciones de la visión y auditivas.

El gen SLC16A2 esta situado en el cromosoma X, por lo que el síndrome es muy florido en varones, aunque el perfil hormonal descrito, mas leve, se ha encontrado también en mujeres afectas, sin la presencia de alteraciones neurológicas.

Casos similares fueron la descripción de un *síndrome recesivo por deficiencia del factor de trascripción LHX3* que asociaba la presencia de una deficiencia hipofisaria combinada (de TSH, GH, FSH y LH) con una peculiar incapacidad de los pacientes para realizar una rotación completa de la cabeza, debido a una malformación estructural en el cuello (fig. 3)[18].

Estos ejemplos conducen a la idea de que no todas las formas de hipotiroidismo en la actualidad están bien definidas y clasificadas en el terreno clínico. Se hace, por tanto, necesaria una especial atención profesional hacia la identificación de pacientes con hipotiroidismo con ciertas particularidades, tanto clínicas como bioquímicas, que puedan llevar a esclarecer la fisiopatología y las causas moleculares de todas las formas de hipotiroidismo.

Identificación de nuevos genes implicados en el HC

La identificación de genes específicos de tejido es esencial para investigar el trasfondo molecular de las enfermedades humanas. Con el objetivo de profundizar en la base molecular del hipotiroidismo congénito, hemos buscado la identificación de genes relevantes para la fisiología tiroidea, siguiendo para ello una estrategia basada en la técnica del Análisis en Serie de la Expresión Génica (SAGE)[19].

Someramente, primero construimos una librería SAGE partiendo de tejido tiroideo humano que contenía más de 4.000 pequeñas colas de secuencia (o tags) de 10 pares de bases, las cuales representan moléculas de ARN mensajero aun no identificadas[20]. Posteriormente, desarrollamos un método para seleccionar un grupo reducido e interesante de las colas que se expresaban de manera preferente en tiroides con respecto de otros tejidos[21]. Aplicando este método *in silico*, tres de estas colas fueron seleccionadas para proseguir su investigación en el laboratorio.

La primera de estas colas de secuencia corresponde al recientemente identificado gen *THOX2*, implicado en la producción de H_2O_2 en el folículo tiroideo, un paso esencial en la síntesis de hormonas tiroideas. Con esta información procedimos al screening de mutaciones en el gen *THOX2* en niños con hipotiroidismo congénito "idiopático". Se identificaron cuatro mutaciones inactivadoras que conducían al truncado prematuro de la proteína *THOX2*[4]. Un paciente con hipotiroidismo congénito permanente y profundo era portador de una mutación en ambos alelos del gen. Otros tres pacientes, en los que uno sólo de los alelos se encontraba mutado, presentaban un hipotiroidismo más moderado, asociado con defectos parciales de organificación del yodo (descargas parciales en el test del perclorato). El hipotiroidismo de estos tres niños tuvo una expresión clínica transitoria. Estos hallazgos muestran el papel crucial de la oxidasa tiroidea *THOX2* en la producción de H_2O_2 en el tiroides, pues la inactivación funcional de los dos alelos de este gen impide completamente la síntesis de hormona tiroidea. También constituyen la primera evidencia de que ciertas formas de hipotiroidismo congénito transitorio tienen una base genética.

Partiendo de la segunda cola SAGE hemos logrado la clonación del gen *DEHAL1*[7]. Este nuevo gen se expresa de manera intensa en tiroides y también en hígado, riñón y glándula mamaria. Su RNA mensajero tiene 7.2 Kb y esta sujeto a splicing alternativo. Las proteínas codificadas a partir de este gen pertenecen a la familia de las nitroreductasas, enzimas que usan flavin mononucleótido (FMN) como cofactor. Recientemente hemos demostrado que la función de esta proteína es la deshalogenación de yodotirosinas (mono-iodotirosina, MIT, y di-iodotirosina, DIT), los principales subproductos yodados generados durante la síntesis de hormona tiroidea. Esta actividad enzimática es crucial para el reciclaje de yodo dentro de la glándula tiroidea, que es reutilizado en la hormonogénesis. En consecuencia, *DEHAL1* es el mejor gen candidato para la deficiencia de dehalogenasa tiroidea, una enfermedad que causa hipotiroidismo congénito y bocio a través de la pérdida excesiva de yodo, en forma de MIT y DIT, en orina.

La tercera cola SAGE corresponde a un nuevo gen que se expresa en tiroides y en las células endocrinas del estómago y el pulmón. Este gen, denominado *NM41*, esta localizado en el brazo largo del cromosoma 16 y codifica un RNA mensajero de 1.4 kilobases. La correspondiente proteína tiene homologías con las llamadas proteínas *cystine-knot*, moléculas secretables fuera de las células que se sabe juegan un papel importante en morfogénesis. Actualmente investigamos las características funcionales de esta nueva proteína tiroidea en el laboratorio. *NM41* puede tener una función durante la organogénesis tiroidea, y representa un posible gen candidato para el estudio de los trastornos disgenéticos de la glándula tiroidea.

Bibliografía

1. Moreno JC, de Vijlder JJM, Vulsma T, Ris-Stalpers C. Genetic basis of hypothyroidism: recent advances, gaps and strategies for future research. Trends Endocrinol Metab 2003;14:318-26.
2. Kimura S, Ward JM, Minoo P. Thyroid-specific enhancer-binding protein/thyroid transcription factor 1 is not required for the initial specification of the thyroid and lung primordia. Biochimie 1999;81:321-7.
3. Perry R, Heinrichs C, Bourdoux P, Khoury K, Szots F, Dussault JH, Vassart G, Van Vliet G. Discordance of monozygotic twins for thyroid dysgenesis: implications for screening and for molecular pathophysiology. J Clin Endocrinol Metab 2002;87: 4072-7.

4. Moreno JC, Bikker H, Kempers MJ, van Trotsenburg AS, Baas F, de Vijlder JJ, Vulsma T, Ris-Stalpers C. Inactivating mutations in the gene for thyroid oxidase 2 (THOX2) and congenital hypothyroidism. N Engl J Med 2002;347,95-102.

5. Hutchinson JH, McGirr EM. Hypothyroidism as an inborn error of metabolism. J Clin Endocrinol Metab 1954;14:869-86.

6. Hutchinson JH, McGirr EM. Sporadic non-endemic goitrous cretinism. Hereditary transmission. Lancet 1956;1:1035-7.

7. Moreno JC, Keijser R, Gilhuijs-Pederson L, Gestel D, de Vijlder JJM, Ris-Stalpers C. Cloning and characterization of the human thyroid dehalogenase. Horm Res 2003;60(Suppl 2):2.

8. van Trotsenburg AS, Vulsma T, van Santen HM, Cheung W, de Vijlder JJM. Lower neonatal screening thyroxine concentrations in Down Syndrome newborns. J Clin Endocrinol Metab 2003;88:1512-5.

9. Konings CH, van Trotsenburg AS, Ris-Stalpers C, Vulsma T, Wiedijk BM, de Vijlder JJ. Plasma thyrotropin bioactivity in Down's syndrome children with subclinical hypothyroidism. Eur J Endocrinol 2001;144:1-4.

10. Lapi P, Macchia P, Chiovato L et al. Mutations in the gene encoding thyroid transcription factor-1 (TTF-1) are not a frequent cause of congenital hypothyroidism (CH) with thyroid dysgenesis. Thyroid 1997;7:383-7.

11. Perna M, Civitareale D, De Filipis V, Sacco M, Cisternino C, Tassi V. Absence of mutations in the gene encoding thyroid transcription factor-1 (TTF-1) in patients with thyroid dysgenesis. Thyroid 1997;7:377-81.

12. Krude H, Schutz B, Biebermann H, von Moers A, Schnabel D, Neitzel H, Tonnies H, Weise D, Lafferty A, Schwarz S, DeFelice M, von Deimling A, van Landeghem F, DiLauro R, Gruters A. Choreoathetosis, hypothyroidism and pulmonary alterations due to human NKX2-1 haploinsufficiency. J Clin Invest 2002; 109:475-80.

13. Pohlenz J, Dumitrescu A, Zundel D, Martine U, Schonberger W, Koo E, Weiss RE, Cohen RN, Kimura S, Refetoff S. Partial deficiency of Thyroid transcription factor 1 produces predominantly neurological defects in humans and mice. J Clin Invest 2002;109:469-73.

14. Debrand E, Heard E, Avner P. Cloning and localization of the murine Xpct gene: evidence for complex rearrangements during the evolution of the region around the Xist gene. Genomics 1998;48:296-303.

15. Friesema ECH, Ganguly S, Abdalla A, Manning Fox JE, Halestrap A P, Visser TJ. Identification of monocarboxylate transporter 8 as a specific thyroid hormone transporter. J Biol Chem 2003;278:40128-35.

16. Dumitrescu AM, Liao XH, Best TB, Brockmann K, Refetoff S. A novel syndrome combining thyroid and neurological abnormalities is associated with mutations in a monocarboxylate transporter gene. Am J Hum Genet 2004:74:168-75.

17. Friesema E, Grueters A, Halestrap A, Reeser M, Visser T. Mutations in a thyroid hormone transporter in patients with severe psychomotor retardation and high serum T3 levels. (Abstract) Thyroid 2003;13:672.

18. Netchine I, Sobrier ML, Krude H, Schnabel D, Maghnie M, Marcos E, Duriez B, Cacheux V, Moers A, Goossens M, Gruters A, Amselem S. Mutations in the LHX3 result in a new syndrome revealed by combined pituitary hormone deficiency. Nat Genet 2000;25:182-6.

19. Moreno JC. Identification of novel genes involved in congenital hypothyroidism using serial analysis of gene expression. Horm Res 2003;60(Suppl 3):96-102.

20. Pauws E, Moreno JC, Tijssen M, Baas F, de Vijlder JJM, Ris-Stalpers C. Serial analysis of gene expression as a tool to assess the human thyroid expression profile and to identify novel thyroidal genes. J Clin Endocrinol Metab 2000;85:1923-7.

21. Moreno JC, Pauws E, van Kampen AH, Jedlickova M, de Vijlder JJ, Ris-Stalpers C. Cloning of tissue-specific genes using serial analysis of gene expression and a novel computational substraction approach. Genomics 2001;75:70-6.

22. van de Graaf SA, Ris-Stalpers C, Pauws E, Mendive FM, Targovnik HM, de Vijlder JJ. Up to date with human thyroglobulin. J Endocrinol 2001;170:307-21.

Trastornos endocrinológicos del recién nacido pretérmino

M. Clemente[a], P. Ruíz-Cuevas[a], J. Almar[b], N. Potau[c], S. Salcedo[b] y A. Carrascosa[a]

[a]Servicio de Endocrinología Pediátrica. [b]Servicio de Neonatología. [c]Laboratorio Hormonal. Hospital Materno-infantil Vall d'Hebron. Universidad Autónoma de Barcelona. Barcelona.

El aumento importante en los últimos años de la supervivencia de los recién nacidos pretérmino (RNPT) y la mejoría de sus expectativas de vida ha motivado el interés por el estudio de la función endocrina en esta población y ha llevado a investigar las posibles implicaciones de la prematuridad en la adaptación a la vida extrauterina de un sistema endocrino todavía no completamente maduro.

Los problemas endocrinológicos que pueden derivarse del parto prematuro son: trastornos de la función tiroidea, trastornos de la función suprarrenal y trastornos del metabolismo glucídico. En este trabajo nos centraremos en el estudio de la función hipotálamo-hipofisario-tiroidea.

FUNCIÓN HIPOTÁLAMO-HIPOFISARIO-TIROIDEA EN EL RNPT

Los posibles trastornos de la función tiroidea en el RNPT son: hipotiroxinemia transitoria, hipotiroidismo congénito transitorio, hipotiroidismo congénito primario e hipotálamo-hipofisario. La frecuencia del hipotiroidismo congénito primario e hipotálamo-hipofisario en los RNPT es la misma que en los recién nacidos a término (RNAT)[1]. Sin embargo el hipotiroidismo primario transitorio es más frecuente en los RNPT dada su mayor susceptibilidad tanto al exceso como al defecto de yodo. La hipotrioxinemia transitoria es un trastorno descrito en RNPT.

Problemas metodológicos que plantea el estudio de la función hipotálamo-hipofisaria en RNPT

El estudio de la función hipotálamo-hipofisario-tiroidea plantea una serie de problemas metodológicos en esta población:

1. Dificultad de obtener un grupo control de RNPT, especialmente en los RNPT más inmaduros. La mayoría de los RNPT de menos de treinta semanas de gestación presentan algún tipo de patología, por lo que es difícil disponer de un grupo significativo de RNPT sanos como grupo control.

Para hablar de hipofunción endocrina primero es necesario definir los valores de normalidad y posteriormente establecer el punto de corte por debajo del cual se va a hablar de hipofunción. Consideramos los valores de T4 libre en plasma como el mejor indicador aislado de la función tiroidea en esa población ya que los valores de T3 y T4 pueden verse modificados por la hipoproteinemia que frecuentemente presentan estos pacientes. Hablaremos de normotiroxinemia o hipotiroxinemia en función de los valores de T4 libre.

2. La volemia de estos pacientes es baja y son necesarias múltiples extracciones sanguíneas para su correcto manejo, por lo que la extracción de un mayor volumen puede resultar perjudicial para el recién nacido, lo cual limita el número de determinaciones hormonales.

3. El sistema endocrino madura progresivamente postnatalmente y puede verse modificado por múltiples factores (procesos patológicos y agentes terapéuticos). Los valores hormonales deben evaluarse longitudinalmente, debiendo comparar los valores plasmáticos de RNPT de similar edad postnatal.

4. Múltiples factores están implicados en el pronóstico de la patología neonatal y a largo plazo de estos niños. Por lo que resulta difícil valorar el papel individual jugado por un solo factor como la hipotiroxinemia.

Estudios previos de la función hipotálamo-hipofisario-tiroidea en RNPT

Los primeros estudios sobre la función hipotálamo-hipofisario-tiroidea en el RNPT provienen de datos obtenidos de los programas de despistaje del hipotitroidismo congénito[2]. Se evidenció que los valores de T4 total de los RNPT eran inferiores a los de los RNAT. Posteriormente diferentes estudios longitudinales[3-6] constataron que los RNPT presentaban valores de hormonas tiroideas inferiores a los de los RNAT durante un periodo de tiempo variable tras el nacimiento, con recuperación espontánea posterior. Es lo que se define como hipotiroxinemia transitoria del RNPT.

La incidencia de la hipotiroxinemia varía en los diferentes trabajos de la literatura dependiendo del punto de corte utilizado para definir la hipotiroxinemia, de la edad gestacional y de la edad postnatal en que se valora la función tiroidea. Todos los estudios observan una mayor incidencia de la hipotiroxinemia conforme menor es la edad gestacional[4,5,7-9]. Hasta la fecha sólo han sido publicados dos estudios longitudinales que valoren T4 libre y TSH en un número significativo de RNPT de menos de treinta semanas de edad gestacional: Biswas et al[10] estudian 128 RNPT hasta los 14 días de vida y Van Wassenaer et al[11] estudian 100 RNPT hasta los 56 días.

Varios estudios correlacionan la hipotiroxinemia neonatal con una mayor morbimortalidad y con una mayor disfunción psicomotriz a largo plazo[12-14]. Se trata de estudios observacionales que por lo tanto no pueden establecer si se trata de una simple asociación o si existe una relación causal entre hipotiroxinemia y el mal pronóstico neurológico de estos recién nacidos. Estos datos han motivado la controversia sobre si la hipotiroxinemia es una situación "fisiológica" de adaptación a la vida extrauterina, como se pensó inicialmente, o si por el contrario representa una situación de verdadero hipotiroidismo que podría ser perjudicial para el RNPT y que por lo tanto sería subsidiaria de tratamiento sustitutivo.

Estudio de la función hipotálamo-hipofisario-tiroidea en el Hospital Vall D'Hebron

Para estudiar la función hipotálamo-hipofisario-tiroidea en nuestra población de RNPT inicialmente valoramos dicha función en los RNPT más maduros (30-35 semanas de gestación) y posteriormente se estudiaron los RNPT de menos de treinta semanas de edad gestacional. En cada grupo de edad gestacional se estudiaron por separado los RNPT sanos y patológicos.

Se determinaron los valores de TSH, T4 libre, T4, T3 y rT3 durante el primer año de vida. Los tiempos de análisis hormonal fueron: 1 hora, 24 horas, 1 semana, 3 semanas, 2 meses, 4 meses, 6 meses y 12 meses. También se determinaron los valores hormonales en el cordón y en la madre en el momento del parto.

Se definió la hipotiroxinemia como los valores de T4 libre inferiores a –2 desviaciones estándar de la media del grupo control en cada tiempo evaluado. Se consideraron normotiroxinémicos aquellos RNPT con valores de T4 libre superiores o iguales a menos dos desviaciones estándar de la media del grupo control.

RNPT sanos de 30-35 semanas de gestación

Se determinaron los valores de hormonas tiroideas en 75 RNPT sanos de 30-35 semanas de gestación durante el primer año de vida[15-17]. En la tabla 1 se muestran estos datos.

No se observaron diferencias significativas en los valores de T4 libre y TSH entre los RNAT (datos propios y de la literatura) y los RNPT a partir de las 24 horas de vida.

RNPT patológicos de 30-35 semanas de gestación

Se estudió longitudinalmente la función tiroidea en 78 RNPT patológicos de 30-35 semanas de gestación[16,18]. El grupo control lo constituyeron los 75 RNPT sanos de la misma edad gestacional. Se observó que los RNPT de 30-35 semanas de gestación cuando presentaban patología, podían presentar hipotiroxinemia en el transcurso de los primeros dos meses de vida. La hipotiroxinemia se asoció a valores de TSH normales o bajos (excepto en 4 pacientes) y a valores de rT3 inferiores a la media del grupo control. En dos de los cuatro pacientes en que se detectaron valores de TSH elevados se demostró sobrecarga yodada previa. La incidencia de la hipotiroxinemia fue superior en los RNPT de menor edad gestacional y en aquellos con patología más grave.

Estudio de la función hipotálamo-hipofisario-tiroidea en RNPT de menos de 30 semanas de gestación

Estudiamos la función tiroidea en un grupo de 80 RNPT de 29 a 27 semanas de gestación, y en otro grupo menor de 37 RNPT de menos de 27 semanas de gestación[19,20].

Del total de 117 RNPT sólo 5 (4 de 29 semanas de gestación y 1 de 28 semanas) cumplieron criterios para considerarlos sanos. Se trata de un número pequeño para constituir un grupo control por lo que utilizamos como grupo control de referencia con el que comparar los valores de función tiroidea el grupo de RNPT sanos de 30-35 semanas de gestación.

RNPT 27-29 semanas de gestación. En la tabla 2 se presentan los valores de hormonas tiroideas de los RNPT de 27 a 29 semanas de gestación. Todos los RNPT presentaron un pico inicial de TSH a la hora de vida y posteriormente un pico de T4 libre a las 24 horas. En los RNPT patológicos se observan valores mínimos de T4 libre a la semana de vida con recuperación posterior, este valle en los valores de T4 libre a la semana de vida también es observado por otros autores[·]. Por tanto los RNPT de 27-29 semanas son capaces de realizar el pico inicial de TSH y T4 libre pero posteriormente son incapaces de mantener la función tiroidea.

Los 5 RNPT sanos presentaron valores de T4 libre y TSH similares a los de los RNPT sanos de 30-35 semanas ($p < 0,05$). Sin embargo los RNPT patológicos presentaron valores de T4 libre significativamente inferiores a los del grupo control durante los primeros dos meses de vida (fig. 1). Los valores de TSH fueron significativamente inferiores a los del grupo control durante la primera semana de vida.

Entre las 3 semanas y los 2 meses de vida se observa en algunos RNPT un segundo aumento en los valores de TSH.

Observamos una amplia distribución en los valores de T4 libre entre los RNPT de similar edad gestacional y postnatal (fig. 2). En cada tiempo evaluado observamos RNPT con valores de T4 libre inferiores a –2 desviaciones estándar de la media del grupo control (hipotiroxi-

TABLA 1. **Valores de hormonas tiroideas en RNPT sanos de 30-35 semanas de edad gestacional**

	TSH(mUI/L)	T4L(ng/dl)	T4 (µg/dl)	T3 (ng/ml)	rT3 (ng/dl)
Cordón					
Media ± DS	6,63 ± 3,76	1,08 ± 0,29	9,92 ± 3,1	0,79 ± 0,62	316,3 ± 99,39
Rango	(1,5-16,5)	(0,54-1,9)	(4,1-16,7)	(0,35-2,61)	(173,4-627,8)
n	34	35	37	37	36
1 hora					
Media ± DS	40,49 ± 19,93	1,41 ± 0,46	11,33 ± 3,3	1,37 ± 0,67	219,7 ± 83,2
Rango	(4,8-74,6)	(0,59-2,5)	(6,1-20,9)	(0,44-3,9)	(76,1-362,8)
n	43	41	44	41	24
24 horas					
Media ± DS	12,38 ± 6,13	1,88 ± 0,46	15,04 ± 3,86	1,59 ± 0,51	236,5 ± 62,59
Rango	(3,09-30,1)	(1,3-3)	(9,52-24)	(0,86-3,2)	(93,8-359,2)
n	66	60	65	55	50
1 semana					
Media ± DS	4,56 ± 2,41	1,39 ± 0,31	12,62 ± 3,28	1,42 ± 0,4	127,77 ± 46,18
Rango	(0,87-10,2)	(0,9-2,2)	(7,1-22,3)	(0,76-2,5)	(60,9-271,4)
n	64	64	66	63	48
3 semanas					
Media ± DS	3,39 ± 1,73	1,27 ± 0,26	10,42 ± 2,16	1,52 ± 0,38	81,14 ± 31,62
Rango	(0,95-7,92)	(0,91-1,8)	(7-16,2)	(1-2,8)	(38-193,6)
n	59	59	59	60	50
2 meses					
Media ± DS	3,47 ± 1,44	1,41 ± 0,23	11,01 ± 2,21	1,78 ± 0,38	62,41 ± 18,07
Rango	(0,94-6,28)	(1-2)	(7,92-18,6)	(0,91-2,4)	(32,9-106,8)
n	52	52	51	51	40
4 meses					
Media ± DS	3,35 ± 1,36	1,39 ± 0,28	11,27 ± 2,47	1,94 ± 0,48	43,11 ± 11,56
Rango	(0,97-6,18)	(0,99-2,1)	(7,72-17,8)	(1,11-3,2)	(24,2-65,1)
n	37	37	38	38	29
6 meses					
Media ± DS	3,44 ± 2,41	1,55 ± 0,4	12,02 ± 2,12	1,96 ± 0,47	42,08 ± 17,31
Rango	(0,34-10,6)	(0,9-2,8)	(8,5-16,9)	(1,1-3,1)	(25,4-101,6)
n	27	27	27	27	27
9 meses					
Media ± DS	3,06 ± 0,99	1,53 ± 0,27	11,45 ± 1,97	1,92 ± 0,23	34,32 ± 12,42
Rango	(1,72-5,29)	(1,1-2)	(8-15,4)	(1,5-2,2)	(22,63-55,5)
n	9	9	9	9	9
12 meses					
Media ± DS	3,0 ± 1,95	1,36 ± 0,29	9,84 ± 2,24	1,88 ± 0,35	27,35 ± 7,06
Rango	(0,67-11,2)	(0,86-2,3)	(5,9-16,3)	(1,3-2,7)	(13,39-42,3)
n	28	28	28	28	28

némicos), pero también encontramos RNPT con valores de T4 libre superiores, incluso superiores a la media. La distribución de los valores de T4 libre entre los RNPT de 27, 28 y 29 semanas fue similar. Por lo tanto la biodisponibilidad periférica de hormonas tiroideas es diferente en RNPT de la misma edad gestacional y postnatal. El porcentaje de RNPT hipotiroxinémicos varía en cada tiempo evaluado, sólo partir de los 4 meses de vida todos los RNPT presentaron valores de T4 libre por encima de –2 desviaciones estándar de la media del grupo control.

Los RNPT hipotiroxinémicos presentaron valores de TSH normales o bajos, solo dos RNPT hipotiroxinémicos presentaron valores de TSH elevados (superiores a + 2 DS de la media del grupo control), en ambos se demostró sobrecarga yodada previa.

Se realizó un seguimiento longitudinal de los RNPT normotiroxinémicos a las 24 horas, 1 semana y tres semanas de vida. Se observó que algunos de estos RNPT posteriormente presentaban valores de T4 libre inferiores a –2 desviaciones estándar. El 9,3% de los RNPT normotiroxinémicos a las 24 horas presentaban hipotiroxinemia a la semana de vida; el 4,3% de los normotiroxinémicos a la semana presentaban hipotiroxinemia a las tres semanas y el 9,8% de los normotiroxinémicos a las tres semanas presentaban hipotiroxinemia a los dos meses. Por tanto, valores de T4 libre normales durante las primeras tres semanas de vida no necesariamente implican normotiroxinemia posterior.

El estudio de que procesos patológicos y/o agentes terapéuticos podrían estar implicados en esta diferente biodisponibilidad periférica de hormonas tiroideas resulta

TABLA 2. **Valores de hormonas tiroideas en los RNPT patológicos de 27-29 semanas de gestación**

Tiempo	Parámetro	TSH (mUI/L)	T4L (ng/dl)	T4 (µg/dl)	T3 (ng/ml)	rT3 (ng/dl)
Cordón	Media	7,51	1,03	7,5	0,47	298,89
	DS	3,99	0,29	1,64	0,12	46,16
	Rango	18,2-0,93	1,6-0,67	10,7-4,5	0,77-0,35	347.66-237
	n	17	16	17	17	4
1 hora	Media	16	1,11	7,72	0,66	206,3
	DS	16,16	0,37	2,51	0,31	
	Rango	71,1-0,28	1,83-0,28	12,5-2,86	1,6-0,35	
	n	32	28	33	33	1
24 horas	Media	6,11	1,08	7,98	0,61	198,48
	DS	8,99	0,39	3,13	0,29	72,55
	Rango	63,2-0,32	2,2-0,34	18,4-2,09	2,1-0,39	361,1-40
	n	59	57	56	58	27
1 semana	Media	3,62	0,96	6,50	0,65	98,59
	DS	2,83	0,32	2,67	0,26	35,44
	Rango	12,7-0,31	1,73-0,21	12,7-1,33	1,4-0,29	194-42,31
	n	59	58	59	60	33
3 semanas	Media	5,35	1,16	8,45	0.99	82,84
	DS	4,23	0,29	1,95	0,32	38,86
	Rango	19,6-0,1	1,9-0,32	12,3-4,7	1,9-039	234,8-41,7
	n	60	59	60	60	24
2 meses	Media	5,67	1,23	9,33	1,24	83,44
	DS	7,1	27	2,46	0,34	44,22
	Rango	44,5-0,76	1,75-0,59	16,5-4,3	2-0,35	258,6-33,2
	n	56	55	55	56	30
4 meses	Media	3,85	1,49	10,2	1,75	56,04
	DS	1,59	0,28	2,89	0,47	13,56
	Rango	7,49-1,28	2-1,02	15,6-6,16	2,8-0,97	75,79-33,8
	n	27	27	26	27	11
6 meses	Media	2,71	1,56	11,31	1,86	41,89
	DS	1,5	0,33	3,3	0,31	11,99
	Rango	4,92-0,67	2,3-1,2	17,4-7,7	2,3-1,4	66,5-31
	n	8	8	8	8	7
12 meses	Media	2,65	1,45	9,67	1,82	28,9
	DS	0,98	0,15	1,9	0,12	7,66
	Rango	3,68-1,15	1,6-1,2	12,8-7,4	2-1,7	37,1-15,81
	n	6	6	6	6	6

difícil metodológicamente al estar todos ellos interrelacionados. Observamos que aquellos pacientes en tratamiento con dopamina y con persistencia del conducto arterioso (independientemente del tratamiento con dopamina) presentaron valores de T4 libre más bajos que los recién nacidos que no los presentan.

RNPT de 24-26 semanas de gestación. En la tabla 3 se presentan los valores de hormonas tiroideas de los 39 RNPT de 24 a 26 semanas de gestación. Se observa un aumento de TSH a la hora de vida que conlleva un aumento a las 24 horas de los valores de T4 libre, T3 y T4. Al igual que ocurría en el grupo de 27-29 semanas, se observa una disminución de los valores de T4 libre a la semana de vida, que es de mayor magnitud que la observada en los RNPT más maduros.

El tamaño de la muestra fue inferior y ello dificulta la obtención de resultados significativos. No obstante es importante destacar que incluso dentro de los grandes inmaduros existen RNPT que son capaces de mantener valores de T4 libre superiores a menos dos desviaciones estándar de la media del grupo control (fig. 3).

En cada tiempo evaluado el porcentaje de RNPT hipotiroxinémicos fue superior que en los RNPT de 27-29 semanas. A partir de los 2 meses de vida tampoco se detectó ningún RNPT hipotiroxinémico.

Comparación de la función tiroidea en función de la edad gestacional. Al comparar los valores de T4 libre entre los RNPT de diferentes edades gestacionales, en cada uno de los tiempos evaluados observamos que:

– No existían diferencias significativas entre los RNPT de 27, 28 y 29 semanas de gestación.

– No existían diferencias significativas entre los RNPT de 24, 25 y 26 semanas de gestación.

– Durante las primeras tres semanas de vida los valores de T4 libre fueron significativamente inferiores en los

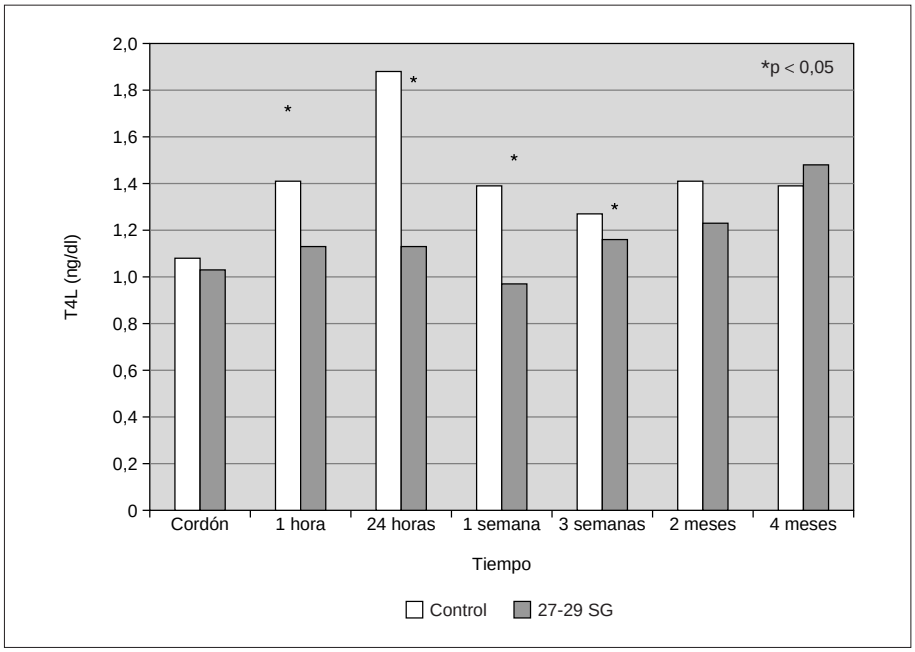


Figura 1. *Evolución de la media de los valores de T4 libre en el grupo de RNPT sanos de 30-35 semanas de gestación (control) y en el grupo de RNPT patológicos de 27-29 semanas de gestación.*

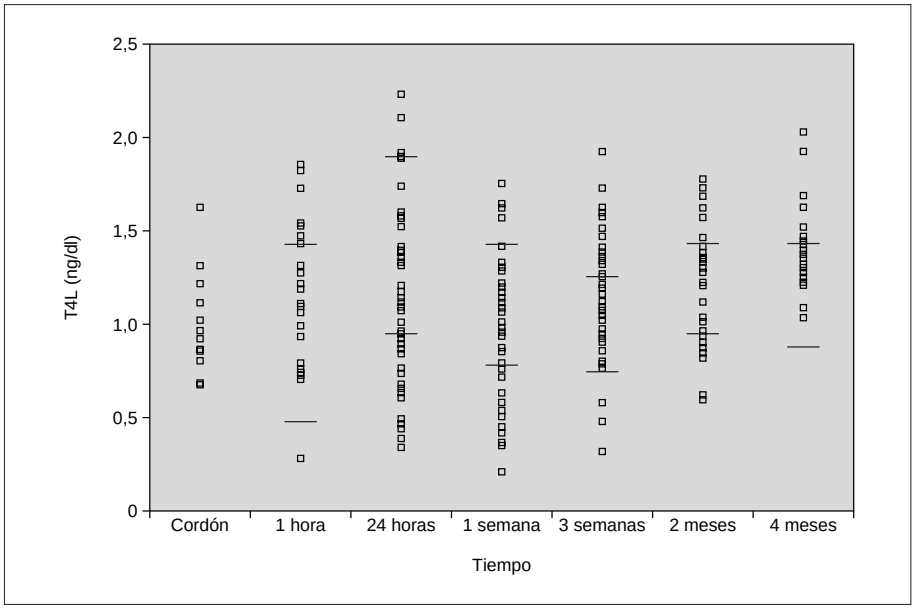


Figura 2. *Distribución de los valores de T4 libre en los RNPT de 27-29 semanas de gestación durante los primeros cuatro meses de vida. La líneas negras horizontales representan los valores de T4 libre correspondientes a –2 DS y a la media del grupo de RNPT sanos de 30-35 semanas en cada tiempo.*

RNPT de 24-26 semanas de gestación comparados con los RNPT de 27-29 semanas de gestación ($p < 0.05$).

Conclusiones

– Los RNPT sanos de 30-35 semanas de gestación presentan valores de T4 libre y TSH similares a los de los recién nacidos a término sanos.

– Los RNPT patológicos de 30-35 semanas de gestación pueden presentar hipotiroxinemia en el transcurso de los primeros dos meses de vida.

– La adaptación a la vida extrauterina es un estímulo potente para el eje hipotálamo-hipofisario-tiroideo incluso en los RNPT de 24-29 semanas de gestación. Estos RNPT son capaces de responder al aumento de los requerimientos de hormonas tiroideas que supone la vida extrauterina mediante el pico de secreción de TSH a la hora de vida y el posterior aumento de T3 y T4 a las 24 horas de vida.

– Los valores de hormonas tiroideas en los RNPT de 24-29 semanas de gestación durante los primeros dos meses de vida son significativamente inferiores a los de los RNPT sanos de 30-35 semanas de gestación.

– La función hipotálamo-hipofisario-tiroidea de los RNPT sanos de 28-29 semanas de gestación no es dife-

TABLA 3. **Valores de hormonas tiroideas en RNPT de 24-26 semanas de gestación**

Tiempo	Parámetro	TSH (mUI/L)	T4L (ng/dl)	T4 (µg/dl)	T3 (ng/ml)	rT3 (ng/dl)
Cordón	Media	6,89	0,89	9,12	0,66	
	DS	3,75	0,19	3,21	0,37	
	Rango	1,89-12	0,74-1,2	5,3-12,6	0,35-1,3	
	n	5	5	5	5	0
1 hora	Media	12,28	1,02	7,85	0,98	
	DS	11,46	0,38	2,93	0,62	
	Rango	1,35-42,5	0,6-2	2,71-12,7	0,36-2,3	
	n	15	14	15	14	0
24 horas	Media	2,58	0,84	6	0,7	161,1
	DS	2,33	0,39	3,46	0,63	54,96
	Rango	0,44-8,44	0,19-2,1	1,56-15,8	0,35-3,44	77,5-243,7
	n	26	26	25	25	16
1 semana	Media	2,80	0,58	3,92	0,55	75,66
	DS	1,72	0,32	2,03	0,21	51,66
	Rango	0,12-6,64	0,1-1,4	0,54-8,1	0,23-1,1	16,59-174,3
	n	24	25	24	24	10
3 semanas	Media	5,54	0,94	6,79	0,87	67,1
	DS	4,71	0,39	2,96	0,42	31,06
	Rango	1,12-18,5	0,15-1,9	0,54-14,4	0,43-1,8	19,91-119,5
	n	19	18	19	19	9
2 meses	Media	3,99	1,04	9,03	1,21	95,04
	DS	2,05	0,32	2,85	0,24	52,43
	Rango	1,43-7,74	0,5-1,7	4,7-13,6	0,93-1,8	48,7-171
	n	15	14	15	15	7
4 meses	Media	3,51	1,32	10,05	1,54	113,1
	DS	2,05	0,27	2,37	0,54	
	Rango	1,52-7,16	0,96-1,7	6,68-14,3	0,55-2,2	113,1
	n	7	7	7	7	1
6 meses	Media	2,5	2	12,4	2,4	43,55
	DS	1,46	0,71	3,68	0,99	16,62
	Rango	3,53-1,47	2,5-1,5	9,8-15	3,1-1,7	55,3-31,8
	n	2	2	2	2	2
12 meses	Media	2,61	1,43	11,37	1,9	34,05
	DS	2,02	0,31	1,55	0,5	6,72
	Rango	4,9-1,1	1,7-1,1	12,5-9,6	2,4-1,4	38,8-29,3
	n	3	3	3	3	2

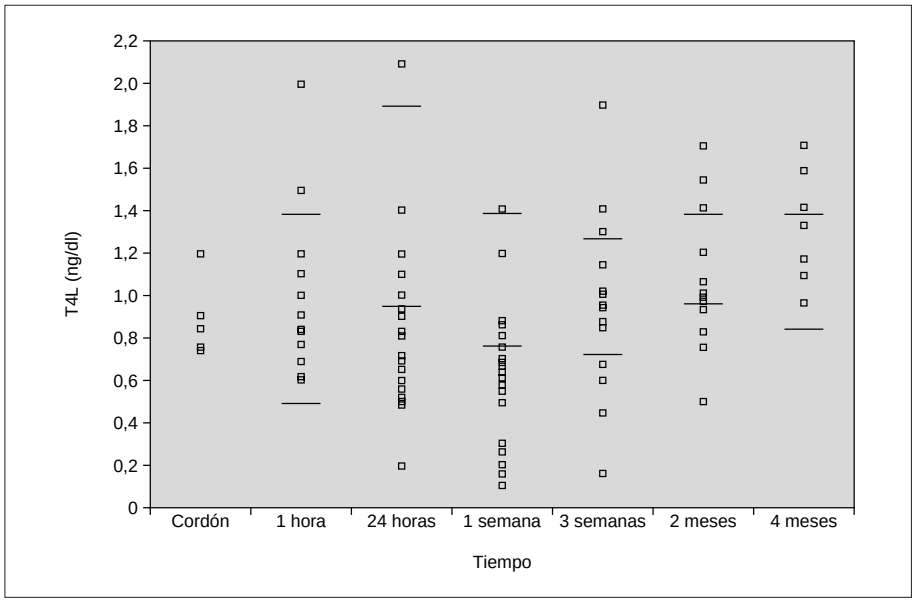


Figura 3. *Distribución de los valores de T4 libre en los RNPT de 24-26 semanas de gestación durante los primeros cuatro meses de vida. La líneas negras horizontales representan los valores de T4 libre correspondientes a –2 DS y a la media del grupo de RNPT sanos de 30-35 semanas en cada tiempo.*

rente de la función hipotálamo-hipofisario-tirodea de las RNPT sanos de 30-35 semanas de gestación.

– No todos los RNPT de 24-29 semanas de gestación presentan hipotiroxinemia.

– La incidencia de la hipotiroxinemia en los RNPT de 24-29 semanas de edad gestacional aumenta conforme menor es la edad gestacional.

– La normotiroxinemia a las 24 horas, 1 semana y 3 semanas de vida postnatal no implica necesariamente normotiroxinemia en edades posteriores.

– Es necesario valorar individualmente la función tiroidea de cada RNPT durante los primeros dos meses de vida, recomendándose un control semanal de los valores de T4 libre y TSH a partir de las 24 horas de vida.

– El programa de detección precoz del hipotiroidismo congénito realizado en los recién nacidos a término no es aplicable a esta población de RNPT, ya que podrían pasar desapercibidos casos positivos.

– No todos estos RNPT se encuentran en situación de hipotiroxinemia por lo que en caso de realizarse algún tratamiento sustitutivo con hormonas tiroideas, solo los RNPT hipotiroxinémicos serían subsidiarios.

Tratamiento de la hipotiroxinemia de la prematuridad

Es motivo de controversia la necesidad de realizar un tratamiento sustitutivo a los RNPT con hipotiroxinemia. El estudio de Briet et al[21] evidencia posibles efectos beneficiosos en los RNPT de 25-26 semanas de gestación (sin significación estadística). Sólo un trabajo de la literatura trata exclusivamente a los recién nacidos hipotiroxinémicos[22] pero se trata de un estudio pequeño (n = 22), en el que sólo se dispone de seguimiento neurológico del 38% de los recién nacidos. Nuestro trabajo demuestra una amplia distribución de los valores de T4 libre en los RNPT de menos de 30 semanas de edad gestacional, por lo que en caso de recomendar tratamiento sustitutivo consideramos que sólo serían subsidiarios aquellos RNPT con hipotiroxinemia.

Bibliografía

1. Fisher DA. Thyroid function in premature infants. Clin Perinatol 1998;25:999-1014.

2. Uhrmann S, Marks KH, Maisels MJ, Friedman Z, Murray F, Kulin HE, Kaplan M, Utiger RD. Thyroid function in the preterm infant. A longitudinal assessment. J Pediatr 1978;92:968-73.

3. Uhrmann S, Marks KH, Maisels MJ, Kulin HE, Kaplan M, Utiger RD. Frequency of transient hypothyroxinaemia in low birthweight infants. Arch Dis Child 1981;56:214-17.

4. Mercado M, Yu VYH, Szymonowicz W, Gold H. Thyroid function in very preterm infants. Early Hum Dev 1988;16:131-41.

5. Rooman RP, Du Caju MVLL, Op De Beeck L et al. Low thyroxinemia occurs in the majority of very preterm newborns. Eur J Pediatr 1996;155:211-5.

6. Vanhole C, Aerssens P, Naulaers G, Casneuf A, Devlieger H, Van den Berghe G, De Zegher F. L-Thyroxine Treatment of preterm newborns: clinical and endocrine effects. Pediatr Res 1997;42:87-92.

7. Reuss, ML, Levinton A, Paneth N, Susser M. Thyroxine Values from Newborn Screening of 919 Infants Born before 29 Weeks' Gestation. Am J Public Health 1997;87:1693-7.

8. Dembinski J, Arpe V, Kroll M, Bartmann P, Hieronimi G. Thyroid function in healthy and sick very-low-birth-weight infants: thyrotropin and free thyroxine Levels until the sixth week of age. Biol Neonate 2001;80:210-4.

9. Ares S, Héctor F, Escobar-Monrreale JQ, Durán S, Presas MJ, Herruzo R, Monrreale de Escobar G. Neonatal hypothyroxinemia: effects of iodine intake and pemature birth. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism 1997;82:1704-12.

10. Biswas S, Buffery J, Enoch H, Bland JM, Walters D, Markiewicz M. Longitudinal assessment of thyroid hormone concentrations in preterm infants younger than 30 weeks' gestation during the first 2 weeks of life and their relationship to outcome. Pediatrics 2002;109:222-7.

11. Van Wassenaer AG, Kok JH, Dekker FW, De Vijlder JM. Thyroid function in very preterm infants: influences of gestational age and disease. Pediatr Res 1997;42:604-9.

12. Den Ouden AL, Kok JH, Verkerk PH, Verloove-Vanhorick SP. The relation between neonatal thyroxine levels and neurodevelopmental outcome at age 5 and 9 years in a national cohort of very preterm and/or very low birth weight infants. Pediatr Res 1996;39:142-5.

13. Reuss ML, Paneth N, Pinto-Martín JA, Lorenz JM, Susser M. The relation of transient hypothyroxinemia in preterm infants to neurologic development at two years of age. N Engl Med 1996;334:821-7.

14. Van Wassenaer AG, Briët JM, van Baar A, Smit BJ, Tamminga P, de Vijlder JM, Kok JH. Free thyroxine levels during the first weeks of life and neurodevelopmental outcome until the age of 5 years in very preterm infants. Pediatrics 2002;109:534-9.

15. Clemente M, Ruíz-Cuevas P, Potau N, Almar J, Peguero G, Carrascosa A. Prospective longitudinal study of thyroid function in 75 healthy preterm neonates of 30-35 weeks of gestational age. 41st Annual Meeting of the ESPE. Madrid, 25-28 septiembre 2002.

16. Ruíz-Cuevas P. Estudio de la función hipotálamo-hipofisario-tiroidea en recién nacidos prematuros de 30-36 semanas de gestación. Tesis Doctoral. Universidad Autónoma de Barcelona. 2003.

17. Carrascosa A, Ruíz-Cuevas P, Potau N, Almar J, Salcedo S, Clemente M, Yeste D. Thyroid function in 75 healthy preterm infants 30-35 weeks of gestational age. A prospective and longitudinal study during the first year of life. Thyroid. En prensa.

18. Ruíz-Cuevas P, Clemente M, Potau N, Almar J, Peguero G, Carrascosa A. Prospective longitudinal study of thyroid function in 78 sick preterm neonates of 30-35 weeks of gestational age. 41st Annual Meeting of the ESPE. Madrid, 25-28 septiembre 2002.

19. Clemente M, Ruíz-Cuevas P, Potau N, Almar J, Peguero G, Carrascosa A. Longitudinal follow-up of thyroid function in 80 preterm neonates 27-29 weeks of gestational age. 41st Annual Meeting of the ESPE. Madrid, 25-28 septiembre 2002.

20. Clemente M. Estudio de la función hipotálamo-hipofisario-tiroidea en 117 recién nacidos pretérmino de menos de 30 semanas de edad gestacional. Tesis Doctoral. Universidad Autónoma de Barcelona. 2003.

21. Briet JM, van Wassenaer AG, Dekker FW et al. Neonatal Thyroxine supplementation in very preterm children: developmental outcome evaluated at early school age. Pediatrics 2001;107:712-8.

22. Chowdhry P, Scalon JW, Auerbach R, Abbasi V. Results of controlled double-blind study of thyroid replacement in very low birth weight premature infants with hypothyroxinemia. Pediatrics 1984;73:301-5.

Impronta genómica y endocrinología

L.A. Pérez Jurado

Unidad de Genética, Departamento de Ciencias Experimentales y de la Salud, Universitat Pompeu Fabra. Barcelona.

La impronta genómica afecta a una minoría significativa de genes en los mamíferos (0,1-1%) los cuales se expresan exclusiva o preferentemente desde un solo alelo según sea el progenitor de origen. Significa que los genomas materno y paterno no son funcionalmente equivalentes en algunos *loci*. La impronta se asocia a modificaciones epigenéticas del ADN y alteraciones de la estructura cromatínica que ocurren durante la gametogénesis y el desarrollo embrionario, originando un estado funcionalmente haploide del genoma improntado. Se han identificado ya unos 75 genes improntados en los seres humanos, la mayoría en agrupamientos localizados en determinadas regiones cromosómicas. Estos genes tienen funciones relacionadas fundamentalmente con la regulación del crecimiento y desarrollo y con la conducta. Existen varias enfermedades por defectos de la impronta con afectación endocrinológica, como son los síndromes de Beckwith-Wiedemann, Prader-Willi/Angelman, Russell-Silver, la osteodistrofia hereditaria de Albright y la diabetes neonatal transitoria. Es probable que otros cuadros con crecimiento intrauterino restringido se deban en parte a alteraciones de la impronta y/o otros mecanismos mutacionales no mendelianos, así como el desarrollo de numerosos cánceres. Finalmente, la posible asociación entre el uso de técnicas de reproducción asistida y un mayor riesgo de errores epigenéticos causantes de enfermedades es un tema actualmente candente.

LA IMPRONTA GENÓMICA

La impronta genómica *(genomic imprinting)*, también llamada gamética o genética, supone modificaciones específicas en la línea germinal que producen diferencias de expresión del material genético dependiendo de su procedencia, materna o paterna[1]. Las contribuciones materna y paterna no son funcionalmente idénticas al menos para varias regiones genómicas, por lo que se necesita contribución de ambos progenitores para que exista un desarrollo y función celular normal. La impronta genómica supone una de las excepciones a las reglas de Mendel especialmente relevante en endocrinología, por su importancia fisiológica y por su implicación en diversas patologías. Con frecuencia se asocia a otros fenómenos genéticos de herencia no mendeliana como el mosaicismo y las disomías uniparentales. El entendimiento de los mecanismos moleculares y celulares por los que se producen estos fenómenos es fundamental para poder deducir cuáles pueden ser las consecuencias clínicas sobre el organismo en las diferentes situaciones patológicas.

Hay muchas evidencias sobre la existencia de impronta a nivel del genoma, originalmente obtenidas mediante experimentos de transplante pronuclear en ratones (partenogénesis). Si se fusionan dos pronúcleos paternos (androgenéticos) producen una placenta normal con un embrión infradesarrollado (el equivalente a la mola hidatidiforme en patología humana), mientras que dos pronúcleos maternos (ginogenéticos) originan un embrión sobredesarrollado con una placenta y membranas aberrantes (teratoma en humanos). Por otro lado, la triploidía, 69 cromosomas con 3 juegos haploides, se manifiesta con un fenotipo muy diferente según que la contribución en exceso de 2 juegos haploides sea paterna (placenta quística, feto a término con malformaciones) o materna (placenta pequeña, retraso de crecimiento, aborto temprano). A nivel cromosómico, se ha demostrado que la impronta suele afectar a *racimos o "clusters"* de genes próximos que comparten regiones reguladoras comunes y se ha establecido un mapa tanto en el ratón como en el ser humano de regiones sometidas a impronta genómica (http://www.genes.uchicago.edu/upd/upd.html). Existen ya al menos 75 *loci* específicos con impronta demostrada (http://www.geneimprint.com), como por ejemplo IGF2, PEG1, SNRPN, IPW (expresión paterna), UBEA3, WT1 (expresión materna), o GNAS1 (diversos transcritos de expresión diferente).

Los posibles efectos de la impronta son: *1) que* mutaciones con transmisión vertical puedan no manifestarse en generaciones con aparente falta de penetrancia; *2)* la existencia de cuadros clínicos completamente diferentes

en casos de deleciones cromosómicas idénticas; *3)* la aparición de fenotipo patológico en disomías uniparentales, y *4)* el efecto diferencial de mutaciones somáticas en el desarrollo de cáncer. La variación depende en todos los casos del origen parental de la mutación o cromosoma disómico.

El mecanismo molecular de la impronta se asocia a una de las modificaciones epigenéticas más estudiadas del genoma, la metilación del ADN, que ocurre predominantemente en los dinucleótidos simétricos CpG[2]. Se desconocen todavía en detalle los mecanismos reguladores y se ignora si la metilación es primaria o secundaria. Sí se sabe que la demetilación del ADN y su acetilación permiten una mayor separación de los nucleosomas y una estructura cromatínica abierta que confiere competencia transcripcional. La metilación del ADN asociada a la impronta se asocia a una estructura cromatínica más compactada que inhibe la transcripción génica. Hay elementos reguladores situados sobre el ADN que controlan la expresión de genes localizados en *cis* incluso a largas distancias. Una metiltransferasa (Dnmt1) que prefiere un substrato hemimetilado parece ser la encargada de mantener los patrones de metilación que se hayan establecido en células precursoras, perpetuando los programas predeterminados de expresión génica en las células descendientes. La prueba definitiva para confirmar que un gen está sometido a impronta es la demostración de que su expresión es monoalélica en al menos algún tejido. Parece tener relación a nivel molecular con el fenómeno de inactivación del cromosoma X.

El fenómeno de la impronta genómica tiene un ciclo vital característico: Ocurre en la línea germinal, durante la gametogénesis, y/o se modifica en fases embrionarias precoces[2]. Necesita que se borre la impronta primero para rehacerla después. Puede variar en el desarrollo con regulación témporo-espacial para ser en algunos casos específica de tejido o de momento de desarrollo. No obstante, los patrones de metilación genómica en células somáticas diferenciadas son generalmente estables y heredables. Por tanto, existen al menos dos momentos para la reprogramación en mamíferos, en células germinales y en embriones preimplantación, en los que se establece la totipotencia nuclear para el desarrollo normal.

La teoría más aceptada para explicar la aparición de la impronta en la evolución es la de la lucha o conflicto de sexos (teoría de Haig)[3]. La impronta es fundamental en mamíferos habiendo evolucionado en los últimos 125 millones de años, así como en algunas plantas, pero no parece existir en otros muchos animales. Esta distribución filogenética sugiere que la impronta haya aparecido en especies en las que puede existir más de un padre para una concepción simultánea en una madre. La impronta se habría desarrollado como un mecanismo para dirimir una lucha de poderes a nivel de expresión entre los genes paternos, promotores de crecimiento y que intentan que su descendencia sea favorecida respecto a la de otros padres, y los genes maternos que pretenden ser equitativos entre toda la prole y actúan como represores de crecimiento.

Un sistema endocrino controlado en gran medida por fenómenos de impronta es el hipotálamo, que integra procesos fisiológicos necesarios para la supervivencia y la reproducción. Varios genes sometidos a expresión monoalélica exclusivamente paterna regulada por la impronta son fundamentales para el desarrollo de los centros hipotalámicos como PEG3, MEST/PEG1 y NECDIN[4].

Mosaicismo y disomías uniparentales

El mosaicismo se define como la presencia en un individuo o tejido de al menos dos líneas celulares que difieren en su genotipo (o cariotipo), derivando ambas de un cigoto único. Se produce bien por una mutación poscigótica, o bien por una corrección de una mutación en un cigoto. Los efectos del mosaicismo somático son la presencia de un fenotipo más moderado, la distribución asimétrica y en parches de las manifestaciones y la posible discordancia en gemelos monocigóticos. El mosaicismo es la base molecular del cáncer y del fenómeno de inactivación del X en mujeres.

La disomía uniparental supone la presencia de una pareja de cromosomas homólogos ambos procedentes del mismo progenitor en un individuo o línea celular disómica. Es probable que sea un fenómeno relativamente frecuente. Se denomina isodisomía cuando es el mismo cromosoma duplicado y heterodisomía si se trata de los dos cromosomas homólogos pero diferentes de un mismo progenitor. El mecanismo de producción de la disomía uniparental deriva generalmente de una no disyunción en meiosis, seguida de una corrección que puede ser necesaria para la viabilidad del cigoto o de las células somáticas, y que se produce de alguno de los siguientes modos: pérdida cromosómica subsiguiente o complementación gamética (dan lugar a heterodisomía), duplicación cromosómica posterior (da lugar a isodisomía). La disomía uniparental puede ser regional cuando afecta sólo a parte del cromosoma. En estos casos el mecanismo de producción más probable es la recombinación mitótica.

Los posibles efectos de la disomía uniparental son la aparición de enfermedades recesivas siendo un único padre el portador (isodisomías), o mujeres homocigotas para enfermedades recesivas ligadas al X, la existencia de transmisión varón a varón de enfermedades ligadas al X, la aparición de anomalías del desarrollo si hay regiones con impronta gamética.

Un tipo de mosaicismo relativamente frecuente es el mosaicismo confinado a la placenta (MCP). Se puede producir por cualquiera de los mismos mecanismos que originan mosaicismo: por la aparición de una mutación de novo en células placentarias o por el rescate (normalmen-

te en células fetales y no placentarias) de una mutación existente en el cigoto. Este último mecanismo, sobre todo en relación con anomalías cromosómicas, es probablemente bastante frecuente porque el desarrollo placentario no requiere una información genética tan precisa y bien orquestada como el desarrollo fetal. Por ello, anomalías genéticas letales para el feto (p. ej., la mayoría de las trisomías cromosómicas) pueden ser toleradas por la placenta. La supervivencia de esa gestación depende del rescate del cigoto trisómico mediante la pérdida de un cromosoma en las células totipotenciales que van a dar origen al feto. Las células placentarias pueden seguir siendo trisómicas (MCP) mientras que las únicas células fetales que sobrevivirán y proliferarán por selección son las rescatadas y disómicas. Como consecuencia del rescate de la trisomía, existe una probabilidad de 1:3 de que los dos cromosomas que se queden procedan del mismo progenitor causando una disomía uniparental asociada a MCP.

Patologías endocrinas con mutaciones que afectan a la impronta gamética

Síndromes de Angelman (SA) y Prader-Willi (SPW)

Estos dos cuadros fueron las primeras patologías en que se documentó la existencia de impronta genómica. La afectación en el SA es fundamentalmente neurológica con retraso mental importante y ausencia de leguaje, hipotonía, convulsiones, ataxia y brotes de risa inapropiados, así como retraso de crecimiento y microcefalia. El SPW se presenta con discreto retraso de crecimiento intrauterino e hipotonía neonatal importante, para más adelante desarrollar un cuadro de predominante afectación hipotalámica con retraso de crecimiento, hipogenitalismo, apetito insaciable llevando a obesidad importante, retraso mental leve o moderado con otros trastornos de conducta. Se trata pues de dos enfermedades muy diferentes causadas por deleciones del mismo tamaño en la misma región cromosómica. Posteriormente se descubrió que el origen parental de las deleciones era diferente en cada caso: paterno en el SPW, materno en SA. Eso quiere decir que en esa región cromosómica existen genes que sólo se expresan desde un cromosoma (materno o paterno) en condiciones normales. La ausencia de una copia por deleción, disomía uniparental, defectos de la impronta o mutaciones puntuales en el caso del SA (ver tabla 1), condiciona el fenotipo de una u otra enfermedad dependiendo del origen del cromosoma alterado (5).

Crecimiento intrauterino restringido y síndrome de Russell-Silver

El crecimiento intrauterino restringido (C.I.R.) es una causa muy importante de morbilidad y mortalidad perinatal (10%) que además se asocia a un riesgo de retraso de crecimiento postnatal. Existen numerosas causas ambientales (nutrición maternal, tóxicos, infecciones), pero aproximadamente el 50% se deben a causas genéticas. Dejando a un lado los casos de C.I.R. asociados a cuadros sindrómicos conocidos y otras enfermedades genéticas, un porcentaje significativo de los considerados idiopáticos, se deben realmente a alteraciones genéticas de las denominadas no mendelianas: mosaicismo genético, impronta genómica y disomías uniparentales.

TABLA 1. **Causas moleculares conocidas de los síndromes de Prader Willi (SPW) y Angelman (SA)**

	SPW	SA
Deleciones	75% pat	75% mat
Disomía uniparental	20% mat	3% pat
Mutaciones puntuales (UBEA3)	–	15% mat
Errores de impronta	2%	5%

El síndrome de Russell-Silver (SRS) es un retraso de crecimiento primordial que se presenta con retraso de crecimiento intrauterino y problemas de crecimiento postnatal y puede asociar asimetrías (en la cara o extremidades), manchas cutáneas y rasgos dismórficos leves. Normalmente el desarrollo psicomotor es normal y no hay otros problemas médicos importantes. Aunque la causa molecular es heterogénea y todavía desconocida en la mayoría de los casos, se han detectado varias alteraciones en el cromosoma 7 que pueden llevar al diagnóstico en un 15-20% de los pacientes con SRS (fig. 1). Estos mecanismos incluyen la generación de disomías uniparentales totales o regionales en 7q (7-10%), otras alteraciones cromosómicas como duplicaciones e inversiones en distintos intervalos de 7p, mutaciones puntuales en el gen GBR10, y la posibilidad de que exista un MCP específicamente para trisomía 7 que pudiera incluso no haber sido detectado. En estudios a mayor escala, la disomía uniparental materna del cromosoma 7 no parece ser una causa frecuente de retraso de crecimiento postnatal aislado ni de retraso de crecimiento prenatal si no se asocia a rasgos de SRS. Sin embargo, sí se han detectado disomías uniparentales de otros cromosomas (2, 14 y 20 entre otros) como responsables de cuadros con retraso de crecimiento intrauterino asociados a problemas adicionales.

Síndrome de Beckwith-Wiedemann

El síndrome de Beckwith-Wiedemann syndrome (SBW) se caracteriza por sobrecrecimiento somático de origen prenatal y susceptibilidad a tumores embrionarios pediátricos. Se asocia también con alteraciones genéticas o epigenéticas en un racimo de genes normalmente improntados, localizados en la banda cromosómica 11p15[7]. Esta región está organizada en dos dominios

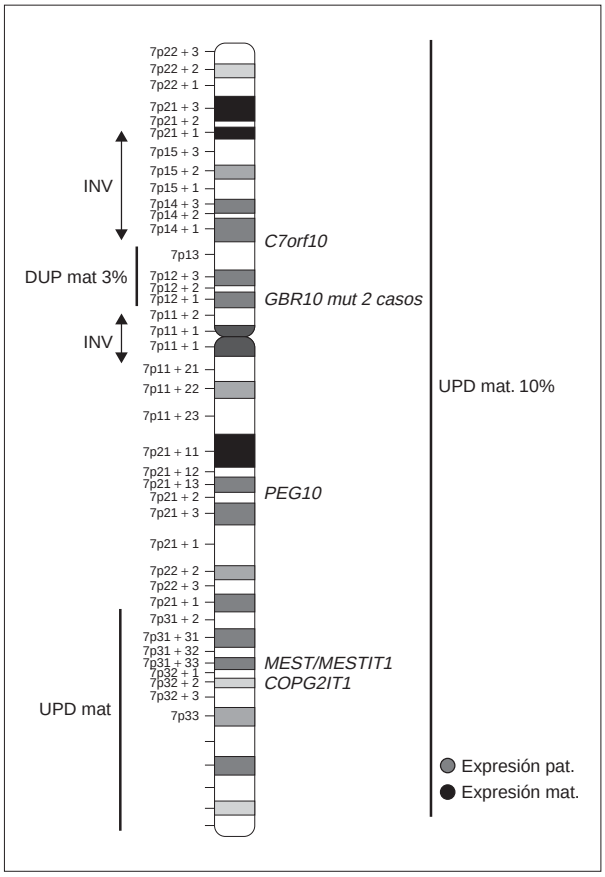


Figura 1. *Bases moleculares descritas en pacientes con síndrome de Russell-Silver. INV, inversiones; UPD, disomía uniparental; DUP, duplicación intracromosómica. En el centro se sitúan los genes improntados conocidos en el cromosoma 7; en rojo de expresión desde el cromosoma materno y en azul desde el cromosoma paterno.*

principales en los que parece haber dos centros de control de la impronta separados. Diversos tipos de mutaciones cromosómicas y génicas pueden alterar la regulación epigenética de la región causando SBW (tabla 2). Más de la mitad de los pacientes con SBW presentan una expresión bialélica en lugar de monoalélica del gen que codifica el factor de crecimiento similar a insulina 2 (IGF2) lo que condiciona el hipercrecimiento y posiblemente el riesgo tumoral. Otros pacientes presentan una mutación epigenética que resulta en la pérdida de otro tránscrito, KCNQ1OT1. Cada uno de estos genes está situado en uno de los dominios improntados que parecen estar sujetos a una desregulación durante el desarrollo en los pacientes con SBW (tabla 2). y parece haber contribuido a nuestro entendimiento sobre los mecanismos de control del crecimiento, la oncogénesis y la impronta genómica.

Pseudohipoparatiroidismo

El pseudohipoparatiroidismo (PHP) es una enfermedad heterogénea caracterizada por resistencia a la paratohormona (PTH) y que se clasifica en los tipos Ia, Ib, Ic, y II, según el mecanismo patogénico y el fenotipo. Los pacientes con PHP-Ia tienen un déficit de la proteína Gsα, resistencia a la PTH y fenotipo de osteodistrofia hereditaria de Albright. Por el contrario, el pseudopseudohipoparatiroidismo (PPHP), un trastorno con fenotipo de osteodistrofia hereditaria de Albright sin resistencia hormonal. Se han encontrado mutaciones en el gen que codifica la proteína Gsα (GNAS1) tanto en PHP-Ia como en PP. El hecho de que una misma mutación en la misma familia puede causar ambos fenotipos PHP-Ia o PPHP, según el afectado haya heredado en el alelo materno o en el paterno, respectivamente, indica que GNAS1 es un gen improntado[8]. Curiosamente, GNAS1 presenta una estructura génica bastante compleja con diversas unidades de transcripción en cada cadena del ADN cada una de ella con una variable expresión mono o bialélica. Los pacientes con PHP-Ib tienen resistencia a la PTH sin fenotipo de osteodistrofia. Recientemente se ha encontrado que la pérdida de metilación en una región metilada diferencialmente en el exón A/B de GNAS1 es responsable de todos los casos esporádicos de PHP-Ib[9].

TABLA 2. **Hallazgos genéticos y su frecuencia en pacientes con síndrome de Beckwith-Wiedemann**

Base molecular	Disomía uniparental paterna (mosaico)	Duplicación paterna	Translocación materna telomérica o en CDKN1C	Mutaciones puntuales CDKN1C maternas	Defectos impronta BWSC1	Defectos impronta BWSC2
Expresión IGF2	Aumentada	Aumentada	Aumentada	Normal	Aumentada	Aumentada
H19	Reducida	Normal	Normal	Normal	Reducida	Normal
CDKN1C	Reducida	Normal	Normal	Reducida	Normal	Reducida
Frecuencia	20% de los casos esporádicos	2% del total	2% del total	40% de los casos familiares 5% de los casos esporádicos	5-10% de los casos esporádicos	40% de los casos esporádicos

Diabetes neonatal transitoria

La diabetes neonatal transitoria es una forma infrecuente de diabetes mellitus que se presenta en el periodo neonatal en recién nacidos normalmente con bajo peso para la edad gestacional. Suele remitir hacia los tres meses de vida o incluso antes, pero estos pacientes tienen gran riesgo de desarrollar de nuevo diabetes más adelante. Se ha encontrado asociada a disomía uniparental paternal del cromosoma 6, a duplicaciones intracromosómicas en el cromosoma de origen paterno con una región crítica localizada en 6q24 y a defectos de la mutilación en una isla CpG de 6q24. Hay por tanto evidencia de que se debe a la sobreexpresión de algún gen de esta región que está improntado y se expresa exclusivamente desde el cromosoma paterno. Existen dos genes identificados en la región, de expresión paterna y ambos activados en la isla CpG cuya metilación es anormal en algunos pacientes, por lo que son candidatos excelentes para contribuir al fenotipo: ZAC codifica una proteína de dedos de cinc asociada con apoptosis y detención del ciclo cellular, y HYMAI codifica una proteína de función desconocida pero se ha demostrado su estado improntado en la mola hidatidiforme[10].

Impronta de la función cognitiva en el síndrome de Turner

Se ha demostrado que las mujeres con síndrome de Turner (45,X0) si el cromosoma X que retienen es de procedencia paterna presentan mejor adaptación social y mayores habilidades verbales en comparación con mujeres con síndrome de Turner (45,X0) y cromosoma X de procedencia materna. Estos resultados sugieren que exista un locus en el cromosoma X también improntado que no se expresa desde el cromosoma X materno y actúe de alguna manera en la función cognitiva social. Mediante estudios en pacientes con síndrome de Turner y deleciones de Xp, este locus se ha localizado en Xq o próximo al centrómero en Xp y debería no estar sometido a la inactivación del X. Si se prueba definitivamente la existencia de un gen con esas característica y que sólo se expresa desde el cromosoma X procedente del padre, ello explicaría al menos en parte por qué los varones en general cuyo único cromosoma X es materno, son mucho más vulnerables que las mujeres para trastornos del desarrollo que afectan al lenguaje y al comportamiento social, como el autismo.

Reproducción asistida, anomalías del crecimiento y desarrollo y defectos de impronta

Aunque no se puede poner en duda el éxito de las técnicas de reproducción asistida (TRA) para conseguir la concepción en parejas con problemas de fertilidad, existen cada vez más evidencias que indican que estas técnicas suponen un riesgo significativamente elevado con respecto a las concepciones naturales de presentación anomalías fetales, que incluyen retraso de crecimiento y desarrollo, malformaciones, así como alteraciones cromosómicas y afectación de la impronta genómica. Hay diversas causas posibles para explicar el riesgo aumentado de defectos fetales tras TRA.

En primer lugar, las propias causas de la infertilidad o subfertilidad en los padres pueden ya asociarse a un mayor riesgo de anomalías genéticas o cromosómicas transmisibles.

En segundo lugar, los embarazos generados por TRA difieren de los embarazos espontáneos en que los gametos y embriones se cultivan *in vitro* con medios de cultivo artificiales, se transfiere a la cavidad uterina más de un embrión, y el momento de dicha transferencia no es igual al que ocurre en condiciones normales. Es pues posible que la manipulación del embrión modifique la concurrente reprogramación epigenética de la expresión génica, lo que podría alterar la impronta e inducir cambios en el crecimiento y desarrollo fetal. Hay diversas observaciones recientes que sugieren una asociación entre TRA y errores epigenéticos, obtenidas desde registros de niños con síndromes de Beckwith-Wiedemann, Angelman y retinoblastoma. Aunque todavía no se han realizado estudios epidemiológicos controlados, los datos indican un riesgo de cuatro a seis veces superior para cada una de las patologías citadas en las concepciones realizadas por TRA.

En tercer lugar, el ambiente materno, con la hiperestimulación ovárica al inicio de la gestación, podría alterar la respuesta materna a las fases tempranas de la invasión trofoblástica. Hay datos que sugieren que el peso de las placentas y el cociente peso placentario / peso fetal están elevados en estos embarazos similar a lo que ocurre en los casos de malnutrición materna en fases precoces del embarazo.

Se necesita avanzar más en el conocimiento de los mecanismos epigenéticos asociados con las etapas precoces de la embriogénesis, específicamente la metilación y la modificación de la cromatina como coordinadotes de la expresión de genes improntados estrechamente ligados, así como de los factores externos que pueden alterar esa coordinación y sus consecuencias. La preocupación sobre los efectos potencialmente nocivos incluso transgeneracionales con algunos procedimientos médicos a través de modificaciones de la impronta está justificada y hay una llamada de atención internacional con propuestas de realización de estudios para evaluar esa posibilidad. Por ahora, se debe ser cauto, manteniendo el debate y potenciando la investigación sobre las tecnologías de reproducción asistida y la clonación.

Bibliografía

1. Reik W, Walter J. Genomic imprinting, parental influence on the genome. Nature Rev Genet 2001;2:21-32.

2. Reik W, Dean W, Walter J. Epigenetic reprogramming in mammalian development. Science 2001;293:1089-93.

3. Moore T, Haig D. Genomic imprinting in mammalian development: a parental tug-og-war. Trends Genet 1991;7:45-9.

4. Michaud JL. The developmental program of the hypothalamus and its disorders. Clin Genet 2001;60:255-63.

5. Vogels A, Fryns JP. The Prader-Willi syndrome and the Angelman syndrome. Genet Couns 2002;13:385-96.

6. Monk D, Bentley L, Hitchins M et al. Chromosome 7p disruptions in Silver Russell syndrome: delineating an imprinted candidate gene region. Hum Genet 2002;111:376-87.

7. Weksberg R, Smith AC, Squire J, Sadowski P. Beckwith-Wiedemann syndrome demonstrates a role for epigenetic control of normal development. Hum Mol Genet 2003;12:R61-R68.

8. Weinstein LS, Yu S, Warner DR, Liu J. Endocrine amnisfestations of stimulatory G protein alpha-subunit mutations and the role of genomic imprinting. Endocr Rev 2001;22:675-705.

9. Bastepe M, Fröhlich LF, Hendy GN et al. Autosomal dominant pseudohypoparathyroidism type Ib is associated with a heterozygous microdeletion that likely disrupts a putative imprinting control element of GNAS. J Clin Invest 2003;112:1255-63.

10. Temple IK, Shield JP. Transient neonatal diabetes, a disorder of imprinting. J Med Genet 2002;39:872-5.

11. Skusse DH, James RS, Bishop DVM et al. Evidence from Turner's syndrome of an imprinted locus affecting cognitive function. Nature 1997;387:705-8.

12. Niemitz EL, Feinberg AP. Epigenetics and assisted reproductive technology: a call for investigation. Am J Hum Genet 2004;74: 599-609.

Bombas de insulina. Una alternativa en el tratamiento de la DM1

I. Levy, M. Vidal y M. Jansà

Servei d'Endocrinologia. Unitat Diabetes. Hospital Clínic. Barcelona.

INTRODUCCIÓN

Ministerio de Sanidad y Consumo (14 noviembre 2003):

"La Bomba de Insulina (BI) estará a disposición de todos los pacientes diabéticos del SNS a partir del próximo mes de enero".

Esta noticia aparecida en la prensa el día Mundial de Diabetes no refleja ni mucho menos las recomendaciones y limitaciones que las diferentes Agencias de Evaluación Tecnológicas Nacionales e Internacionales que han realizado sobre el uso de las BI.

"...contemplar el uso de BI cuando el Tratamiento Convencional Intensificado (TCI) mediante Múltiples Dosis de Insulina (MDI), incluido el uso de insulina glargina, haya demostrado ser ineficaz en el control metabólico de los pacientes con DM1 (incluyendo las hipoglucemias...)"

Pensar que las BI son "chocolate para todos" es un craso error, en aquellos países donde la incidencia de DM1 es similar al nuestro las BI se recomienda en porcentajes que oscilan entre un 2% del Reino Unido al 10% de Alemania o el 12% de Suecia de todos los DM1.

Si consideramos que en España la incidencia de DM1 representa de media un 0,35% (0,2-0,5) de toda la población y aceptando que serian tributarios de BI un 5% de todos los DM1, se deberían colocar unas 7000 BI, es evidente que este calculo puede variar en función de los estudios de efectividad realizados a medio-largo plazo.

A principios del año 2004 el número de BI de insulina en España no llega al millar.

¿QUÉ SON LAS BI?

Se tratan de unos sistemas de pequeño tamaño (similar a un busca personas) que permite infundir insulina de forma continua a nivel del tejido subcutáneo, dicha administración pretende cubrir las necesidades de insulina de una forma mas fisiológica con el objetivo principal de conseguir el mejor control metabólico (HbA1c) y simultáneamente minimizar el número y riesgo de hipoglucemias, siempre y cuando dicho objetivo no se hubiera conseguido con TCI mediante MDI, incluido el uso de insulina Glargina.

El DCCT, publicado en 1992, demostró que el TCI con MDI era notablemente más eficaz que el tratamiento convencional (TC), se consiguieron valores de HbA1c significativamente más bajas y consecuencia de ello la manifestación o empeoramiento de complicaciones crónicas micro y/o macrovasculares fue aproximadamente un 50% menor.

En este mismo estudio y dentro del grupo de TCI existía un subgrupo tratado con BI, ello permitió comparar ambos tratamiento y pudo comprobarse que los DM tipo 1 tratados BI la HbA1c fue 0,5% inferior a los tratados con TCI. A pesar de la mejora en el grado de control metabólico los pacientes tratados con BI padecieron un mayor número de hipoglucemias severas como CDA que los pacientes tratados con TCI.

A diferencia de las observaciones entre TCI vs BI del DCCT, se han publicado recientemente dos meta-análisis y en ambas revisiones se demuestra que el tratamiento con BI es mas eficaz tanto en la disminución de la HbA1c (0,5-0,9%) como en el número de hipoglucemias, CAD, requerimientos de insulina y aumento de calidad de vida que el TCI con MDI.

Los pacientes tratados con BI presentaron un mayor aumento de peso.

Por el momento no existen trabajos que permitan valorar si esta diferencia en la HbA1c tiene repercusión sobre la aparición o evolución de las complicaciones crónicas, si bien estudios de coste efectividad empleando modelos matemáticos aseguran que medio punto de HbA1c mantenida durante 10 años repercute en un 5% menos de retinopatía.

¿COMO ADMINISTRAN LA INSULINA LAS BOMBAS?

Las BI (fig. 1), permiten básicamente suministrar la insulina de dos formas, una conocida como línea basal (LB)

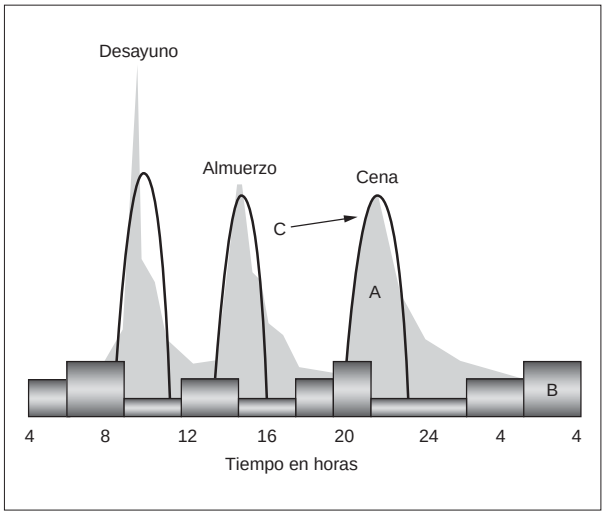


Figura 1. *Forma de administración con Bomba de Insulina. A: secreción fisiológica de insulina. B, línea basal (controla producción endógena de insulina); C, bolus (necesarios para regular las excursiones glucemicas post-prandiales.*

cuyo objetivo es cubrir las necesidades de insulina que controlan la producción endógena de glucosa (periodo nocturno y pre-prandial).

La otra forma en que la BI administra la insulina se denomina Bolus (B) y controla las excursiones glucémicas post-prandiales.

La LB se programa adecuándola a las necesidades de cada paciente manteniendo la misma perfusión hasta que el propio paciente o el equipo que lo atiende no lleve a cabo modificaciones pertinentes para corregir la LB.

"Por tanto las BI no son sistemas inteligentes que modifiquen automáticamente la velocidad y/o cantidad de insulina administrar".

Los B se administran inmediatamente antes de las toma de alimentos y la dosis estará en función de la glucemia y de la cantidad de hidratos de carbono (HC). Los B no pueden programarse en el tiempo.

Las BI se conectan al organismo mediante un catéter que se ensambla a una aguja de teflón, esta aguja debe cambiarse cada 3 días.

La insulina utilizada habitualmente en las BI son análogos de acción rápida (aspártica o lispro) salvo en casos como es el embarazo donde se recomienda la insulina cristalizada.

En España se disponen en la actualidad de 3 modelos de BI: Minimed, Disetronic y Animas, en la tabla 1 se describen las características de cada una de ellas.

INDICACIONES DE LA BI (tabla 2)

Para asegurar el éxito del tratamiento con BI es fundamental una selección de pacientes adecuada, así como una información real de las posibilidades y limitaciones que tienen las BI con objeto de contrarrestar la información que se puede leer en artículos de la prensa no científica, información tendenciosa y lejana a la realidad de lo que es en verdad una BI.

Es nuestro hospital a todos aquellos pacientes que son remitidos para colocarles una BI se les convoca a una

TABLA 1. **Características de las diferentes BI disponibles en España**

Tipo infusor (características)	H-TRON plus-V100 (Disetronic)	ANIMAS R1000	MINIMED 508
Bolus			
Mínimo y máx.UI/h	0,5-25	0,10-25	0,10-0,25
Incrementos de...	0,5	0,10	0,10
Tipo de bolus			
Normal	Sí	Sí	Sí
Cuadrado	No	Sí	Só
Dual	No	No	Sí
Audible	No	Sí	Sí
Línea basal			
N.º programas	1	4	3
Mínima y máx. UI/h	0,1 a 10	0,05 a 9,9	0,1 a 35
Incrementos de...	0,1 UI	0,05	0,1
N.º intervalos/24 h	24	12	48
Suministro cada			
... minutos	3	3	10
... unidades	0,005	0,0025 mínimo	0,6
Memoria			
De los bolus	N.º 10 últimos	255	24
Total insulina 24h	1 día	255 días	7
Alarmas	No	255	12
Cebados	No	No	9
Formato pantalla			
Seleccionar menú	Sí	Sí	Sí
Iconos	No	No	Sí
Luz pantalla	Sí	Sí	Sí
Idiomas n.º	Español	Español/Ingles	Español
Alarmas			
Sonido/vibración	Sí/no	Sí/No	Sí(Sí
Por oclusión	Sí	Sí	Sí
Batería baja	Sí	Sí	Sí
Poca insulina	Sí (20 UI)	Sí	Sí
Paro automático	No	Sí	Sí
Perro guardián	No	No	Sí
Insulina			
Concentración	U100	U100	U40/50/100
Capacidad jeringa	315 UI	300 UI	300 UI
Error suministro		Sí	Sí
Varios			
Medidas mm/peso g	84 × 54 × 19/100	88 55 × 17/100	86 × 48 × 20/99
Control remoto	No	No	Sí
Años garantía	2	5	4
N.º baterías	2	4 (tipo 357 de Ag2O)	3
Lugar de compra	VITEC	Ferreterías...	Ferreterías...
Meses duración	1 a 2	1 a 2	1 a 2
Precio en euros	9-10	2-3	7-8
Bloqueo teclado	No	No	Sí
Distribuidor	ROCHE	NOVOLAB IBERICA	MEDTRONIC

TABLA 2. **Indicaciones de tratamiento con BI. Habitualmente coincide mas de una indicación en cada paciente**

1. Imposibilidad de control metabólico con MDI (HbA1c > 7,5% o > 6,5 con marcadores incipientes de complicaciones crónicas)
2. Embarazo o su planificación
3. Hipoglucemias graves o silentes
4. Horario de comidas variable o imprevisibles
5. Dificultad durante el periodo nocturno (fenómeno del Alba)
6. Presencia de complicaciones crónicas de evolución acelerada
7. Alergia, lipodistrofia secundarias a la inyección de insulina
8. Requerimientos bajos de insulina

reunión grupal en donde se informa de la realidad con la nueva terapia mediante la BI, en este primer cribaje prácticamente un 15% renuncian al tratamiento y desde que disponemos de la insulina glargina las renuncias a un tratamiento con BI van en aumento.

Una vez los pacientes aceptan el tratamiento con BI se inicia un proceso de adaptación a la nueva terapia mediante un programa especifico de educación terapéutica. Este aspecto es sumamente importante para que el paciente saque el máximo provecho a las múltiples posibilidades que tiene la BI.

Además de lo mencionado, para iniciar tratamiento con BI es necesario que el paciente se implique en la nueva terapia y que se comprometa a realizar un mínimo de 4 a 6 controles de glucemia capilar al día con objeto de ir adaptando su pauta de insulina.

Iniciación del tratamiento con BI

El inicio del tratamiento con BI siempre constituye una experiencia, tanto para el medico como paciente, ya que si bien existen algoritmos que permiten establecer un punto de partida no deja de ser un actividad sumamente artesanal. Tras llevar unos cuantos años en estas lides puedo afirmar que iniciar un tratamiento con BI requiere:

"Un mucho de suerte y un poco de experiencia."

La colocación de la BI es recomendable hacerla de forma ambulatoria ya que así evitamos la irrealidad del paciente ingresado, si bien existen situaciones en que nos vemos obligados ingresar al paciente para iniciar el tratamiento (lugar de residencia lejano, temor del paciente y/o equipo que instala el infusor a los problemas puntuales que puedan aparecer al inicio del tratamiento).

El inicio del tratamiento con BI de forma ambulatoria requiere necesariamente que exista una cobertura telefónica de 24 horas, tanto del grupo que coloca la BI como de la casa comercial que la distribuye.

Otro aspecto muy importante es la necesidad de que exista un equipo coordinado de enfermería y médico con objeto de rentabilizar al máximo los esfuerzos.

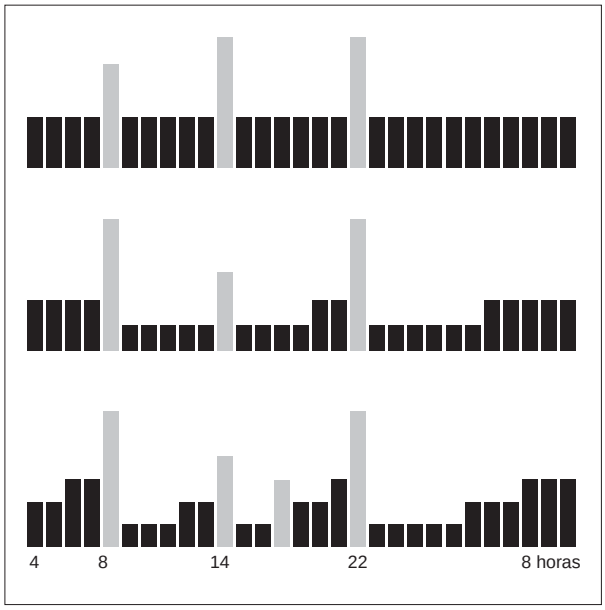


Figura 2. *Ejemplo de adaptación de un tratamiento con BI.*

Los algoritmos iniciales de programación de la BI, están bien estandarizados y se recomienda calcular la Dosis Total de Insulina (DTI) para la BI a partir del total de insulina que el paciente utiliza con TCI restando un 20%.

Del total de insulina resultante se destina a la LB entre un 40 al 50% y el resto repartido entre los diferentes B teniendo en cuenta que la cantidad de insulina por una ración de CH varia en función del tipo de ingesta, en el desayuno la dosis suele ser la mayor y oscila entre 1,5 y 3 UI, en el almuerzo entre 0,75 y 1,5 UI y en la cena entre 1 y 2 UI. Estos cálculos son puramente aproximativos y se deberá tener en cuenta las características de cada paciente.

A partir de esta programación inicial y colocada la BI será necesario que el paciente practique el máximo numero de controles posibles siendo recomendable utilizar medidores de glucemia con memoria con el objeto de volcar los datos en el ordenador mediante los programas que proporcionan las casas comerciales y así poder analizar las tendencias de los perfiles glucémicos.

Inicialmente conviene utilizar una LB única o máximo dos (nocturna y diurna) y en función de los eventos que puedan ocurrir en días sucesivos (hipoglucemias, actividad física, cambios en la raciones de carbohidratos...) y de los controles glucémicos, como se ha mencionado anteriormente, se irá modificando la pauta hasta llegar a una programación definitiva (fig. 2).

Además de los algoritmos de programación mencionados, existen otros que resultan sumamente útiles como son el Factor de Sensibilidad a la Insulina (FSI) que calcula la cantidad de glucosa en plasma que hace disminuir una unidad de insulina y el Bolus Corrector (BC) que calcula la cantidad de insulina a suministrar por ración de 10 gr de CH.

Las formulas que se utilizan para ambos algoritmos son las siguientes:

FSI = 1.800/DTI 24 h (para análogos de insulina) o 1.500/DTI 24 h (para insulinas regulares).
BC = Σ Bolus 24 h / Σ raciones de CH 24 h.

Otra de las "recetas" que se deben proporcionarse al paciente y familiares son pautas de tratamiento alternativas a la BI mediante MDI, muy importante en situaciones de desconexión temporal de la BI.

Otras particularidades de las bombas

Línea Basal Temporal

Permite aumentar o disminuir la línea basal durante un tiempo determinado en función de las circunstancias, su empleo es útil durante la practica actividad física.

Bolus Cuadrado o Dual

Son dos formas alternativas de administrar los bolus pre-prandiales. A diferencia de los B agudo o normal, el B cuadrado infunde la dosis de insulina en un tiempo determinado (fracciones de 30 minutos) y puede ser es útil en pacientes con gastroparesía.

El B dual es una combinación del B agudo y cuadrado siendo recomendable su empleo en comidas de larga duración. Ha sido demostrado que el bolus dual es mas efectivo que el cuadrado para poder controlar la hiperglucemia post-prandial.

Ventajas del tratamiento con BI

Ya han sido mencionados anteriormente dos meta-análisis en los que quedaba demostrado que las BI mejoran el control glucémico, la HbA1c, disminuyen el número de hipoglucemias y aumenta la calidad de vida, cuando se compara a TCI.

Nosotros iniciamos un programa para BI en el Hospital Clinic de Barcelona en Mayo del 2000 y hasta Febrero del 2004 hemos colocado un total de 142 BI.

En la figura 3 se representan los resultados y puede observarse que la mejoría de la cifra de HbA1c obtenida a los 6 m se mantiene de forma constante a lo largo del seguimiento de los pacientes.

Así mismo se comprueba una disminución muy significativa de las hipoglucemias graves como del número de CAD.

La valoración del grado de Calidad de Vida se llevó a cabo mediante el "Diabetes Quality of Life" (DQoL) el cual fue validado en el DCCT y que valora el grado de satisfacción e impacto así como las repercusiones que tiene el tratamiento con BI sobre su vida social, laboral y la DM. Además se utilizaron el SF2 que cuantifica cambios en la auto percepción del grado de salud y otro que valora cambios en el estilo de vida. Todos los items mostraron un incremento de la Calidad de Vida al año, si bien este aumento es más significativo en aspectos relacionados con el grado de satisfacción, impacto y cambios en el estilo de vida.

Inconvenientes del tratamiento con BI

A pesar de que la frecuencia de CAD es menor con BI, si existe una mayor facilidad para desarrollarlas, esta peculiaridad va ligada a la forma de administración de la insulina ya que las BI no deja deposito subcutáneo a diferencia de los tratamientos convencionales y ante cualquier problema de perfusión (desconexión de la aguja, aire el sistema de infusión...) el paciente se queda rápidamente sin insulina.

Otro efecto indeseable es el aumento de peso relacionado con la mejora del control metabólico.

El hecho de llevar un catéter subcutáneo facilita las infecciones cutáneas sobre todo sino se guardan las recomendaciones de asepsia y cambio de catéter cada 2-3 días.

Otro inconveniente es el coste de las BI que es considerablemente superior a los tratamiento convencionales. El DCCT evalúo el coste de los diferentes tratamientos empleados en el estudio y el coste anual/paciente con TC fue de 1.666 dólares con TCI de 4.014 y con BI de 5.784.

Existen estudios de coste-efectividad a corto plazo que han demostrado que si con la BI se evitan mas de dos hipoglucemias graves con ingreso hospitalario al año, el empleo de BI sería mas rentable que el tratamiento con MDI.

Los escasos estudios a largo plazo no han podido demostrar que la utilización de las BI resulten coste-efectivas en relación a TCI. Esto confirma lo que decíamos al principio de este texto:

"Las BI tienen una recomendaciones muy concretas y no es "chocolate para todos."

Las BI en pediatría

Posiblemente es en pediatría donde el empleo de BI tiene muchas posibilidades de éxito por el mayor flexibilidad que permite este sistema de administración de insulina.

Uno de los objetivos prioritarios en el tratamiento de la diabetes en pediatría es evitar las hipoglucemias mas que conseguir niveles de HbA1c óptimos.

Existen muchos trabajos que demuestran la eficacia y rentabilidad de las BI con una significativa disminución del numero CAD e hipoglucemias graves y mejoría del control metabólico y calidad de vida, secundariamente sea comprobado que los pacientes desarrollan un mayor grado de responsabilidad y autonomía.

Otros trabajos demuestran que el tratamiento con BI conlleva una disminución de hospitalización que puede llegar a reducirse hasta 4 veces y los costes mas de la mitad.

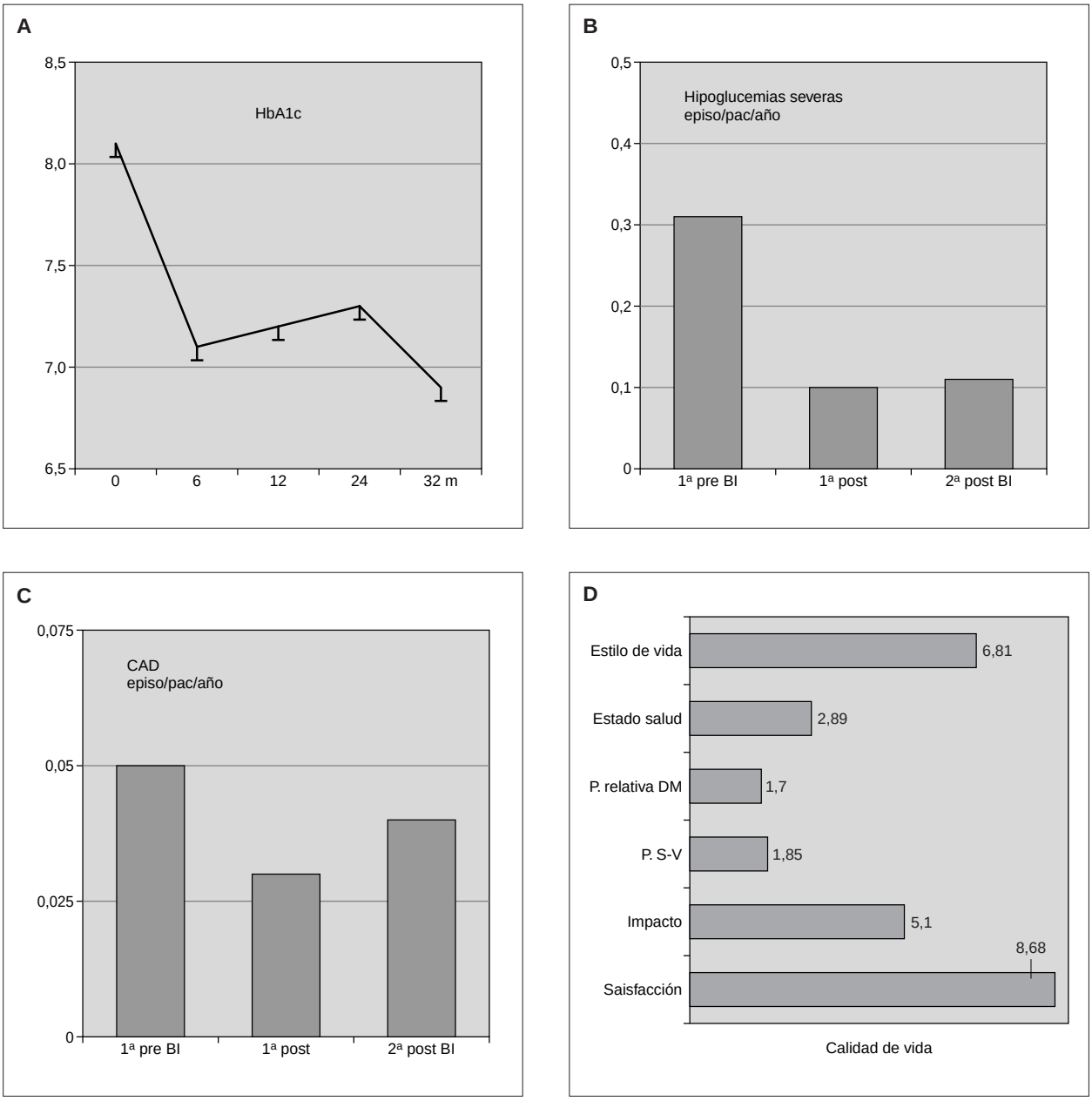


Figura 3. *Resultados de 142 pacientes controlados en el hospital Clinic de Barcelona.*

En niños menores de 10 años la indicación de BI esta limitada por la falta de seguridad y riesgo, es por ello que hay autores que recomiendan utilizar las BI en los periodos nocturnos y durante el día TCI, en un trabajo reciente en niños de 7 a 10 años mejoro las hipoglucemias nocturnas y las glucemias de la mañana.

Recientemente se ha publicado un trabajo sobre una población 53 diabéticos con edades comprendidas entre los 5-17 años, en donde se valora un tratamiento con BI durante 1 año. Los resultados muestran una disminución de la HbA1c de 1 punto en relación a la basal y una menor frecuencia de hipoglucemias en general y particularmente menor en el periodo nocturno. Cuando se analizan los resultados por grupo de edades se observa que tanto el grupo comprendido entre 5-9 años como los de 13-17 años responden al tratamiento con BI de una forma muy positiva, esto no se observa en el grupo de 10 a 12 años (preadolescentes). Los autores sugieren que el inicio de la pubertad genera un patrón de resistencia a la insulina que junto al traspaso de responsabilidades de padres a hijos, responsabilidades relacionadas con la diabetes, puede jugar un papel importante en la mala respuesta observada durante el tratamiento con BI y comparada con los otros grupos de edad.

Situación actual en España

En la actualidad (año 2004), la prescripción de BI a cargo del servicio publico de salud (infusor + fungible) se contempla en varias comunidades autónomas. En Cataluña desde el año 2001 ya existe esta normativa. Desde principios del año 2004 en las comunidades de Valencia y Andalucía también contemplan esta posibilidad. El país Vasco tiene un régimen diferente y son los hospitales de referencia los que disponen de BI y las prestan a los pacientes tributarios de este sistema de tratamiento.

En vías de normalizar esta situación esta la Comunidad Autónoma de Madrid.

Conclusiones

En función de lo mencionado en este trabajo así como la cantidad de literatura reciente relacionada con el tratamiento con BI, podemos concluir que las BI representan una clara alternativa al tratamiento de la DM1 cuando las terapias convencionales mediante MDI no consiguen los objetivos básicos en el tratamiento de la DM:

"Un optimo grado de control metabólico valorado por una HbA1c lo mas baja posible coincidiendo con el menor numero de hipoglucemias."

Bibliografía

Bode BW, Tamborlane WV, Davidson PC. Insulin pump therapy in the 21st century. Strategies for successful use in adults, adolescents, and children with diabetes. Postgrad Med 2002;111:69-77; quiz 27.

Boland EA, Grey M, Oesterle A, Fredrickson L, Tamborlane WV. Continuous subcutaneous insulin infusion. A new way to lower risk of severe hypoglycemia, improve metabolic control, and enhance coping in adolescents with type 1 diabetes. Diabetes Care 1999;22:1779-84.

Hanas R. Selection for and initiation of continuous subcutaneous insulin infusion. Proceedings from a workshop. Horm Res 2002; 57(Suppl 1):101-4.

Kaufman FR, Halvorson M, Kim C, Pitukcheewanont P. Use of insulin pump therapy at nighttime only for children 7-10 years of age with type 1 diabetes. Diabetes Care 2000;23:579-82.

Kaufman FR, Halvorson M, Miller D, Mackenzie M, Fisher LK, Pitukcheewanont P. Insulin pump therapy in type 1 pediatric patients: now and into the year 2000. Diabetes Metab Res Rev 1999;15:338-52.

Pickup J, Keen H. Continuous subcutaneous insulin infusion at 25 years: evidence base for the expanding use of insulin pump therapy in type 1 diabetes. Diabetes Care 2002;25:593-8.

Pickup J, Mattock M, Kerry S. Glycaemic control with continuous subcutaneous insulin infusion compared with intensive insulin injections in patients with type 1 diabetes: meta-analysis of randomised controlled trials. BMJ 2002;324(7339):705.

Scuffham P, Carr L. The cost-effectiveness of continuous subcutaneous insulin infusion compared with multiple daily injections for the management of diabetes. Diabet Med 2003;20:586-93.

Sulli N, Shashaj B. Continuous subcutaneous insulin infusion in children and adolescents with diabetes mellitus: decreased HbA1c with low risk of hypoglycemia. J Pediatr Endocrinol Metab 2003;16:393-9.

Tamborlane WV, Boland EA, Ahern JH. Insulin pump therapy in children and adolescents. Diabetes Nutr Metab 2002;15:422-5.

The Diabetes Control and Complications Trial Research Group, The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. N Engl J Med 1993;329:977-82.

Weintrob N, Benzaquen H, Galatzer A, Shalitin S, Lazar L, Fayman G, Lilos P, Dickerman Z, Phillip M. Comparison of continuous subcutaneous insulin infusion and multiple daily injection regimens in children with type 1 diabetes: a randomized open crossover trial. Pediatrics 2003;112(3 Pt 1):559-64.

Weissberg-Benchell J, Antisdel-Lomaglio J, Seshadri R. Insulin pump therapy: a meta-analysis. Diabetes Care 2003;26:1079-87.

Willi SM, Planton J, Egede L, Schwarz S. Benefits of continuous subcutaneous insulin infusion in children with type 1 diabetes. J Pediatr 2003;143:796-801.

Alteración del metabolismo hidrocarbonado en la fibrosis quística

R. Barrio Castellanos

Unidad de Diabetes Pediátrica. Hospital Ramón y Cajal. Madrid.

La fibrosis quística (FQ) es una enfermedad multiorgánica que afecta, entre otros órganos, el pulmón, las glándulas sudoríparas, el hígado, las vías aéreas superiores y el páncreas. En general, en el páncreas existe fibrosis severa e insuficiencia exocrina. En los individuos con insuficiencia pancreática exocrina la disfunción pancreática endocrina es frecuente y lleva a una alteración del metabolismo hidrocarbonado que puede evolucionar hasta la diabetes (DM). Esta alteración es un evento tardío de la enfermedad y se suele desarrollar hacia al final de la segunda década[1]. Debido a los avances en el diagnóstico y tratamiento de las complicaciones pulmonares y de la mejoría en el soporte nutricional se ha incrementado la supervivencia de estos pacientes por lo que el diagnóstico de las alteraciones del metabolismo glucídico es cada vez más frecuente y puede llegar a afectar al 50 % de la población adulta con FQ. Su desarrollo parece tener un impacto negativo en la función pulmonar e incrementar la mortalidad.

Frecuencia de la Intolerancia a la glucosa en la FQ

La primera descripción de la intolerancia a la glucosa en la FQ la hizo Andersen en 1938. La prevalencia ha ido aumentando con diferencias entre los distintos centros, ello se debe a la distinta edad de la población controlada y sobre todo, a lo estricto que se sea en su búsqueda y diagnóstico. En Dinamarca, Lang[2] en un estudio prospectivo a 5 años con despistaje mediante una sobrecarga oral de glucosa (SOG), encontró diabetes en el 24 % de los pacientes a la edad de 20 años y en el 76 % a la edad de 30 años. En USA, en donde el despistaje se realiza mediante la determinación de la glucemia en ayunas, la prevalencia es menor. Moran[3] en mayores de 5 años evidencia que el 35 % tenían una tolerancia normal a la glucosa (NTG), el 37 % alteración de la tolerancia a la glucosa (ATG), el 17 % DM sin hiperglucemia en ayunas y el 11 % DM con hiperglucemia en ayunas. En España, en nuestra grupo, en un estudio trasversal realizado mediante SOG en 50 pacientes con edad media de 20,7 años encontramos: TNG en el 62 %, ATG en el 20 %, diabetes relacionada con FQ (DRFQ) sin hiperglucemia en ayunas en el 10 % y DM con hiperglucemia en ayunas en el otro 8 %.

La edad media de diagnóstico de la diabetes está alrededor de los 18 a 20 años y parece haber relación entre genotipo y fenotipo. El gen que codifica para la proteína reguladora de la conducción transmembrana de la FQ (CFTR) fue clonado en 1989 por Keren. La mutación más común encontrada es la ΔF508 que se identifica en el 60-70 % de los sujetos y los homocigotos para esta mutación, casi invariablemente, tienen una forma severa de insuficiencia pancreática y para la mayoría de los autores asocia un riesgo incrementado de diabetes[4]. Otros autores, como Cotellessa, sugieren que la posesión del genotipo raro N1303K también incrementa el riesgo de diabetes, aunque esto no ha sido confirmado en otros estudios.

En la expresión de la DRFQ intervienen dos factores: la edad y la presencia de insuficiencia pancreática exocrina. La alteración hidrocarbonada suele manifestarse al final de la segunda década de la vida, de manera más precoz en la mujeres coincidiendo con el comienzo más temprano de la pubertad (ya que esta añade insulino-resistencia).

Los sujetos con DRFQ tienen menor propensión a la cetosis que los que padecen DM tipo1 y raramente presentan cetoacidosis, posiblemente debido a la persistencia de una aceptable reserva de la secreción basal de insulina y al déficit asociado de glucagón.

Fisiopatología de la DRFQ

La causa primaria de la DRFQ es el déficit de insulina y no se conoce totalmente el papel que puede jugar la resistencia a la misma. En su expresividad clínica intervienen, entre otros factores, la malnutrición, las infecciones, el tratamiento esteroideo, el incremento del gasto energético, el déficit de glucagón, la malabsorción, la alteración de la función hepática y la pubertad. Dado que muchos

de estos factores fluctúan, la tolerancia hidrocarbonada también puede fluctuar en el tiempo.

La alteración pancreática es progresiva y el déficit de insulina no se hace evidente hasta que se ha perdido en una proporción importante la producción de insulina[5]. La secreción basal de insulina parece preservada en FQ con y sin diabetes. Sin embargo, en los pacientes con diabetes se ha evidenciado una disminución de la secreción de insulina ante estímulos, con un pico de respuesta retardado tanto a la glucosa oral como intravenosa[6]. La respuesta de la insulina a la glucosa falla de manera progresiva, inicialmente no se produce hiperglucemia sino una disminución de la respuesta insulínica precoz a la sobrecarga intravenosa de glucosa manteniéndose la normalidad del metabolismo hidrocarbonado. Cuando la secreción de insulina se va haciendo deficiente se manifiesta primero por hiperglucemia postprandial y posteriormente aparece la hiperglucemia en ayunas.

Los niveles basales de glucagón y somatostatin (SS) son, habitualmente, normales, independientemente de la tolerancia a la glucosa que presente el paciente. La respuesta del glucagón suele estar disminuida ante los diferentes estímulos, esta alteración es progresiva con el deterioro de la tolerancia a la glucosa. Se encuentra una respuesta exagerada de SS a la arginina, semejante a la que se ve en el pancreatitis crónica. La SS puede ejercer un efecto inhibitorio paracrino sobre la secreción de insulina y glucagón. La secreción basal y estimulada del polipéptido pancreático está casi ausente en la FQ con o sin diabetes y es normal si la función exocrina es normal.

Alteraciones histológicas

En el páncreas de los adultos con FQ existe una fibrosis progresiva que lleva a atrofia acinar junto con una infiltración progresiva de células grasas. Se evidencian unas bandas fibrosas entre islotes con disminución del tamaño de los mismos. Se ha encontrado que el número de células β están reducidas en los FQ tanto con diabetes como sin ella, pero cuando existe diabetes hay una variabilidad mayor entre el tamaño de los islotes comparado con el páncreas de los sujetos con FQ sin diabetes y en los controles no diabéticos[7]. En los FQ con diabetes hay un incremento de las células productoras de SS junto a un acumulo de sustancia amiloide comparable a la que se encuentra en el páncreas de los sujetos con DM2.

Insulino-resistencia en DRFQ

No está totalmente clarificada la contribución de la alteración de la acción periférica de la insulina sobre la tolerancia a la glucosa en la FQ. Hay estudios en que encuentran sensibilidad normal, otros aumentada y otros disminuida. Moran[8], mediante estudios con el clamp euglucémico-hiperinsulinémico, ha observado una sensibilidad normal a la insulina, tanto periférica como hepática, en los sujetos con FQ y secreción exocrina pancreática normal. Y evidencia un incremento de la sensibilidad periférica con una resistencia hepática en los sujetos con insuficiencia pancreática y normalidad de la glucemia en ayunas. Cuando la diabetes se desarrolla, ha constatado una resistencia periférica a la insulina. Hardin[9] encuentra un incremento de la insulino-resistencia en todos los individuos con FQ, fuera cual fuese su estatus metabólico.

En general: el declinar progresivo en la función de la célula β parece preceder a al alteración hidrocarbonada. Inicialmente, la sensibilidad periférica a la insulina se incrementa, pero con el deterioro de la tolerancia a la glucosa emerge la resistencia a la insulina, exacerbada por la hiperglucemia, las infecciones intercurrentes y el tratamiento esteroideo. Los diferentes resultados pueden deberse las distintas técnicas de estudio empleadas, edad de los sujetos y población control empleada.

Diagnóstico de la alteración hidrocarbonada en la FQ

Son muy pocos los pacientes diagnosticados de diabetes por los síntomas. En general, para un diagnóstico precoz, se requiere realizar una SOG. La glucemia aislada en ayunas o 2 horas post-prandial, la HbA1c y la primera fase de la respuesta de insulina al estimulo con glucagón o combinaciones pueden no ser suficientemente precisas para el diagnóstico. La determinación de la HbA1c no sirve para el diagnóstico de la fase preclínica e incluso clínica de la diabetes por no tener buena sensibilidad, pero es muy importante para el control del tratamiento de la diabetes. Muchos pacientes al diagnóstico tienen unos niveles de HbA1c normales; la razón no está clara, se especula con que existe un aumento en el recambio de eritrocitos en pacientes con FQ y/o insuficiente hiperglucemia para aumentar los niveles de HbA1c.

Las aproximaciones el despistage difieren entre Europa y USA. En USA utilizan la realización de glucemia en ayunas. En Europa, Lanng[10] recomienda el despistaje en todos los sujetos mayores de 10 años con SOG oral anual. En su experiencia, el 60% de los diagnosticados de ATG mediante SOG pueden revertir a la normalidad en los 12 meses siguientes. En España, en el año 2000, en el que se realizó una conferencia Consenso sobre el diagnóstico y tratamiento de las alteraciones hidrocarbonadas en el FQ[11] se acordó el despistaje mediante una SOG anual en los mayores de 10 años, siempre que hubieran iniciado la pubertad aunque la SOG también está indicada en otras circunstancias[12]: en los pacientes con síntomas osmóticos inexplicables; en los incapaces de ganar o mantener peso a pesar de una óptima nutrición, ante crecimiento deficiente o retraso puberal, así como cuando se planifique un embarazo o si ya está embarazada, a las 10 semanas del mismo, y en todo paciente que vaya a entrar en un protocolo de investigación clínica.

Criterios diagnósticos de la alteración hidrocarbonada en la FQ

La nueva clasificación de la Asociación Americana de Diabetes (ADA) de 1997 incluye la DRFQ en el grupo de otros tipos específicos de diabetes secundarios a enfermedades del páncreas exocrino. Para el diagnóstico de las alteraciones hidrocarbonadas se siguen también los criterios de la ADA de 1997.

Se reconocen 5 categorías de respuesta a la SOG en la FQ: Tolerancia normal a la glucosa (TNG): Glucemia en ayunas inferior a 110 mg/dl y a las 2 horas < a 140 mg/dl. Alteración de la glucemia en ayunas (AGA): Glucemia en ayunas entre 110 y 126 mg/dl y a las 2 horas inferior a 140 mg/dl. En la FQ debido a que se mantiene una secreción significativa de insulina los niveles de glucemia en ayunas permanecen normales durante mucho tiempo y en primer lugar se altera la respuesta glucémica post-ingesta. Alteración de la tolerancia a la glucosa (ATG): Glucemia en ayunas < 126 mg/dl y glucemia a las 2 horas entre 140 y 199 mg/dl. Diabetes relacionada con FQ (DRFQ) sin hiperglucemia en ayunas (< 126 mg/dl) y a las dos horas > a 200 mg/dl. Diabetes relacionada con FQ (DRFQ) con hiperglucemia en ayunas: Glucemia en ayunas > a 126 mg/dl y a las 2 horas > a 200 mg/dl. Además, estas circunstancias pueden ser constantes o intermitentes coincidiendo con infecciones, estrés o administración de esteroides.

El diagnóstico de DRFQ se puede hacer según tres criterios:

– Existencia de síntomas de diabetes y glucemia al azar superior a 200 mg/dl.

– Glucemia en ayunas en plasma venoso en 2 ocasiones igual o > a 126 mg/dl.

– Glucemia a las 2 horas de una SOG > a 200 mg/dl en dos ocasiones.

La mayoría de las veces el diagnóstico se hace tras estudios de despistaje que deben ser rutinarios desde la pubertad. En los pacientes que debutan con la diabetes en la primera década de la vida siempre hay que descartar que no se trate de una diabetes tipo 1 para lo cual es necesario determinar auto-anticuerpos pancreáticos.

El despistaje de DRFQ se debe realizarse en los pacientes que tienen insuficiencia pancreática exocrina asociada y son mayores de 10 años, en el paciente ambulante se realizará anualmente una SOG para definir su tolerancia a la glucosa. Si la glucemia basal es < 126 mg/dl y a las 2 horas es < 140 mg/dl se considerará normal y no se precisan más estudios. Si la glucemia en ayunas es < 126 mg/dl y a las 2 horas está entre 140 y 199 mg/dl nos encontramos ante ATG. En este caso hay que repartir la ingesta de hidratos de carbono a lo largo del día y monitorizar las glucemias ante enfermedad intercurrente o tratamiento esteroideo por el riesgo de progresión a diabetes. Si la glucemia en ayunas es < 126 mg/dl y a las 2 horas es > 200 mg/dl nos encontramos ante una diabetes sin hiperglucemia en ayunas. No hay consenso en cuanto a la actitud terapéutica a tomar, hay que individualizar y tratar sobre todo si presentan clínica. El paciente debe realizar controles glucémicos esporádicos pero frecuentes, antes y después de la ingesta, sobre todo ante estrés, enfermedad o administración de corticosteroides. Si la glucemia basal es > 126 mg/dl y a las 2 horas > 200 mg/dl nos encontramos ante diabetes con hiperglucemia en ayunas y hay que tratar precozmente con insulina.

La DRFQ puede ser intermitente y muchos pacientes sólo precisan insulina durante los periodos de enfermedad aguda. Hay que vigilar el metabolismo hidrocarbonado mediante la monitorización de las glucemias capilares en el domicilio; esta monitorización debe ser estrecha en caso de enfermedad aguda.

En el paciente ingresado, en aquellos con insuficiencia pancreática exocrina y con edades superiores a 10 años, se les debe realizar glucemias capilares esporádicas los días primero y tercero del ingreso. Si la glucemia esporádica es > a 126 mg/dl, se hará a la mañana siguiente una glucemia en ayunas y una postprandial a las 2 horas. Si la glucemia en ayunas es < 126 mg/dl y a las 2 horas < 200 mg/dl no son necesarias más determinaciones pero hay que volver a hacer monitorización de la glucemia si cambia la situación clínica o si comienza un tratamiento esteroideo o nutrición concentrada. Si la glucemia en ayunas es > 126 mg/dl debe repetirse a la mañana siguiente, si esta persiste más de 48 horas debe comenzarse el tratamiento insulínico. Si la glucemia en ayunas es < 126 mg/dl y a las 2 horas es > 200 mg/dl hay que considerar tratamiento según las características del paciente. Si la glucemia en ayunas es > 126 mg/dl y a las 2 horas > 200 mg/dl hay que comenzar tratamiento insulínico.

En las mujeres embarazadas con FQ, por tener un riesgo alto de diabetes gestacional, se recomienda realizar una SOG de 3 horas en cada trimestre del embarazo. Antes de embarazarse deben ser sometidas a también a una SOG.

Influencia de la diabetes en la evolución de la FQ

Ya Finkelstein en 1988[13] observaron que la supervivencia a los 30 años era menor en los sujetos FQ con diabetes (25 % vs 60 %). En 1998 el Registro Anual de la Fundación de Fibrosis Quística Americana evidenció que la existencia de diabetes en los pacientes con FQ incrementaba la mortalidad en seis veces[14]. Sin embargo, no todos los grupos han encontrado estas diferencias[15]. Estudios recientes confirman que la diabetes en los FQ es un determinante de enfermedad pulmonar severa, menor supervivencia y se asocia a empeoramiento del esta-

do nutricional así como a muerte más precoz. El grupo danés de Koch[16] evidencia el impacto negativo de la diabetes sobre la evolución de la FQ en su estudio en 7.566 de pacientes con FQ. Sin embargo, Cuccinotta et al[17] en un número pequeño de pacientes no lo encontraron. En la experiencia de Milla[18] existía una correlación inversa entre la secreción basal de insulina y el declinar de la función pulmonar en los 4 años previos al diagnóstico, este declinar era más acusado en los sujetos con hiperglucemia en ayunas.

Se ha demostrado que el tratamiento con insulina revierte el declinar del IMC y el deterioro de la función pulmonar que precede al diagnóstico de la diabetes, encontrándose que la insulina puede reducir la frecuencia de infecciones por *Haemophilus influenzae y Streptococcus pneumoniae*.

Aspectos a tener en cuenta en el tratamiento de la diabetes en la FQ

Los pacientes con alteración del metabolismo hidrocarbonado precisan para su tratamiento un grupo multidisciplinar que comprenda un equipo diabetológico especializado en la DRFQ. Entre los objetivos del tratamiento además del control glucémico están el control de los síntomas, la óptima la nutrición, el adecuado crecimiento. Hay que mantener los niveles de HbA1c entre 6,5 y 7%.

Nutrición general (tabla 1)

La dieta, que en el FQ debe ser rica en grasas y en proteínas y con un aporte calórico del 120 a 150% de los requerimientos recomendados para su edad y actividad, no debe ser modificada cuando existe una alteración del metabolismo hidrocarbonado (19). Al inicio hay que revisar los principios de la nutrición, incluyendo estilo de vida y ejercicio, momentos de la ingesta, hábitos y uso de los enzimas pancreáticos. Hay que enseñarles a calcular la cantidad de hidratos de carbono para adaptar la insulina. La única restricción son las bebidas con alto nivel de azúcar (a menos de que vayan acompañadas de ingesta alimenticia) y polímeros de glucosa que producen hiperglucemia.

TABLA 1. **Principios del tratamiento dietético diario en DRFQ comparado con la diabetes mellitus**

Nutriente	DM sin FQ	DRFQ
Energía	100% de RDA o menos si sobrepeso	120-150% RDA
Grasa	30% de la energía (restricción saturadas)	30-40% (no restricción)
HC	Complejos	Complejos
HC refinados	< 25 g/día	Permitidos (evitar bebidas azucaradas sin comida)
Fibra	Soluble e insoluble	No: incrementan la saciedad
Sal	Cantidades bajas	Incrementarla
Proteínas	15% de la energía	Aumentada

Suplementos nutricionales

Hay que suplementar las vitaminas liposolubles: A, D y E (si hay enfermedad hepática la vitamina K). A veces precisan batidos ricos en calorías, grasas y proteínas, con contenido variable en carbohidratos, en estas circunstancias hay que adaptar la insulina.

Si no se puede mantener el peso y el crecimiento, a pesar de una dieta óptima y suplementos orales, se debe implantar una alimentación mediante sonda nasogástrica o gastrostomia o yeyunostomia. A veces se necesita insulina extra o un método de tratamiento con infusión continua de insulina para mantener la euglucemia y se requiere la realización de una monitorización frecuente de la glucemia para ajustar la insulina.

La alimentación parenteral se reservará para las enfermedades agudas severas, pancreatitis y después de la cirugía abdominal.

Tratamiento farmacológico

La insulina es el tratamiento de elección en FQ. Su administración debe ser precoz[20]. Algún autor ha enfatizado en uso de algún antidiabético oral como las sulfonilureas[21] o la repaglinida, en algún grupo de pacientes, en fases iniciales[22]. En USA restringen más el uso de la insulina a los casos con hiperglucemia en ayunas, en Europa este uso es más liberal.

El régimen insulínico hay que adaptarlo a los hábitos alimenticios y régimen de vida. Lo mejor es aportar insulina de acción rápida antes de cada ingesta. Los análogos de acción rápida pueden ser beneficiosos[22]. Los que no tienen hiperglucemia en ayunas no es necesario dar una insulina basal nocturna, en caso de necesitarla en la actualidad deberemos utilizar insulina glargina de duración alrededor de 24 horas.

En general, podríamos resumir, que los FQ con DM[23] deben ser tratados por un equipo multidisciplinar y seguidos por ATS y diabetólogos especializados en DRFQ, con el objetivo de obtener un óptimo estatus nutricional sin restringir la ingesta si no adaptando el tratamiento insulínico a la dieta y al estilo de vida. El régimen de insulina basal/bolus es aceptable, aunque algunos individuos pueden no requerir más que insulina rápidad antes de la ingesta. Pueden necesitar infusión de insulina en los regímenes de nutrición enteral o parenteral. Se puede llegar a requerir solo terapia insulínica intermitente durante el tratamiento esteroideo, alimentación enteral o infecciones en algunos pacientes en fases iniciales de la alteración hidrocarbonada. Y finalmente, hay que hacer despistaje anual de las complicaciones microvasculares de la diabetes.

Otros aspectos a considerar en los pacientes con DM y FQ

El trasplante pulmonar o hepático

La DM no es una contraindicación para el trasplante a menos que haya evidencia de un daño orgánico terminal. Después del trasplante, al añadir los inmunosupresores, incluyendo corticoides, frecuentemente hay un declinar en la tolerancia hidrocarbonada o franca diabetes. En aquellos con diabetes previa se incrementan las necesidades de insulina, auque esto suele ser temporal. A medida que mejora el estado general y mejora la tolerancia al ejercicio los requerimientos de insulina disminuyen. Se ha realizado en algún paciente trasplante de pulmón y células β al tiempo evidenciando una reducción de las necesidades de insulina entre un 50 y 25% durante 2 o 3 años.

Embarazo y lactancia

Los casos referidos de embarazos y lactancia en pacientes con diabetes y FQ se han centrado más en la descripción de la función pulmonar y menos a la función pancreática y nutritiva. Algunas series incluyen mujeres con diabetes (2-10%) pero con un número muy pequeño de pacientes[24]. La diabetes en una mujer embarazada con FQ puede incrementar la morbilidad materna. En un estudio en el Reino Unido encontraron una mayor proporción de partos prematuros y cesáreas en las mujeres FQ con diabetes. En la North American Cystic Fibrosis Foundaction Registry encontraron que las embarazadas con diabetes y tratamiento insulínico tenían un mayor declinar de la función pulmonar que se mantenía en los 2 años siguientes y era superior al que sufrían las mujeres con FQ sin diabetes. Es importante un estricto control pre-concepcional y durante el embarazo. Además, la mujer con FQ aunque no tenga diabetes, tiene mayor riesgo de diabetes gestacional por lo que precisan su despistaje y tratamiento intensivo. Se debe hacer una SOG antes de la concepción y cuando se confirma el embarazo y hay que repetirla a la mitad del segundo trimestre (20-24 semanas) y del tercer trimestre (30-34 semanas) a antes si la ganancia de peso de la madre no es adecuada. Se recomienda la alimentación materna del niño si el estado nutricional de la madre es bueno.

Complicaciones microvasculares

Hasta ahora, la corta supervivencia de los pacientes no ha permitido conocer el riesgo de las complicaciones microvasculares de la DRFQ. Los estudios actuales han puesto en evidencia que el riesgo puede ser semejante al de la DM tipo 1 con los mismos años de evolución y grado de control metabólico. Y aunque las complicaciones son raras en los 10 primeros años de la diabetes, existe la necesidad de un despistaje anual del las complicaciones microvasculares también en estos pacientes.

Bibliografía

1. Lang S, Thorsteinsson B, Nerup J, Koch C. Diabetes mellitus in Cystic Fibrosis: effect of insulin therapy on lung function and infections. Acta Paediatr 1994;83:849-85.

2. Lang S, Thorsteinsson B, Nerup J, Koch C. Diabetes mellitus in cystic fibrosis: a ten year prospective study. Diabetología 2000;43:107A.

3. Moran A, Doherty L, Wang X, Thomas W. Abnormal glucose metabolism in cystic fibrosis. J Pediatrics 1998,133:10-7.

4. Stewart AK, Hanna M, Corey J, Zielenski J, tsui LC, Durie PB et al. Glucose tolerance in adults with CF: phenotype-genotype correlations. Pediatr Pulmonol 1997;(Suppl 14):361.

5. Lombardo F, De Luca F, Rosano M, Sferlazzas C, Lucanto C, Arrigo T, Messina MF, Crisafulli G, Wasnieswska M, Valenzise M, Cuccinotta D. Natural history of glucose tolerance, beta-cell function and periferal insulin sensitivity in cystic fibrosis patients with fating euglucemia. Eur J Endocrinol 2003;149: 53-9.

6. Moran A, Diem P, Klein DJ, Levitt MD, Robertson RP. Pancreatic endocrine function in cystic fibrosis. J Pediatr 1991;118: 715-20.

7. Lohr M, Goertchem P, Nizze H, Gould NS, Gould VE, Oberholzer M et al. CF associated islet changes may provide a basis for diabetes. Virchows Arch Pathol Anat 1989;414:179-85.

8. Moran A, Pyzdrowski KL, Weinreb J, Kahn BB, Smith SA, Adams KS et al. Insulin sensitivity in cystic fibrosis. Diabetes 1994;43:1020-6.

9. Hardin DS, LeBlanc A, Lukenbaugh S, Seilheimer DK. Insulin resistance is associated with decreased clinical status in cystic fibrosis. J Pediatrics 1997;130:948-56.

10. Lanng S, Hansen A, Thorsteinnson B, Nerup J, Koch C. Glucose tolerance in patients with cystic fibrosis: five years prospective study. Br Med 1995;311:655-9.

11. Barrio R, García E, Gomez-Canadela C, Gussinyé M, Merino JF, Muñoz MT. Conferencia Consenso: Despistaje, diagnóstico y tratamiento de la diabetes relacionada con Fibrosis Quística. Anales Españoles Pediatría 2002;53:573-9.

12. Hardin DS, Moran A. Diabetes mellitus in cystic fibrosis. Endocrinol Metab Clin N Am 1999;28:787-800.

13. Finkelstein SM, Wielinski Cl, Elliot GR, Warwick WJ, Barbosa J, Wu SC et al. Diabetes mellitus associated with cystic fibrosis. J Pediatrics 1988;112:373-7.

14. Cystic Fibrosis Fondation Patient Registry. Annual Data Report. Bethesda MD: Cystic Fibrosis Foundation 1998.

15. Reisman J, Corey M, Canny G, Levinson H. Diabetes mellitus in patients with cystic fibrosis: effect on survival. Pediatrics 1990; 86:374-7.

16. Koch C, Rainisio M, Madessani U, harms HK, Hodson ME, Mastella G et al. Presence of cystic-fibrosis related diabetes mellitus is tightly linked to poor lung function in patients with cystic fibrosis: data from the European Epidemiologic Registry of Cystic fibrosis. Paediatr Pulmonol 2001;32:343-50.

17. Cucinotta D, De Luca F, Scoglio R, Lombardo F, Sferlazzas C, Di Benedetto A et al. Factors affecting diabetes mellitus onset in cystic fibrosis: evidence from a 10 year folow-up study. Acta Paediatr 1999;88:389-93.

18. Milla CE, Warwick WJ, Moran A. Trends in pulmonary function in patients with cystic fibrosis correlate with degree of glucose intolerance at baseline. Am J Respir Crit Care Med 2000;162: 891-5.

19. Wilson DC, Kalnins D, Stewart C, Hamilton N, Hanna AK, Durie PR, Tullis E, Pencharz. Challenges in the dietary treat-

ment of cystic fibrosis related diabetes mellitus. Clinical Nutrition 2000;19:87-93.

20. Dobson L, Hattersley AT, Tiley S, Elworthy S, Oades PJ, Sheldon CD. Clinical improvement in cystic fibrosis with early insulin treatment. Arch Dis Child 2002;87:430-1.

21. Rosenecker J, Eichler I, Barmeier H, Hardt H. Diabetes mellitus and cystic fibrosis: comparison of clinical parameters in patients treated with inulin versus oral glucose-lowering agents. Pediatr Pulmonol 2001;32:351-5.

22. Moran A, Phillips J, Milla C. Insulin and glucose excursión following premeal insulin lispro or repaglinide in cystic fibrosis related diabetes. Diabetes Care 2001;24:1706-10.

23. Mackie ADR, Thornton SJ, Edenborough FP. Cystic fibrosis-related diabetes. Diabet Med 2003;20:425-36.

24. FitzSimmons SC, Fitzpatrick S, Thompson B, Aitkin M, Fiel S, Winnie G et al. A longitudinal study of the effects of pregnancy in 325 women with CF. Pediatr Pulmonol 1996;13:99-101.

Células madre y diabetes. Visión desde la diabetología pediátrica

F. Martín, P. Vaca, G. Berná y B. Soria

Instituto de Bioingeniería. E-03550 San Juan de Alicante. España.

INTRODUCCIÓN

La diabetes mellitus es un problema de salud que afecta a todas las sociedades independientemente de su grado de desarrollo. Además, el coste humano, social y económico que desarrolla es importante.

En España casi 2.500.000 personas padecen diabetes mellitas. Esto supone aproximadamente un 6% de la población. La incidencia de de diabetes tipo 1 es de 10-12 casos nuevos/100.000 habitantes/año, de los cuales aproximadamente 9 son menores de 15 años. Se estima que la incidencia de la diabetes tipo 1 en menores de 14 años es del 0.092%. Además, existen datos que sugieren un aumento progresivo de la incidencia, siendo la pubertad, la edad de máximo riesgo de aparición. Con respecto a la diabetes tipo 2, el número de casos nuevos por año es de 60-150/100.000 habitantes/año. Los cambios ocasionados en los hábitos de vida (comida excesiva e inadecuada y sedentarismo) están ocasionando un incremento, en el mundo occidental, en la incidencia de este tipo de diabetes en niños y adolescentes.

Algunos otros datos de interés para España señalan que la retinopatía diabética afecta al 40-50% de los diabéticos, la prevalencia de enfermedad coronaria es mucho mayor en diabéticos, el 50% de los diabéticos presentan hipertensión arterial, el 2,1% de los diabéticos sufren amputaciones y que esta enfermedad es la 3.ª causa de muerte en mujeres y la 7.ª en hombres.

Todos estos números suponen que el 7% del gasto sanitario está dedicado a la diabetes y sus complicaciones.

Los estudios del UKPDS[1] han demostrado que el control intensivo de la glucemia disminuye de forma significativa la aparición de complicaciones microvasculares de la diabetes mellitus, pero para ello el paciente debe someterse a un control permanente de la glucemia y a la administración intensiva (cinco o seis veces día) de insulina. Esto supone pacientes muy entrenados y motivados. Por otro lado, a pesar de todo, la terapia intensiva con insulina es incapaz de normalizar completamente los niveles de hemoglobina glicosilada y aumenta en aproximadamente tres veces el riesgo de sufrir hipoglucemias severas. Además, no libera a los pacientes de la dependencia de insulina, algo que sería esencial en los niños.

Recientemente, Shapiro et al[2] demostraron que usando una terapia inmunosupresora sin glucocorticoides, combinada con un trasplante adecuado de una masa suficiente de islotes frescos y libres de xenoproteínas era posible mantener pacientes libres de insulina exógena y con un buen control metabólico por un periodo superior a un año. Este nuevo protocolo, que ha supuesto un enorme avance en el trasplante de islotes, deja sin embargo dos puntos abiertos. El primero es que los diabéticos trasplantados necesitan terapia inmunosupresora continua, algo que de nuevo es mas importante en un niño que en una persona mayor, dado el mayor tiempo de administración de los inmunosupresores en los primeros. En segundo lugar, para cada diabético se necesitan, como mínimo, de uno a dos donantes. Dado que las cifras de donantes, incluso en países como España, con un alto nivel de donación de órganos, nunca alcanzarán las necesidades de la población de diabéticos, se impone la necesidad de buscar otras fuentes de células β pancreáticas para poder ser trasplantadas. En este sentido, una posible solución es la terapia celular, cuyo objetivo es la obtención de sustitutos biológicos que puedan restaurar, mantener o mejorar la función de los tejidos dañados, las células β en el caso de la diabetes.

Por otro lado, el diseño de células secretoras de insulina, a partir de células madre, ofrece una serie de ventajas potenciales con respecto al uso de islotes de donantes cadavéricos: *a)* la posibilidad de crecerlas a bajo coste y en una cantidad ilimitada; *b)* pueden cultivarse en un medio libre de patógenos; *c)* al ser clonales retienen características funcionales muy reproducibles y se pueden seleccionar y *d)* se pueden manipular genéticamente para modificarlas según nuestros intereses, por ejemplo, hacerlas menos susceptibles a ataques inmunes, con lo cual se podría evitar utilizar inmunosupresores.

Conceptos y tipos de células madre

El concepto mas actual que existe sobre las células madre las define como células que forman clones, los cuales son capaces de auto regenerarse y diferenciarse en múltiples tipos de tejidos, aunque no pueden formar totalmente un nuevo ser vivo. La primera propiedad supone la capacidad de dividirse de un modo continúo y prácticamente ilimitado, dando lugar a hijas que son exactamente iguales a la madre. La segunda característica, la pluripotencialidad, indica la capacidad de diferenciarse a cualquier tipo o linaje celular del organismo[3]. Estas dos características son las que les confieren el tremendo potencial de aplicación clínica que tienen estas células.

Las células madre se pueden clasificar sobre la base de su grado de pluripotencialidad o diferenciación y según su origen. No obstante, ambas clasificaciones están relacionadas, ya que según su origen tendrán mayor o menor capacidad de diferenciación[4]. Así pues, de mayor a menor grado demostrado de pluripotencialidad pueden ser: *a)* embrionarias (ESC), que derivan de la masa celular interna de un blastocisto; *b)* de la línea embrionaria germinal (EGC), que se obtienen de las gónadas de fetos que no llegan a término; *c)* obtenidas de carcinomas embrionarios (ECC) y *d)* obtenidas a partir de células madres presentes en diversos tejidos adultos, como por ejemplo sistema nervioso, músculo o médula ósea.

Obtención de células productoras de insulina a partir de células madre pluripotenciales

Numerosos estudios han comprobado que "in vitro" y bajo ciertas condiciones, las células madre se pueden diferenciar espontaneamente a líneas derivadas del mesodermo, como cardiomiocitos y a líneas derivadas del ectodermo como precursores neurales[5]. Sin embargo, la diferenciación "in vitro" hacia células derivadas del endodermo, como por ejemplo células β, es bastante difícil y raramente se produce espontáneamente. No obstante, algunos grupos han presentados resultados esperanzadores en la diferenciación "in vitro" dirigida hacia células secretoras de insulina a partir de células madre pluripotenciales, usando distintos protocolos de diferenciación, selección y maduración.

Recientemente, nuestro grupo demostró con un sistema que permitía seleccionar aquellas células que producían insulina, mediante la utilización de un antibiótico, que era posible obtener células productoras de insulina que normalizaban la glucemia en animales diabéticos durante mas de 40 semanas[6-8]. Posteriormente, ha habido otros grupos, que con mayor o menor éxito y utilizando distintas estrategias han sido capaces de obtener células productoras de insulina a partir de células madre pluripotenciales.

Las estrategias utilizadas son distintas. En este sentido, hay algunos estudios que describen que es posible obtener células productoras de insulina a partir de células madre embrionarias mediante procesos de diferenciación espontánea[7,9,10]. Estos protocolos solo obtienen un pequeño porcentaje de células que contienen insulina y que no son capaces de liberarla. Otro camino que se puede emplear consiste en forzar la diferenciación de estas células hacia células de estirpe endocrina. Para ello se utilizan estrategias físicas (cultivar las células en presencia de distintos sustratos y materiales), químicas (cultivar las células en presencia de distintos factores de crecimiento y diferenciación) o ambas[6,11-13]. Otro procedimiento consiste en aumentar la expresión de genes reguladores que son fundamentales para la embriogénesis de las células beta pancreáticas[14].

Un aspecto muy importante de todos estos protocolos es que hay que utilizar estrategias que nos permitan seleccionar, de entre todas las células que están en el cultivo, aquellas células que producen insulina. Para ello se suele utilizar estrategias de selección clonal. Consiste en incorporar a las células un gen quimérico que hace que las células que expresan insulina sean resistentes a un antibiótico (neomicina) y tengan una actividad beta-galactosidasa (lo cual permite teñir de azul a las células que expresan la insulina) (fig. 1).

Por último, tenemos que estar seguros que las células que hemos obtenidos tienen todas las características posible de una célula beta. Para ello, en las células diferenciadas y seleccionadas hay que estudiar: *a)* presencia de genes propios de célula beta; *b)* presencia de proteínas propias de célula beta (fig. 2); *b)* contenido y secreción de insulina en respuesta a nutrientes y sulfonilureas.

Tras esto, el paso final es trasplantarlas a un modelo de animal diabético y ver que son capaces de normalizar la glucemia (fig. 3).

Los distintos protocolos publicados han tenido distinto éxito en estas aproximaciones.

Aproximaciones futuras

Los protocolos capaces de obtener células secretoras de insulina a partir de células madre embrionarias de ratón ya están establecidos y son repetitivos y fiables. Además, parece que las células madre embrionarias de ratón son poco inmunogénicas, por lo que la probabilidad de rechazo es prácticamente nula, evitando en este sentido la posibilidad de administrar inmunosupresores.

Los estudios llevados a cabo con células embrionarias humanas están en sus comienzos y todo lo que se ha aprendido en los modelos animales hace presuponer que la investigación con células embrionarias humanas irán a buen ritmo.

Finalmente, en los últimos años, las investigaciones en el campo de la biología celular de las células madre pluripotenciales está avanzando a gran velocidad. La obtención de líneas de células madre embrionarias a partir de procesos de transferencia nuclear permitirán generar cé-

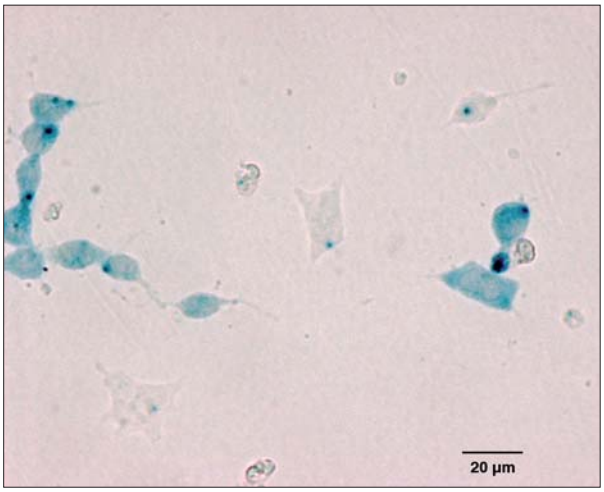


Figura 1. *Células madre embrionarias de ratón con actividad beta galactosidasas positiva después de su selección. Las células que están expresando insulina aparecen en color azul.*

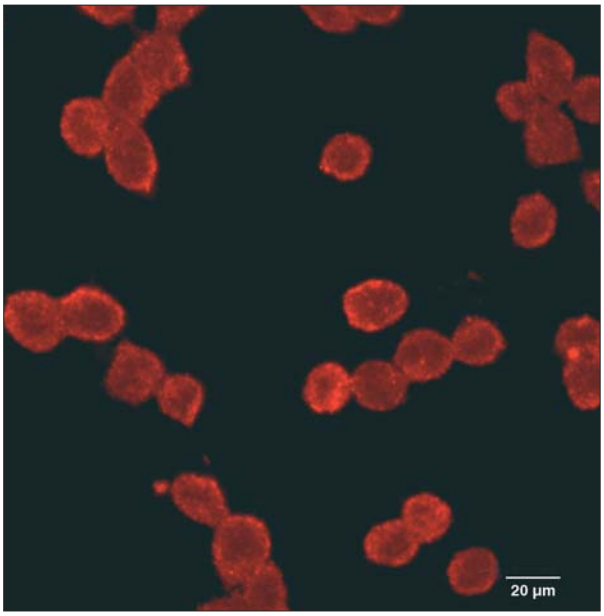


Figura 2. *Células productoras de insulina obtenidas a partir de células madre embrionarias de ratón. Se trata de una imagen de microscopía confocal donde se muestra una inmunocitoquímica con células marcadas con un anticuerpo anti-insulina unido a TRITC (rojo).*

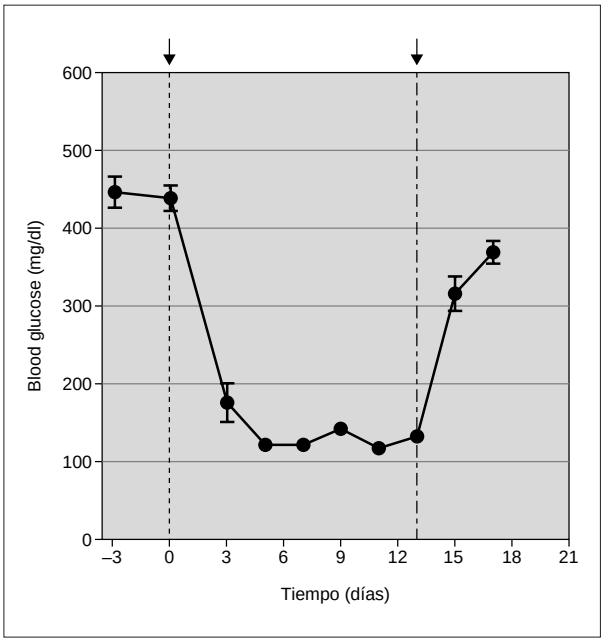


Figura 3. *Glucemias tras una noche de ayuno en animales transplantados con células productoras de insulina obtenidas a partir de células madre embrionarias. La glucemia se midió entre las 9:00 y las 11:00 am, tras obtener una gota de la cola. Se utilizó un glucómetro portátil. Los animales se hicieron diabéticos tres días antes del trasplante mediante la inyección intraperitoneal de 200 mg 7 kg de peso de streptozotocina. La primera flecha señala el día que se transplantaron 5×10^6 células en la cápsula renal. La segunda flecha indica el día que se extrajo el trasplante.*

lulas madre de los propios pacientes, con lo cual se evitaría completamente el problema del rechazo. Constantemente están apareciendo nuevos estudios que añaden nuevas vías y perspectivas a la potencialidad de las células madre pluripotenciales obtenidas de tejidos adultos, las cuales, además de resolver los problemas éticos, permitirían la posibilidad del autotrasplante. No obstante, todavía es necesario continuar en la búsqueda de la célula madre correcta y de los protocolos de crecimiento y diferenciación adecuados. Además, para los diabéticos tipo 1 es fundamental desarrollar protocolos que produzcan un bloqueo adecuado y seguro de la autoinmunidad, ya que en ellos este proceso es tan importante como podría ser la reacción normal de rechazo al tejido trasplantado.

En definitiva, la investigación con células madre ha abierto nuevos caminos que ofrecen soluciones prometedoras y que requieren todavía de un gran esfuerzo investigador antes de que pueda ser materializado su uso como aplicaciones terapeúticas.

Bibliografía

1. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). Lancet 1998;352:837-53.
2. Shapiro AMJ, Lakey JRT, Ryan EA et al. Islet transplatation in seven patients with type 1 diabetes mellitus using a glucocorticoid-free immunosuppresive regimen. New E J Med 2000;325: 1371-2.

3. Berná G, León-Quinto T, Fuentes E et al. Ingeniería celular y diabetes mellitus. Rev Clin Esp 2001;201:548-56.

4. Berná G, León-Quinto T, Enseñat-Waser R, Montanya E, Martín F, Soria B. Stem cells and diabetes. Biomed. Pharmacother 2001;55:206-12.

5. Martín F, Jones J, Vaca P, Berná G. y Soria B. Production of insulin secreting cells from stem cells. En: Largeault F, ed. Journees Annuelles de Diabetologie de L'Hotel-Dieu 2003. París: Flammarion Médecine-Sciences, p. 23-30.

6. Soria B, Roche E, Berná G, León-Quinto T, Reig JA, Martin F. Insulin secreting cells derived from embryonic stem cells normalize glycaemia in streptozotocin-diabetic mice. Diabetes 2000;49:157-62.

7. Soria B, Andreu E, Berná G et al. Engineering pancreatic islets. Pflügers Arch 2000;440:1-18.

8. Soria B, Skoudy A. Martín F. From stem cells to beta cells: new strategies in cell therapy of diabetes mellitus. Diabetologia 2001;44:407-15.

9. Assady S, Maor G, Amit M, Itskovitz-Eldor J, Skorecki KL, Tzukerman M. Insulin production by human embryonic stem cells. Diabetes 2001;50:1691-7.

10. Shiroi A, Yoshikawa M, Yokota H et al. Identification of insulin-producing cells derived from embryonic ítem cells by zinc-chelating dithizone. Stem Cells 2002;20:284-92.

11. Lumelsky N, Blondel O, Laeng P, Velasco I, Ravin R, McKay R. Differentiation of embryonic stem cells to insulin-secreting structures similar to pancreas islets. Science 2001;292:1389-94.

12. Hori Y, Rulifson IC, Tsai BC, Heit J, Cahoy JD, Kim SK. Growth inhibitors promote differentiation of insulin-producing tissue from embryonic stem cells. Proc Natl Acad Sci USA 2002;99:16105-10.

13. Moritoh Y, Yamato E, Yasui Y, Miyazaki S, Miyasaki J. Análisis of insulin-producing cells during in vitro differentiation from feeder-free embroynic ítem cells. Diabetes 2003;52:1163-8.

14. Blyszczuk P, Czyz J, Kania G et al. Expression of Pax-4 in embryonic stem cells promotes differentiation of nestin-positive progenitor and insulin-producing cells. Proc Natl Acad Sci USA 2003;100:998-1003.

Informática y endocrinología

F. Rodríguez Hierro

Profesor Titular Universidad de Barcelona. Jefe de la Sección de Endocrinología del Hospital de Sant Joan de Déu de Barcelona.

UNA NUEVA ERA

La forma de difundir y adquirir conocimientos ha cambiado radicalmente en los últimos años. Internet no es una opción de futuro. Es el gran medio de comunicación actual: universal, rápido y económico. A través de Internet nos intercambiamos texto, imágenes, sonido, video y programas electrónicos. Internet ha cambiado la forma de aprender, la forma de enseñar, la forma de investigar y la forma de asistir a los enfermos. La velocidad de cambio es muy rápida. Su crecimiento es según todos los datos de carácter exponencial y se calcula que dentro de un par de años habrá un mínimo de 1.000 millones de ordenadores principales conectados y 2.000 millones de internautas navegando por Internet. Los principales motivos del auge creciente de Internet se relacionan en la tabla 1.

Internet tiene acento inglés (mas del 80% de sus páginas están en este idioma) y habla mucho de Medicina (la búsqueda de información sanitaria es una de las primeras actividades de los internautas, después de usar el e-mail y de consultar catálogos de productos para su compra y páginas de sexo).

Los médicos, especialmente los menos jóvenes, miran aun con recelo todo lo relacionado con Internet. En claro contraste con el uso amplísimo que hace el público en general y concretamente los pacientes y sus familias de Internet como fuente de conocimientos médicos, muchos profesionales de la Medicina sienten recelo hacia esta forma de comunicación y se sienten "pillados en falta" cuando les llega un enfermo y les habla de Internet. Diversos factores y falsos prejuicios explican que el número de médicos internautas sea relativamente bajo: *a)* falta de interés (el motivo es que no conocen su utilidad); *b)* creen que es muy difícil (el motivo es que nadie les ha enseñado), *c)* creen que es muy caro (el motivo es que hace algunos años los dispositivos de conexión y la conexión eran muy caros).

Los endocrinológos, como otros médicos, son "managers" de la información: reciben información específica del paciente y reciben información específica de la enfermedad que padece ese paciente y tiene que integrar ambos tipos de información para ofrecer el mejor cuidado posible a sus enfermos[1]. Internet es hoy el mejor modo de tener información puntual por lo que los médicos deberían conocerlo lo mejor posible ello les permitirá estar al día, recibir formación continuada, mantenerse en contacto con la sociedad científica y además le abre la posibilidad de ser él mismo fuente de información médica.

TABLA 1. **Factores que explican el crecimiento exponencial de Internet**

Mejores dispositivos de conexión
Ordenadores mas pequeños, más potentes, mejores pantallas, mas prestaciones, más económicos.
Nuevos dispositivos (Smartphones, PADS y Tablets PC)
Conexiones mejores
Más rápidas, más baratas (en centros Médicos el coste es cero)
Desarrollo de tecnología inalámbrica
Contenido de la red más importante
Libros, revistas, bases de datos, guías médicas, foros de debate, universidades, hospitales, pacientes, fabricantes de material médico, etc.
Contenidos multimedia (sonido, video)
Interactividad
Mejores buscadores
Más rápidos
Más certeros
Más fáciles de utilizar
Mayor número de internautas
Centenares de millones

UTILIZACIÓN DE INTERNET POR LOS MÉDICOS

Los principales usos de Internet por los médicos están recogidos en la tabla 2. De todos ellos el más frecuente es obtener información médica. Recientemente se ha hecho una "liga" o ranking de las Webs médicas más importantes y el resultado está en la tabla 3. En ella se comprueba que las páginas consideradas más importantes son básicamente las que ofrecen información clínica y a la cabeza de todas y con diferencia, como no podía ser de otro modo, PubMed.

TABLA 2. **Principales usos de Internet por los endocrinólogos**

- Enviar correo electrónico a:
  - Un colega
  - Un grupo de trabajo
  - Sus pacientes
- Encontrar información médica actualizada sobre
  - Temas médicos muy específicos (trabajos de investigación, publicación y presentación)
  - Obtener respuestas a problemas clínicos puntuales (libros de texto, guías médicas, enfermedades raras)
  - Medicamentos (toxicidad, contraindicaciones, etc.)
  - Imágenes (con fines didácticos)
  - Recibir noticias médicas
- Ponerse en contacto con Sociedades o Asociaciones (médicas, de pacientes)
- Tener información sobre Congresos y Cursos (inscripción, comunicaciones, etc.)
- Encontrar información y compra de:
  - Todo tipo de utillaje médico
  - Todo tipo de material informático
- Encontrar diccionarios "on line"
- Otros usos más minoritarios
  - Chats, forum, videoconferencias, etc.

TABLA 3. **Las 12 Web médicas más importantes[4]**

	Puntuación
PubMed	260
Amedeo	176
Medscape	78
NEJM	75
Free Medical Journals	61
PubMedCentral	46
BMJ	40
National Institute of Health	33
Free4booksdoctors.com	30
WHO	25
BioMedCentral	22
EMedicine	19

Buscar información médica en la Red

La tarea parece inicialmente difícil, si se considera que:

1. En la Web existen cientos de miles de páginas que ofrecen información relacionada con la medicina.

2. La información está totalmente dispersa, no hay orden como existe en un libro con un índice que clasifica las materias por secciones y por capítulos.

3. No hay autoridad, la publicación no está sometida obligadamente a un comité de redacción seleccionador.

4. Con frecuencia es difícil distinguir entre los recursos dirigidos al profesional por profesionales y los recursos dirigidos al público en general bien por el profesional bien por personal no calificado.

5. Detrás de una información puede existir un interés comercial más o menos oculto.

La tarea es, sin embargo, más fácil de lo que parece, ya que existen unas "máquinas para buscar" que son muy precisas y rápidas y que el número de direcciones realmente interesantes es relativamente pequeño y que estas direcciones se pueden tener guardadas en la carpeta "Favoritos", y entonces un par de clic nos llevará a ellas.

Valorar la calidad de una página tampoco es muy difícil si se tienen en cuenta criterios bien conocidos como accesibilidad fácil, autoría señalada, existencia de referencias, fecha de última actualización, facilidad de uso, innovación, etc.[2]. Una solución para confiar en la calidad de una página Web es que ésta haya sido valorada y reconocida por un organismo independiente. Esto hace por ejemplo el Proyecto Webs Médicas de Calidad para las Webs médicas de lengua española (http://www.pwmc.org/). La Web de nuestra Sociedad, por ejemplo, exhibe en su Página Inicial desde hace muy poco tiempo el sello de calidad que confiere este organismo.

Vías de búsqueda

Buscadores generalistas (General search engines)

En estos buscadores se puede buscar y se encuentra con facilidad prácticamente "todo" lo imaginable y lo inimaginable. Se ha dicho que lo que no está en Internet es que no existe. Lo utilizará para planear y comprar los billetes de un viaje, para elegir hotel, o restaurante, para conocer el clima de una ciudad, para conocer sus monumentos, sus museos, sus universidades, sus tiendas, para comprobar como está de fondos su cuenta bancaria, encontrará guías de todo: de viaje, de ciudades, de fabricantes o de vendedores de cualquier producto, de museos, de carreteras, etc. Existen numerosos buscadores generales: Altavista, Yahoo, Olé, MSN, etc.). Entre todos ellos destaca de forma absoluta Google.

Buscadores médicos (Medical search engines)

Son buscadores temáticos especialmente preparados para buscar en páginas con información médica. En general estos buscadores llevan a páginas desde las cuales existen vínculos que le permiten extender la búsqueda. Algunos estudios han mostrado que los libros de texto y las guías "on line" y los buscadores generales pueden dar mejores resultados. Existen numerosos buscadores médicos como Health on the Net (http://www.hon.ch/) o Mdchoice (http://www.mdchoice.com) o el español Galenico (http://www.galenicom.com/). En la página de nuestra Web (www.seep.es) encontrará una lista más extensa de buscadores médicos.

Portales médicos

El término "portal" o "puerto" se utiliza en sentido estricto para referirse a páginas que tienen enlaces a sitios de interés. Los sitios a los que dirige ese puerto pueden ser de ámbito muy circunscrito por ejemplo a revistas de medicina gratis (www.freemedicaljournals.com) o a un índice completo de revistas médicas (http://www.aib.it/aib/commiss/cnur/peb/peb.htm3) o bien ser de un ámbito mucho mas amplio, así algunos portales médicos son "all in one" o "todo en uno" y allí se encuentran buscadores en bases de datos médicos, índice por especialidades, direcciones para información de medicamentos, material para educación de los pacientes, imágenes médicas, direcciones de asociaciones médicas, noticias, etc. Ejemplos de estos portales son en inglés Medscape (www.medscape.com) y MDConsult (www.mdconsult.com) y en español el Diario médico (http://www.diariomedico.com/).

La mayoría de las páginas que existen en la red se comportan en la práctica como auténticos "portales" pues a la información propia y específica de la página añaden vínculos que le llevan a sitios de interés relacionados con el tema de esa página. Por ejemplo, si visita la Web de nuestra sociedad encontrará el directorio de sus socios y sus estatutos, datos que no encontrará en ninguna otra parte, pero también encontrará vínculos que le llevan a numerosos sitios de interés médico: publicaciones, organizaciones y asociaciones, aplicaciones PDA y PALM, hospitales y centros, bibliotecas, publicaciones electrónicas, buscadores médicos, buscadores pediátricos, asociaciones de pacientes, etc.

Páginas o direcciones específicas

Si desea visitar un sitio determinado y sabe su dirección es claro que el camino más corto para llegar a él es escribir esa dirección en su navegador. Así si desea tener en su pantalla la revista Endocrine Reviews, debe escribir simplemente en su navegador "http://edrv.endojournals.org/" y si desea consultar el Vademécum de Medicamentos español debe escribir: www.vademecum.medicom.es".

De todos los "sitios web" de interés para los endocrinólogos parece ineludible citar una: La National Library of Medicine de USA (NLM) (www.nlm.nih.gov)[3]. No creo que haya ningún otro sitio mejor en la red para encontrar información médica especializada. La NLM es líder y pionera mundial en poner información médica al alcance del médico y del público en general. Se encuentra físicamente en el *campus* del National Institutes of Health en Bethesda (Maryland), y fue la creadora del "*Index Médicus*". Desde su página inicial existen, entre otros muchos, vínculos a PubMed (referencias y resúmenes de 4.600 publicaciones médicas), MedLinePlus en español_base de datos de información médica dirigida al público en general), PubmedCentral (más de 200.000 artículos relevantes de unas 140 revistas en forma de texto completo), DirLine (directorio de asociaciones de salud), ClinicalTrials (información para pacientes sobre ensayos clínicos), LocatorPlus (catálogo de libros, revista y medios audiovisuales), NLM Gateway (un buscador para encontrar información en la NLM) y ToxNet (una base de datos de tóxicos).

DÓNDE ENCONTRAR RESPUESTAS SOBRE....

Temas generales y también.... médicos

Ejemplos tipo: horario de aviones, situación en un plano del domicilio de un paciente, características de un tallímetro, etc.

Dirección: Google (www.Google.com). Google es, sin duda en la actualidad el Buscador Generalista "número uno". Las razones de su éxito son:

1. Encuentra las mejores páginas. Esto se debe a su sistema de clasificación de páginas web desarrollado por sus fundadores, Larry Page y Sergey Brin en la Universidad de Stanford, llamado PageRanK. PageRank se basa en la exclusiva naturaleza democrática de la web y usa el número de vínculos que existen a una página desde otras como un indicador de su valor. Los votos emitidos por páginas que son en sí mismas "importantes" pesan más y ayudan a convertir a otras páginas también en "importantes". Este sistema es independiente y no se puede manipular, es decir no se puede comprar tener una puntuación muy elevada y así aparecer en las búsquedas de los internautas.

2. Tiene gran rapidez. En décimas de segundo encuentra miles de paginas que incluyen todos los términos de su consulta.

*3. La búsqueda es extensísima. Google señala que con*sulta nada menos que 4.285.199.744 páginas en mas de 1.000 millones de direcciones URL:(marzo 2004). En la tabla 4 se señala el número elevadísimo de páginas que Google encuentra de algunos términos de endocrinología.

TABLA 4. **Número de páginas que el buscador Google (Google.com) encontró al introducir algunos términos endocrinológicos (29.03.04)**

	N.º de páginas
Obesity	3.490.000
Osteoporosis	1.900.000
Diabetes mellitus	717.000
Hypothyroidism	458.000
Graves' disease	349.000
Hypercholesterolemia	160.000
Pheochromocytoma	77.200
Prader-Willi	61.400
Cushing's disease	40.700
Sertoli cells	34.100
McCune-Albright	7.950

4. Es muy fácil de utilizar. Si tiene dudas puede consultar su facilísima hoja de ayuda (http://www.google.es/intl/es/help.html).

5. Antes de su descarga aporta abundante información sobre la página encontrada. Google le comunica el titulo de la página, el contexto en el que se encuentran los términos de la búsqueda, la extensión y el formato de archivo, la posibilidad de traducción, etc.

6. Tiene aplicaciones prácticas para acotar la búsqueda y hacerla más certera. Se puede seleccionar idioma, formato del archivo, búsqueda sólo de imágenes, etc.

7. Además de la versión en el idioma español lo tiene en los idiomas catalán, gallego y vasco.

8. A diferencia de lo que ocurre con otros buscadores médicos, como PubMed en los que necesita obligadamente introducir la palabra clave en inglés,en Google usted introduce la palabra clave en el idioma que desee. Si usted introduce *hipertiroidismo* aparecerán los documentos en los que exista la palabra *hipertiroidismo* y si introduce *hyperthyroidism* tendrá los documentos que tienen esta última palabra, que serán muchísimos más, pues el idioma dominante en Internet es el inglés. Además Google es muy listo y le corrige automáticamente, así si usted introduce una palabra con faltas de ortografía, Google le corrige y le avisa "quiso decir" y hace la búsqueda correspondiente.

Temas clínicos altamente selectivos

Ejemplos tipo: Efectos secundarios de la GH en el S. de Prader Willi, todas las publicaciones de fulanito de tal, revisiones sobre el tratamiento del hipertiroidismo en los últimos 12 meses, etc.

Dirección: La elección no tiene la menor duda debe dirigirse a PubMed (http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db = PubMed). Es una dirección absolutamente imprescindible y que lógicamente recibe muchos miles de visitas diarias. Como datos que explican su valía destacan:

1. Su gratuidad. En 1997 el vicepresidente Gore anunció solemnemente en el Capitol Hill que se abrían gratuitamente las puertas de la base de datos MedLine a través de Internet con un programa ideado para facilitar las búsquedas llamado "PubMed".

2. Su riqueza. MedLine es una impresionante base de datos en la que se recogen fichas muy completas de la producción médica desde hace 40 años. Tiene más de 11.000.0000 fichas que proceden de más de 4.600 revistas que se actualizan semanalmente.

3. La amplia información que aporta. Prácticamente todas las fichas llevan un resumen hecho por su autor, en ellas existe un vínculo a la revista en la que está el artículo donde puede generalmente encontrarse la publicación completa (gratis o de pago).

4. Su facilidad de uso. Utiliza operadores booleanos lógicos (AND, OR y NOT). Existen numerosos índices de búsqueda: palabra clave, autor, revista, fecha, etc., para facilitar la búsqueda y también dispone de límites para acotar la búsqueda: autor, revista, edad, sexo, idioma, etc.

5. Tiene la posibilidad de ampliar la búsqueda pues existe un vínculo a "artículos relacionados " con lo cual la búsqueda se puede ampliar rápidamente.

Medicamentos

Ejemplos tipo: contraindicaciones del Androcur®, presentaciones de Genotonorm®.

Dirección: La elección para tener información sobre medicamentos comercializados en España es inequívoca: el Vademecun (conocido como el libro rojo) (http://vademecum.medicom.es). Debe registrarse pero el uso es totalmente gratuito. Existe versión para PAD.

Enfermedades raras

Ejemplos tipo: qué se sabe sobre el síndrome de Aarskog, como encontrar familias de afectados del síndrome de Prader-Willi, que ensayos terapéuticos hay, etc.

Direcciones: Existen diversas páginas donde encontrarán información, tanto en español: Instituto de Investigación de Enfermedades Raras dependiente del Instituto de Salud Carlos III o SIERE (http://cisat.isciii.es/er/html/er_index.htm) y Federación española de enfermedades raras. (http://www.enfermedades-raras.org/es/default.htm), como en inglés: Office of rare diseases (http://ord.aspensys.com/asp/diseases/diseases.asp =) y National Organisation for Rare Disorders o NORD in the USA (http://www.rarediseases.org). o la página de enfermedades raras de MedLinePlus en español (http://www.nlm.nih.gov/MedLineplus/spanish/rarediseases.html).

La dirección por excelencia para estudiar estas enfermedades desde un punto de vista genético es OMIM (Online Mendelian Inheritance in Man) http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db = OMIM.Se trata de una inapreciable base de datos de trastornos genéticos del John Hopkins Hospial realizada desarrollada por The National Center for Biotechnology Information.

Libro de texto de endocrinología

Ejemplo tipo: Deseo una revisión completa y actual sobre el hipoparatiroidismo.

Dirección: En www.endotex.org encontrará de forma actualizada un completísimo y extenso libro de endocrinología de nivel científico muy elevado. Los capítulos están redactados por primeras autoridades de la endocrinología mundial. Para darse cuenta de su extensión considere que tiene 13 secciones (pituitare diseases, diabetes mellitus, etc.) y cada una con numerosos capítulos, así la sección de tiroides tiene 21 capítulos (ontogenia, síntesis de hormonas tiroideas, etc.). Contiene magnificas imágenes, extensa bibliografía, vínculos a las publicaciones, etc.

Congresos médicos

Pregunta tipo: Próximos congresos de endocrinología en San Francisco

Dirección. En http://www.docguide.com/crc.nsf/webbySpec encontrará un magnífico directorio de congresos médicos por especialida, fecha y ciudad.

Normas de publicación en revistas

Pregunta tipo: Cuales son las instrucciones para los autores en Anales Españoles de Pediatría.

Dirección: En http://www.docguide.com/crc.nsf/ webbySpec encontrará la respuesta y si quiere conocer las reglas Vancouver a que aluden la mayoría de las revistas vaya a: http://www.fisterra.com/recursos_web/mbe/vancouver.htm tendrá una información muy detallada.

BIBLIOGRAFÍA

1. Kim MI, Ladenson PW. Endocrinology resources on the internet. J Clin Endocrinol Metab 2001;86:942-5.

2. Nesbitt TS, Jerant A, Balsbaugh T. Equipping primary care physicians for the digital age. The Internet, online: education, handheld computers, and telemedicine. West J Med 2002;176:116-20.

3. Lindberg DA. Internet access to the National Library of Medicine. Eff Clin Pract 2000;3:256-60.

4. The best medical websites voted by Amedeo Community (http://www.amedeo.com/)

Urgencias en endocrinología pediátrica

R. Gracia Bouthelier, J. Guerrero-Fernández y A. Alcalde de Alvaré

Servicio de Endocrinología Pediátrica. Hospital infantil La Paz. Madrid.

INTRODUCCIÓN

Los procesos endocrinológicos de urgencia vital constituyen entidades relativamente infrecuentes y, en algunos casos, infradiagnosticadas dado que no suelen formar parte del diagnóstico diferencial inicial que debería plantearse ante determinados síntomas por parte de médicos no endocrinólogos. Tales entidades son variadas, si bien, las de origen pancreático (hipoglucemia hiperinsulinémica en la infancia precoz), suprarrenal (hipoglucemia con o sin hipovolemia por pérdida salina en la insuficiencia adrenal primaria), hipofisario (hipoglucemia con o sin hipovolemia por pérdida salina en el déficit hipofisario múltiple) y la urgencia "social" derivada de los genitales ambiguos se revelan como las más frecuentes. Dichas situaciones abarcan toda la edad pediátrica, desde el periodo neonatal hasta la adolescencia, y su conocimiento y reconocimiento consideramos esencial ya que algunos pueden poner en peligro la vida del paciente si el tratamiento no es el idóneo y no se instaura precozmente.

En lo que sigue, trataremos exclusivamente la hipoglucemia, la crisis adrenal, el panhipopituitarismo y la ambigüedad genital. El resto de las urgencias endocrinológicas (crisis tirotóxica, hipocalcemia, cetoacidosis diabética) no serán tratadas, por su extensión, en este artículo.

HIPOGLUCEMIA

La hipoglucemia es una de las alteraciones metabólicas más frecuentes durante los primeros años de la vida constituyendo, durante toda la edad pediátrica, una situación de evidente seriedad por las secuelas que puede ocasionar. Definida clásicamente como cifras de glucemia por debajo de 45 mg/dL, su origen es variado (tabla 1), si bien, éstas siguen una evidente y conocida distribución etaria (tabla 2).

La sintomatología es tanto más inespecífica cuanto menor sea la edad del niño siendo de vital importancia pensar en ella para evitar secuelas neurológicas a largo plazo. La tríada clásica de la hipoglucemia (síntomas neuroglucopénicos, mioglucopénicos y adrenérgicos) suele darse en niños más mayores.

Es importante recalcar que la pesquisa causal debe hacerse siempre en presencia de hipoglucemia de tal modo que, ante unas cifras bajas de glucemia comprobada mediante glucómetro capilar, son necesarias la extracción sanguínea inmediata para confirmar el diagnóstico e iniciar el estudio etiológico (tabla 3).

El tratamiento inmediato mediante aportes de glucosa tiene por objeto mantener la glucemia por encima de 60 mg/dL (tabla 3) aunque el tratamiento definitivo dependerá del trastorno hormonal causante.

TABLA 1. **Etiología según mecanismo fisiopatológico**

Carencia de sustratos
Malnutrición
Hipoglucemia cetósica del ayuno
Defecto de producción
Alteración del metabolismo de los hidratos de carbono
Galactosemia
Intolerancia hereditaria a la fructosa
Glucogenosis
Alteración del metabolismo de los aminoácidos
Acidemia metilmalónica
Acidemia propiónica
Tirosinosis
Acidosis isovalérica
Enfermedad de la orina con olor a jarabe de arce
Alteración del metabolismo de los ácidos grasos
Déficit de la beta-oxidación
Hepatopatía
Hepatitis aguda y fulminante (síndrome de Reye y otros)
Hepatitis crónica en fase terminal
Déficit de hormonas contrarreguladoras
Déficit de ACTH/Cortisol (HSC, Addison)
Déficit completo de GH y síndrome de Laron
Panhipopituitarismo (por déficit de GH y ACTH)
Deficiencia de glucagón
Exceso de consumo periférico
Hiperinsulinismo
Hipoglucemia hiperinsulínica persistente de la infancia
Insulinoma/Adenoma pancreático
Insulinoterapia (Münchausen)
Síndrome de Dumping tardío
Hipoglucemia reactiva postprandial
Infecciones graves como la Malaria, sepsis...
Síndrome de Silver-Russel
Anticuerpos antirreceptores de insulina
Miscelanea
Intoxicación
Alcohol
AAS
Propranolol
Antidiabéticos orales (sulfonilureas)
Tumor productor de IGF-II

TABLA 2. **Distribución etiológica según edades (causas más frecuentes)**

< 2 años
- Hiperinsulinismo
- Déficits enzimáticos
- Deficiencia de hormonas contrarraguladoras (GH, ACTH y cortisol)

2-8 años
- Hipoglucemia cetósica del ayuno
- Otros:
  - Fallo hepático
  - Intoxicaciones
  - Hiperinsulinismo

> 8 años
- Adenoma pancreático/insulinoma
- Otros:
  - Fallo hepático
  - Intoxicaciones
  - Hiperinsulinismo

TABLA 3. **Diagnóstico y tratamiento inmediato de la hipoglucemia**

Extracción analítica de:
- Gasometría
- Ácido láctico y pirúvico
- Cortisol basal y ACTH
- GH
- Glucagón
- β-OH- butírico
- Aminoácidos en sangre y orina
- Ácidos grasos libres
- Función hepática con amonio

Cuerpos cetónicos en orina

Tratamiento inmediato:
- GR50 1cc/kg diluido en 2 cc/kg de SSF a pasar en 10' IV.
  - En neonatos: 2 cc/kg de SG 10%
- Si no cede se puede repetir o administrar Glucagón IV, IM o SC:
  - < 20 kg: 0,5 mg
  - > 20 kg: 1 mg

INSUFICIENCIA SUPRARRENAL AGUDA

El déficit de glucocorticoides y/o mineralocorticoides constituye otra situación endocrinológica seria cuando se establece de forma rápida o, en la formas de instauración lenta, acontece sobre una situación de estrés. En neonatos y lactantes pequeños la causa más frecuente es la hiperplasia adrenal congénita producida por el déficit de 21-hidroxilasa. Otras causas se encuadran en la tabla 4.

La sintomatología suele aparecer progresivamente siendo frecuente su diagnóstico en el momento de una crisis adrenal. El déficit de cortisol determina la aparición de hipoglucemia, astenia, apatía, mialgias, anorexia, nauseas, vómitos e hipotensión ortostática; en la insuficiencia adrenal primaria (Addison y otros) es característica la hiperpigmentación de piel y mucosas. Por otra parte, el déficit de aldosterona produce depleción de volumen extravascular con hiponatremia, hiperpotasemia, acidosis e hipotensión arterial. Los recién nacidos hembras con hiperplasia suprarrenal congénita secundaria a déficit enzimático grave nacerán con ambigüedad genital.

TABLA 4. **Causas de insuficiencia suprarrenal**

1. Déficits:
   - *a)* Con herencia recesiva:
     - – 21-hidroxilasa
     - – Otros: Aldosterona sintetasa, 3?hidroxiesteroide deshidrogenasa, 20-hidroxilasa, 20-22-Desmolasa, hiperplasia adrenal lipoidea
   - *b)* Con herencia ligada al X: adrenoleucodistrofia, hiperplasia adrenal congénita, déficit de gliceron-quinasa
2. Autoinmune (Addison)
   - *a)* Asociadas a otras endocrinopatías autoinmunes:
     - – Tipo I: hipoparatiroidismo, candidiasis mucocutáneo crónica
     - – Tipo II: tiroiditis, diabetes mellitus
   - *b)* Aislada
3. Infecciones: sepsis (menigococemia), TBC, infecciones asociadas a VIH, hongos
4. Otras: hemorragia suprarrenal, sarcoidosis, amiloidosis, metástasis, drogas (ketoconazol, espironolactona, etomidato, fenobarbital, rifampicina), idiopática
5. Secundaria: corticoterapia crónica retirada bruscamente, exéresis de tumor secretor de esteroides, craneofaringioma, displasia septoóptica, irradiación y cirugía intracraneal, tumores hipotalámicos e hipofisarios, traumatismo craneal

TABLA 5. **Tratamiento de la crisis adrenal**

	Líquidos	Costicosteroides
Inicio	SSF con glucosa al 5% (10% en lactantes): 20 cc/kg IV en 20'	Hidrocortisona 60-80 mg/m² IV bolo
Primeras 8 horas	SSF con glucosa al 5% 1/3 del suero de mantenimiento más la mitad del déficit	Hidrocortisona 60-80 mg/m²/día IV cada 4-6 horas
8-24 horas	SSF con glucosa al 5% 2/3 del suero de mantenimiento más la mitad del déficit	Hidrocortisona 60-80 mg/m²/día IV cada 4-6 horas
24-48 horas	SSF diluido al 1/2 con glucosa al 5% a necesidades basales	Hidrocortisona 30 mg/m²/día IV cada 4-6 horas

El tratamiento de la insuficiencia suprarrenal aguda está basada en dos pilares fundamentales: líquidos y corticoides (tabla 5). El mantenimiento, tras la fase aguda, debe hacerse con hidrocortisona a dosis de 16 mg/m²/día cada 8 horas VO asociada, si existe déficit mineralocorticoide, a fludrocortisona 0,05-0,2 mg/día cada 12-24 horas VO.

GENITALES AMBIGUOS

La presencia de unos genitales ambiguos en un recién nacido constituye una doble urgencia: de una parte, la hiperplasia adrenal congénita con pérdida salina como causa más frecuente de ambigüedad genital en la que resulta vital un tratamiento inmediato. De otra, la decisión

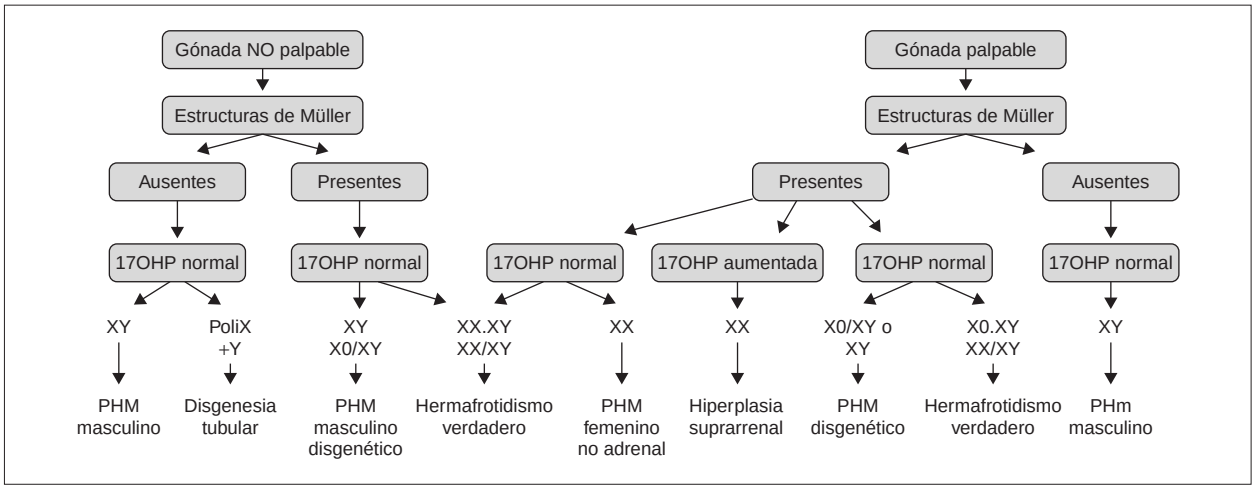


Figura 1. *Valoración diagnóstica de los genitales ambiguos.*

TABLA 6. **Clasificación de los pseudohermafrotidismos**

PHF femeninos
Virilización andrógeno-dependiente:
- Origen fetal
  - Hiperplasia suprarrenal congénita
  - Déficit de P450 aromatasa placentaria
- Origen materno
  - Iatrógena (testosterona, gestágenos)
  - Tumor ovárico-suprarrenal virilizante
  - Luteoma virilizante de la gestación
  - Hiperplasia suprarrenal congénita materna
- Origen desconocido

Virilización andrógeno-independiente:
- Formas inespecíficas
- Síndromes polimalformativos

PHF masculinos
Testículo insensible a hCG/LH:
- Alteración molecular de la LH
- Alteración del receptor de la hCG/LH
- Agenesia-hipoplasia de células de Leydig

Alteración de la biosíntesis de la testosterona:
- Déficit de enzimas que afectan a la via glucocorticoides-testosterona
- Déficit de enzimas que sintetizan testosterona

Defecto en tejidos andrógeno-dependientes:
- Déficit de 5α-reductasa
- Síndromes de resistencia a los andrógenos

Pseudohermafrotidismo masculino disgenético
Síndrome de persistencia de los conductos müllerianos.
- Defecto en la síntesis, secreción o respuesta a la AMH

Iatrógena
Idiopática

TABLA 7. **Etiología del panhipopituitarismo**

Congénito
Genético
- Defectos aislados de GH o GHRH
- Déficit hipofisario múltiple asociado a mutación de los genes PIT1, PROP1, HESX1...

Malformaciones: Anencefalia, prosencefalia, displasia septo-óptica, otras alteraciones de la línea media
Idiopático

Adquirido
Tumores: craneofaringioma, adenoma, germionoma, glioma
Enfermedades inflamatorias e infecciosas
Lesiones destructivas: TCE, maltrato infantil, RT, QT...
Vasculares

sobre la asignación del sexo que debe hacerse antes de que se instaure el sexo psicológico (12-18 meses).

La valoración diagnóstica queda recogida en la figura 1 y las distintas posibilidades etiológicas en la tabla 6.

Panhipopituitarismo

El déficit hipofisario múltiple se convierte en grave por cuanto determina hipoglucemia y pérdida salina debido al déficit de GH y ACTH. La sospecha diagnóstica viene determinada por la sintomatología mencionada, asociada de forma inconstante a otros estigmas como la ictericia colestática y el micropene en el varón. En el 5% de los casos el origen es congénito mientras que tumores, enfermedades inflamatorias, infecciosas, vasculares y procesos destructivos representan el 95% restante (tabla 7).

El tratamiento hormonal sustitutivo inmediato con hidrocortisona salvaría la vida de estos pacientes.

Bibliografía

Del Valle Nuñez J. Hipoglucemia: Conducta diagnóstica y terapéutica. En: López Siguero JP, Martínez-Aedo Ollero MJ, eds. Urgencias y emergencias en endocrinología pediátrica. Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica. Universidad Internacional de Andalucia. 2000; p. 201-20.

Martínez de Azagra A, Casado Flores J. Patología Hipófiso-suprarrenal. Hipopituitarismo. En: Ruza F, ed. Cuidados Intensivos Pediátricos. 3.ª ed. Ediciones Normal Capitel. 2003; p. 1439-43.

Pastor J, Gracia R, Rodríguez Hierro F. Genitales Ambiguos. En: Argente J et al, eds. Tratado de Endocrinología Pediátrica. 2.ª ed. Editorial Doyma. 2000; p. 827-42.

Stanhope R. Management of adrenal crisis- how should glucocorticoids be administered? J Pediatr Endocrinol Metab 2000;16(8): 1099-100.

Actualización del hipercrecimiento

J.F. Sotos

The Ohio State University. Jefe de la Sección de Endocrinología Pediátrica y Metabolismo. Children's Hospital, Columbus, Ohio, USA.

INTRODUCCIÓN

Las observaciones disponibles hoy en día sobre las anomalías caracterizadas por hipercrecimiento o velocidad de crecimiento excesiva, complementan las obtenidas en pacientes con hipocrecimiento armónico, ilustrando la complejidad del crecimiento humano y el amplio número de genes y factores reguladores que intervienen en el desarrollo de un crecimiento normal y proporcionado.

En la tabla 1 se refleja la clasificación etiológica del hipercrecimiento, de acuerdo con los principales factores que regulan el crecimiento (genéticos, nutricionales y hormonales). La mayoría de estos cuadros clínicos son primarios. No obstante, existen casos clínicos aislados de macrosomía que aún son difíciles de clasificar y, por consiguiente, no están incluidos.

En la figura 1 se refleja un algoritmo que puede ser de ayuda en el planteamiento diagnóstico de los pacientes con talla alta.

La etiopatogenia y bases moleculares de las anomalías que cursan con hipercrecimiento son complejas y parcialmente conocidas (tabla 2).

Datos recientes han incluido diferentes factores, previamente desconocidos, que resultan importantes para lograr un crecimiento lineal proporcionado. Cuando se analizan los casos disponibles, puede apreciarse un patrón parecido en diversos cuadros clínicos de hipercrecimiento.

GENES "EXTRA" DE CRECIMIENTO

Trisomía X (47,XXX), Síndrome de Klinefelter (XXY) y Varones 47,XYY

Trisomía X (mujeres 47, XXX)

Las pacientes con trisomía X tienden a ser altas. Las mujeres adolescentes y adultas 47,XXX son altas, con talla generalmente en el percentil 90 o superior (171 cm). La trisomía X es la anomalía cromosómica más frecuente, presentando una incidencia de 1:1000 recién nacidos de sexo femenino; 2-3 veces más frecuente que el síndrome de Turner. La causa que explica la existencia de talla alta es, probablemente, la presencia de un cromosoma X extra. En efecto, la existencia de cromosomas X adicionales parece influenciar la talla. Las correlaciones cariotipo-fenotipo han demostrado que los pacientes con fórmula cromosómica 45,X, síndrome de Turner, o con una deleción de uno de sus brazos cortos, 46,XisoXq, son uniformemente bajos. No obstante, se estima que el 20% de los pacientes 45,X/46,XX y el 50% de los sujetos con 45,X/47,XXX presentan una talla normal. Parece, por consiguiente, que la presencia de 2 o 3 cromosomas X en algunas células, conduciría a que el cromosoma X adicional compensase la pérdida de un X o el brazo corto de un X (Xp) en otras células. Además, cuando todas las células presentan 3 cromosomas X, como ocurre en la trisomía X, el 60% de los pacientes muestran una talla por encima del percentil 75. Cada célula posee únicamente un cromosoma X activo. Los cromosomas X adicionales son inactivados y condensados en el cuerpo de Barr. Si todos los genes en el crtomosoma X inactivo permanecen inactivos, la ausencia de un X no tendrá expresión fenotípica.

Existen evidencias genéticas y citogenéticas de que la región pseudoautosómica (PAR1), así como otros genes en el brazo corto y en el brazo largo permanecen activos en un cromosoma X inactivo normal. Asimismo, existen algunas evidencias que sugieren que la deleción en el extremo de Xp con ausencia de SHOX, podría generar talla baja y que un cromosoma X inactivo adicional, como acontece en el síndrome de Klinefelter y en la trisomía X, con genes de crecimiento activos (SHOX), podría causar talla alta.

Síndrome de Klinefelter XXY

En 1959, se publicó por primera vez la fórmula cromosómica 47,XXY. Todos estos pacientes tienen en común la presencia de al menos 2 cromosomas X y un cromosoma Y, excepto algunas excepciones con 46,XX.

Las anomalías cromosómicas al nacimiento muestran una incidencia en torno a 1:500 a 1:1000. Como se indicó a propósito del síndrome de trisomía X, los genes activos en el cromosoma X inactivo pueden ser responsa-

TABLA 1. **Hipercrecimiento (clasificación)**

Hipercrecimiento postnatal

A. Variantes de la normalidad
- Talla alta familiar (genético)
- Maduración familiar acelerada (genético)

B. Nutricional
- Sobrenutrición (obesidad)

C. Hormonal
1. Exceso de hormona de crecimiento
   - Gigantismo hipofisario
   - – Adenoma hipofisario
   - – Síndrome de McCune-Albright
   - – Adenomatosis endocrina múltiple (MEN-1)
   - Adenomas ectópicos (esfenoides-cavidad nasal)
   - Exceso de hormona liberadora de hormona de crecimiento
   - – Gangliocitomas intracraneales
   - – Tumores extracraneales (carcinoide, islotes pancreáticos, adenoma bronquial, etc.)
2. ¿Exceso de factor de cremimiento?
   - Acromegaloidismo
3. Hipertiriodismo
4. Hiperinsulinismo
   - Lipodistrofia
5. Exceso prepuberal de hormonas sexuales
   - Pubertad precoz isosexual
   - Andrógenos o estrógenos adrenales
   - Andrógenos o estrógenos gonadales
6. Deficiencia de hormonas sexuales o insensibilidad a su efecto:
   - Eunucoidismo
   - – Masculino-Hipogonadotrópico
     Deficiencia testicular
   - – Femenino-Hipogonadotrópico
     Ausencia de ovarios
   - Resistencia a estrógenos y deficiencia de aromatasa
   - Falta de respuesta a los andrógenos
   - Disgenesia gonadal XY (síndrome de Swayer)
   - Deficiencia de 17-hidroxilasa XY
7. Deficiencia de glucocorticoides familiar

D. Genético
1. Alteraciones cromosómicas:
   - Trisomía X (47,XXX femenino)
   - Síndrome de Klinefelter XXY, XXYY
   - Síndrome XYY
   - Cromosoma X frágil
   - Trisomía 8, mosaicismo
   - – Trisomía 8p
2. Síndromes y otros:
   - Síndrome de Marfan
   - Síndrome de Beals (CCA)
   - Homocistinuria
   - Síndrome de Beckwith-Wiedemann
   - Hipercrecimiento somático (H19)
   - Síndrome de Simpson-Golabi-Behmel
   - Síndrome de Sotos
   - Síndrome de Weaver
   - Neurofibromatosis tipo I
   - Síndrome de Bannayan- Riley- Ruvalcaba
   - Síndrome de Partington
   - Síndrome de Nevo
   - Síndrome de Elejalde
   - Síndrome de Teebi

Hipercrecimiento prenatal
- Hijo de madre diabética
- Lactantes gigantes
- Síndrome de Beckwith-Wiedemann
- Síndrome de Simpson-Golabi-Behmel
- Lipodistrofia
- Síndrome de Sotos
- Síndrome de Weaver
- Síndrome de Nevo
- Síndrome de Marshall-Smith
- Síndrome de Perlman
- Síndrome de Elejalde

General: Estatura elevada

Regional: Hemihipertrofia
Macrocefalia

Sistema: Obesidad
Maduración osea

bles de las anomalías encontradas en el síndrome de Klinefelter y, particularmente, los genes extra relacionados con el crecimiento, como el caso del gen *SHOX*, probablemente responsable de la talla alta.

Los pacientes con síndrome de Klinefelter con un isocromosoma Xq (47,XiXqY), en los que existe ausencia de un brazo corto extra del segundo cromosoma X y, consiguientemente del gen *SHOX*, muestran las manifestaciones clínicas características del síndrome de Klinefelter, salvo la talla alta.

Menos de un 10% del número estimado de fetos afectos se detectan prenatalmente y, aproximadamente, el 75% de los pacientes vivirán sin ser diagnosticados.

Los varones 47,XYY y 47,XYY presentan talla alta. La primera comunicación de un varón XYY se efectuó en 1961, cuando se estudió un varón, esencialmente normal, fértil, de inteligencia media, investigado por tener una hija con síndrome de Down. Posteriormente, se detectó un incremento en la prevalencia de este cariotipo XYY (20/1000 vs 1/1000 en la población general) entre los varones altos, con retraso mental y encarcelados, creándose un estereotipo para estos individuos afectos de padecer alteraciones de conducta, con agresividad física y violencia (1% de riesgo vs 0,1% de riesgo en varones 46,XY). No obstante, esta impresión no puede extenderse a todos los pacientes. El único factor físico consistente de este síndrome es la talla alta, situándose un 50% de los pacientes por encima del percentil 90 en relación a la población normal.

Los varones XYY son más altos que los varones XY. Dicha afirmación está probablemente determinada por la existencia de un cromosoma Y extra.

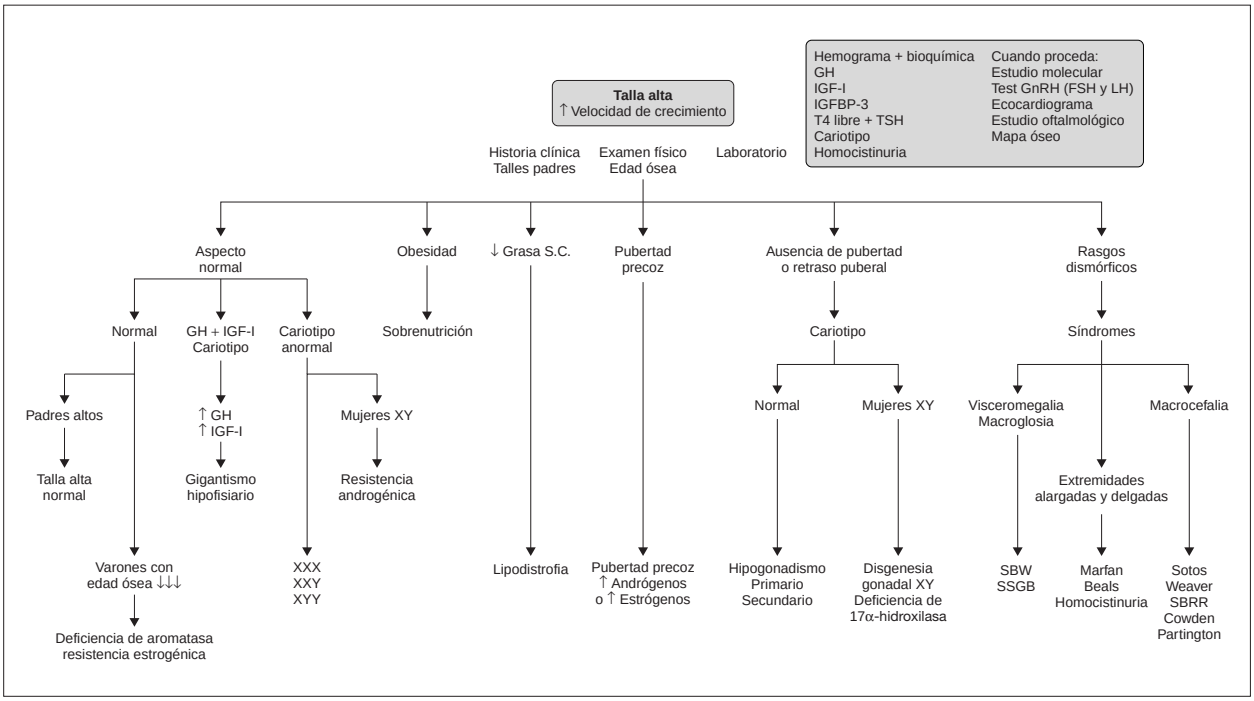


Figura 1. *Algoritmo-hipercrecimiento.*

Una región de gran importancia en el cxrecimiento y del tamaño de los dientes quedó cartografiada por diferentes investigadores en la porción más proximal del brazo largo del cromosoma Y, cercana al centrómero, denominándose "Control del crecimiento en el cromosoma Y" –Growth control in the Y– (GCY) o gen específico del crecimiento en el cromosoma Y. Este gen *GCY* podría ser el responsable de la diferencia de la longitud y tamaño de los dientes observada entre varones y mujeres.

En un estudio realizado en ocho varones XYY no seleccionados que fueron seguidos longitudinalmente, se demostró que eran más altos que los controles durante la infancia y al comienzo de la pubertad. La talla adulta fue de 188,1 cm (lo que supone el doble de la diferencia existente entre varones y mujeres (163,8 cm para mujeres y 176,5 cm para los varones). Las observaciones sugieren que la talla alta en los varones 47,XYY está relacionada con la existencia de genes extra de crecimiento en el cromosoma Y adicional: SHOX, GCY o gen del crecimiento específico del cromosoma Y.

Secreción excesiva de hormona de crecimiento

Gigantismo hipofisario y acromegalia

Ambos, gigantismo y acromegalia, son la resultante de una secreción excesiva de GH, iniciándose a partir de un adenoma eosinófilo o cromófobo, o a partir de hiperplasia de la hipófisis anterior.

El gigantismo es una entidad nosológica muy rara. La acromegalia es más frecuente, con una incidencia estimada de 3/millón/año y una prevalencia de 40-70 por millón de habitantes. Como quiera que el 10 % aproximadamente de los acromegálicos son altos, es obvio que el comienzo de la enfermedad precede a la fusión de las epífisis en la segunda década de la vida. Cabe estimar que la prevalencia de adenomas secretores de hormona de crecimiento en la adolescencia se sitúe en torno a 3 a 7 por millón. No obstante, el diagnóstico de la enfermedad suele ser más tardío. Este diagnóstico se basa en la demostración de la secreción aumentada de GH, así como por la presencia de un adenoma hipofisario o hiperplasia hipofisaria con alargamiento de la silla turca. El test definitivo para el diagnóstico de la secreción excesiva de GH consiste en la imposibilidad de reducir los niveles séricos de GH a menos de 1 ng/ml tras la realización de una prueba de sobrecarga oral de glucose (1,75 g/-g [máximo 75-100 gl). Hay que tener en consideración que los sujetos normales disminuyen la concentración sérica de GH a menos de 1 ng/ml. Los niveles séricos de IGF-1 es una prueba de "screening", encontrándose elevados entre 4-10 veces por encima de lo normal.

La cirugía transesfenoidal, en manos de un neurocirujano experto, es el tratamiento de elección. Si la secreción de GH no se normaliza tras la práctica de la cirugía, las opciones incluyen: radiación hipofisaria y tratamiento médico con octreótido (un análogo de amplia actividad de somatostatina [SMS201-995]) o bromocriptina, o ambos.

TABLA 2. **Bases moleculares y etiopatogenia de la talla alta (establecidas o sugeridas)**

		Bases moleculares
Genes extra de crecimiento		
Klinefelter (47,XXY)	Gen SHOX extra	Extra X
Trisomía X (47,XXX)	Gen SHOX extra	Extra X
Síndrome 47,XYY	Gen GCY extra	Extra Y
Secreción de GH excesiva (tumores hipofisarios)		
Esporádicos		
Gigantismo/acromegalia	Mutaciones en gen de proteína Gsα	20q12-q13.2
	LOH (pérdida alélica) (sin mutaciones del gen MEN-1)	11q13
	Sobreexpresión de PTTG (gen trans. de tumor pituitario)	
McCune-Albright	Mutaciones en gen de proteína Gsα	20q12-q13.2
Familiares		
MEN-1	Mutaciones gen MEN-1 y LOH de 11q.13	11q13
Acromegalia/gigantismo	LOH (pérdida alélica) (sin mutaciones del gen MEN-1)	11q13
Factores de crecimiento extra		
IGF-II		
Beckwith-Wiedemann	Sobreexpresión de IGF-II	11p15.5
Metilación H19	Sobreexpresión de IGF-II	11p15.5
Simpson-Golabi-Behmel	Modulación de IGF-II	Mutaciones en gen GPC
	Deficiencia de glipicano 3	Xq26
	SGB tipo 2	Xp22
IGF-I e Insulina		
Obesidad	Hiperinsulinismo – IGF-I libre	
Lipodistrofia	Hiperinsulinismo	Varios
Hijo de madre diabética	Hiperinsulinismo	
Lactantes gigantes con HN	Hiperinsulinismo	Varios
Factores de crecimiento extra-receptores		
Partington	¿Gen FGFR-3 extra?	Duplicación 4p16.3
Deficiciencia de factores necesarios para detener el crecimiento		
Deficiencia de aromatasa	Deficiencia de estrógenos	Mutaciones gen CYP-19 15q21.1
Deficiencia de receptor estrogénico	Deficiencia de estrógenos	Mutaciones gen receptor de estrógenos 6q25.1
Hipogonadismo	Deficiencia de estrógenos	
Deficiencia de factores necesarios para prevenir la elongación ósea		
Marfan	Mutación gen de fibrilina	FBN-1 15q21.1
Beals (CCA)	Mutación gen de fibrilina	FBN-2 5q23-q31
Homocistinuria	Colágeno anómalo	
	Mutaciones gen CBS	21q22.3
Alteraciones de genes supresores tumorales (regulación de ciclo celular y crecimiento)		
S. Bannayan-Riley-Ruvalcaba	Mutaciones gen PTEN	10q23.31
S. Cowden	Mutaciones gen PTEN	10q23.31-10q22.3
S. Sotos	Mutaciones gen NSD1	5q35
S. Weaver	Mutaciones gen NSD1	5q35

LOH, Pérdida de heterocigosidad; CBS, cistationina-β-sintetasa. HN: Hipoglucemia neonatal.

Un nuevo tratamiento, consiste en el empleo de pegvisomanto, un antagonista del receptor de GH, que compite con la GH nativa por el receptor de GH, previniendo su dimerización functional (un proceso que es prioritario para la traducción de la señal de GH y la síntesis y secreción de IGF-1).

Esta droga normaliza las concentraciones séricas de IGF-1 en más del 90% de los pacientes, mejora la resistencia a la insulina, disminuye los niveles de glucemia en ayunas, mejorando el control diabético y, con la normalización de los niveles de IGF-1, induce una reducción rápida de los marcadores de formación y resorción ósea. En los pacientes con acromegalia, la dosis de adulto es de 10 a 30 mg, administrada de forma subcutánea una vez al día. Este tratamiento puede ser de utilidad como coadyuvante en los pacientes quienes continúan

produciendo cantidades excesivas de GH y presentan niveles elevados de IGF-1 tras la cirugía o la radiación hipofisaria. La experiencia es limitada, siendo necesarios estudios a largo plazo para determinar su seguridad en relación al crecimiento del tumor hipofisario y la toxicidad hepática.

El pegvisomanto es un análogo de GH, que ha sido estructuralmente alterado para actuar como un antagonista del receptor de GH. El pegvisomanto es una proteína de ADN recombinante que contiene 191 aminoácidos a los que varios polímeros de polietinilglicol (PEG) pueden unirse covalentemente (predominantemente de 4-6 PEG/molécula de proteína).

Factores de crecimiento extra – Insulina – IGF-1, IGF-2

Hiperinsulinismo – Lipodistrofia

La lipodistrofia incluye un grupo infrecuente de anomalías caracterizadas por la ausencia generalizada o parcial de tejido adiposo, resistencia a la insulina, hiperinsulinemia, hiperlipidemia y diabetes mellitus no cetósica. Se han identificado algunas mutaciones en genes específicos en formas de lipodistrofia generalizada transmitidas según un patron mendeliano autosómico recesivo –*BSCL-1* (9q34.3) y *BSCL-2* (11q13); en formas parciales de lipodistrofia (tipo Dunnigan)– *LMNA* (1q21.2) y una variante de lipodistrofia parcial familiar (brazos, cara y cuello) en el gen *PPAR* (tabla 3). Algunas observaciones recientes efectuadas en ratones transgénicos y en humanos, han demostrado que la resistencia a la insulina, hiperinsulinemia y diabetes mellitus son el resultado de la ausencia de grasa y la consiguiente deficiencia de leptina y adiponectina, péptidos que pueden influenciar la sensibilidad a la insulina y el balance energético. En efecto, existen evidencias que demuestran que la leptina desempeña una función relevante en la regulación de la ingesta, el gasto de energía y la función neuroendocrinológica.

Lipodistrofia congénita de Berardinelli-Seip (BSCL)

Su prevalencia se ha estimado en menos de 1 caso por millón de habitantes.

Los pacientes con lipodistrofia generalizada congenita autosómica recesiva presentan gigantismo, velocidad de crecimiento acelerada, elementos acromegaloides, grandes manos, pies y pabellones auriculares, mandíbula prominente y edad ósea acelerada. Estos pacientes pueden mostrar macrosomía en el momento del nacimiento o gigantismo postnatal.

La pérdida de la grasa subcutánea es la primera manifestación al nacimiento o en la lactancia y, gradualmente, con el paso de los años, el desarrollo completo de las anomalías descritas. La ausencia generalizada de grasa afecta al tejido subcutáneao de la cara, tronco y extremidades superiores, así como perirrenal y retroperitoneal, entre otras áreas. Aunque parece que la grasa se encuentra ausente a la inspección, los adipocitos están presentes, si bien parecen inmaduros y contienen escasa cantidad de lípidos intracelulares.

TABLA 3. **Bases moleculares de la lipodistrofia**

1. Lipodistrofia congénita generalizada de Berardinelli-Seip (BSCL)
   – Gen en 9q43.3 *(BSCL-1)* codifica AGPAT2 (1-acilglicerol-3-phosphate O-aciltransferasa 2) una enzima que cataliza una reacción esencial en la vía de síntesis de glicerofosfolípidos y triacilglicerol, resultando en adipocitos depleccionados de triglicéridos
   – Gen en 11q13 (*BSCL-2*) que codifica la proteína seipina, proteína de 398 aminoácidos con su mayor expression en el cerebro, en la mayoría de las regions del SNC y expression débil en los adipocitos; sugiriendo unn defecto primario en el eje hipotálamo-hipófisis-adipocito
2. Lipodistrofia familiar parcial, autosómica dominante, tipo Dunnigan (pérdida de grasa subcutánea de miembros superiores y tronco, con escasa afectación de cara y cuello y grasa visceral y, en ocasiones, de la parte superior del tronco)
   – Mutaciones del gen *LMNA* (1q21.2) que codifica la proteína lamina
   – Los portadores de mutaciones en el gen *LMNA* muestran niveles disminudos de leptina y adiponectina y niveles elevados de insulina, triglicéridos y ácidos grasos libres.
3. Variante de lipodistrofia parcial familiar, con grasa subcutánea disminuida de la cara, cuello y extremidades; hipertrigliceridemia y diabetes mellitus
   – Mutación en *PPAR*$_\gamma$ (gen del receptor-γ-activador-proliferador de peroxisoma – 4p15.1). Este gen está compuesto de 13 exones y codifica una proteína de 798 aminoácidos. PPAR$_\gamma$ es un receptor nuclear activado por ácidos grasos y eicosanoides, que poseen una función relevante en la diferenciación del preadipocito a adipocito maduro
   – Las tiazolidinodionas (rosiglitazona o pioglitazona) son agonistas de PPAR$_\gamma$ y promueven tanto la diferenciación a adipocitos como la sensibilidad a la insulina

Aún se desconoce si la ausencia de grasa es primaria o secundaria a una disfunción hipotalámica. Recientemente, Agarwal et al (2002) han detectado mutaciones en el gen 9q34.3, que codifica 1-acilglicerol-3-fosfato 0-aciltransferasa 2 (*AGPAT2*), causantes del síndrome de lipodistrofia congénita de Berardinelli-Seip (BSCL1). La enzima AGPAT2 cataliza una reacción esencial en la vía de biosíntesis de glicerofosfolípidos y triacilglicerol, afectando a la síntesis de triacilglicerol en el tejido adiposo. Las mutaciones de este gen pueden causar lipodistrofia mediante la deplección de triglicéridos de los adipocitos. Magre et al (2001) han encontrado en varias familias mutaciones en el gen *BSCL2* (11q13) que codifica una proteína denominada "seipina", una proteína de 398 aminoácidos que podría ser una proteína transmembrane. El gen *BSCL2* contiene 12 exones. Magre et al han demostrado que la expression más intensa de este gen se produce en el cerebro, en la mayoría de las regiones del sistema nervioso central; por el contrario, la expresión más débil se produce en adipocitos, sugiriendo una alteración primaria

del eje hipotálamo-hipofisario. Por consiguiente, es posible que la distrofia generalizada congénita sea causada por alteraciones en diferentes vías en el adipocito o en el eje hipotálamo-hipofisario.

En ausencia de depósitos de tejido adiposo, el exceso de lípidos se acumula en tejidos no adiposos, tales como los hepatocitos, el esqueleto, las células musculares cardíacas y las células β-pancreáticas. Estas células están diseñadas para almacenar grasa en situaciones extraordinarias. Los triglicéridos intramiocelulares y la esteatosis hepatica se encuentran asociados a resistencia a la insulina por razones aún no bien establecidas; si bien, posiblemente, podría estar relacionado con los ácidos grasos.

Todos los pacientes con lipodistrofia presentan niveles muy disminuidos de leptina y adiponectina, así como grados variables de resistencia a la insulina. En los últimos años, se ha demostrado que la resistencia a la insulina, la hiperinsulinemia, la diabetes mellitus y la hiperlipidemia son debidos a la ausencia de tejido adiposo y, consiguientemente, deficiencia de leptina y adiponectina. Yamauchi et al (2001) demostraron que la resistencia a la insulina, en ratones con lipodistrofia gteneralizada, podría revertirse mediante la administración sistémica de leptina y adiponectina combinadas, pero solo parcialmente si se administra leptina o adiponectina de forma aislada.

De forma similar en el ser humano, Oral et al (2002) demostraron una gran mejoría en el control de la glucemia, hipertrigliceridemia y esteatosis hepática en pacientes tratados con leptina recombinante (0,04 to 0,08 mg/kg/día) durante 4 meses. No obstante, la mejoría, aunque manifiesta, no fue completa. Es posible que la solución completa de las anomalías metabólicas pudiera producirse mediante la administración simultánea de leptina y adiponectina, como ocurre en el ratón, por lo que se requiere la realización de este experimento.

La mejoría en la acción de la insulina se ha asociado con una marcada reducción en el contenido de triglicéridos hepático y muscular. La leptina estimula la oxidación de los ácidos grasos y previene el acúmulo de lípidos en tejidos no adiposos. Estas acciones mejorarían la resistencia a la insulina. La acción de la leptina es mediada tanto periféricamente (directamente sobre el músculo), como centralmente (a través del eje del hipotálamo y el sistema nervioso simpatico).

Obesidad

Los niños obesos tienden a incrementar su velocidad de crecimiento, a ser más altos que los niños de su edad que son delgados y a presentar maduración ósea esquelética avanzada. No obstante, aunque los niños obesos prepuberales obesos son más altos que los niños de su edad no obesos, no alcanzan una talla adulta excesiva.

Recientemente, se ha comunicado que las gráficas de crecimiento para los niños obesos hasta la edad de 13 años y de niñas hasta la edad de 12,5 años, demuestran que éstos, son más altos que los niños y niñas de edades similares y no obesos hasta esas edades. Aunque los niños obesos presentan aceleración en su edad ósea, muestran, asimismo, un acortado estirón de crecimiento durante la pubertad, lo que les conduce a obtener una talla adulta normal.

La talla alta, asociada a velocidad de crecimiento incrementada, es mediada, probablemente, por la insulina e IGF-1. Los niños obesos muestran niveles séricos normales o elevados de IGF-1, pese a presentar concentraciones de GH prácticamente suprimidas, comparado con los individuos de peso normal. Es posible que la insulina y el IGF-1 (y la testosterona en algunas niñas) contribuyan a incrementar la velocidad de crecimiento, la masa magra y la maduración ósea, asociadas con sobrenutrición.

Deficiencia de factores necesarios para prevenir la elongación de los huesos

Síndrome de Marfan

Consiste en una alteración del tejido conectivo que afecta al esqueleto humano, con elongación de los huesos tubulares (dolicomorfismo), el sistema cardiovascular y el sistema ocular (subluxación del cristalino).

Se transmite siguiendo un patrón mendeliano autosómico dominante. Aproximadamente el 85% de los pacientes presentan antecedentes familiares y, en el 15% de ellos, la presentación es esporádica. Hoy sabemos que este síndrome es debido a una anomalía en el gen de la fibrilina 1 (*FBN1*) cartografiado en el cromosoma 15 (15q21.1).

Alteraciones de los genes relacionados con la regulación del ciclo celular, crecimiento y supresión tumoral

Síndrome de Sotos

Descrito en 1964, está conformado por talla alta, gran dolicocefalia, configuración facial característica (100%), edad ósea avanzada (84%) y anomalías neurológicas no progresivas con retraso mental. La prevalencia es desconocida, aunque se trata, probablemente, de uno de los síndromes más frecuentes de hipercrecimiento, después del síndrome de Marfan y el síndrome de Williams-Beuren.

El hallazgo clínico fundamental es el hipercrecimiento prenatal y postnatal. La talla adulta en varones se sitúan en torno a 184,3 ± 6,0 cm y en mujeres en torno a 172,9 ± 5,7 cm, lo que supone un incremento respecto de la talla genética de 11 y 6 cm, respectivamente. No obstante, se han descrito tallas adultas más elevadas: de 193 cm a 203 cm en varones y hasta 188 cm en mujeres.

La configuración cráneofacial es muy característica: frente prominente, disminución de la línea del cabello fronto-pariental, gran dolicocefalia, hipertelorismo, inclinación antimongoloide de los párpados, paladar ojival y estrecho, palatino prominente serrado y mentón promi-

nente. Aproximadamente, el 60-80% de los pacientes presentan una erupción prematura de sus dientes.

Las manifestaciones del sistema nervioso central son frecuentes. El retraso en las adquisiciones del desarrollo, para caminar, hablar y, en particular el lenguaje, está casi siempre presente y la torpeza es frecuente (60-80% de los casos), como lo es la hipotonía y la laxitud articular. La deficiencia mental está presente en el 80-85% de los casos, exhibiendo un coeficiente intelectual de 72 y un rango entre 40 y límite de la normalidad. Las convulsiones pueden estar presentes en un 30% de los casos. Existe una incidencia incrementada de tumores cerebrales (2,2-3,9%). La presencia de ventrículos cerebrales ligeramente alargados y la presencia de espacios subaracnoideos aumentados, son hallazgos frecuentes que, habitualmente, no requieren ningún tipo de tratamiento.

Otras anomalías que pueden presentarse, son las siguientes: defectos septales cardíacos, cifoescoliosis, alteraciones urogenitales (hidronefrosis, riñones hipoplásicos, agenesia renal, dilatación de la pelvis renal), hernias inguinales, alteraciones oftalmológicas (estrabismo, anomalías del nervio óptico o de la retina), alteraciones endocrinológicas (hipotiroidismo primario, entre otras). No obstante, no se han descrito alteraciones endocrinológicas capaces de explicar el rápido crecimiento de estos pacientes.

La existencia de una causa genética se ha sospechado desde hace mucho tiempo, habiéndose descrito varias familias con miembros afectos en dos on tres generaciones, sugiriendo un patrón de herencia autosómico dominante. No obstante, la mayoría de los casos son esporádicos, aunque podrían ser debidos a nuevas mutaciones (afectando preferentemente al cromosoma paterno).

Recientemente, se han descrito mutaciones en el gen *NSD1* (5q35) en el 60-75% de casos esporádicos, indicando que la haploinsuficiencia del gen *NSD1* es la causa más importante de síndrome de Sotos (Kurotaki, 2002). No obstante, es posible que existan otras anomalías genéticas. El hallazgo de que las mutaciones en el gen *NSD1*, tanto heterocigotas como hemicigotas, es consistente con un patrón autosómico dominante en la mayoría de los casos de síndrome de Sotos. Hay que indicar que existen diferencias en el expectro de las mutaciones del gen *NSD1* demostradas hasta la fecha entre los pacientes japoneses y los no japoneses. En efecto, la incidencia de deleciones en este gen es más elevada en los pacientes japoneses, mientras que las mutaciones intragénicas son más communes en pacientes no japoneses.

El gen humano *NSD1* consta de 23 exones, codifica una proteína de 2696 aminoácidos y se expresa en el cerebro fetal humano, lo que podría explicar el gran cerebro y la deficiencia mental en estos pacientes. También se expresa en el músculo esquelético, riñón, bazo, leucocitos periféricos y timo. La proteína a la que da lugar este gen interactúa con un dominio de unión a receptores hormonales nucleares, pudiendo actuar como co-represor o como co-activador. El hallazgo de que la haploinsuficiencia del gen *NSD1* induce hipercrecimiento en el síndrome de Sotos, implica que el gen *NSD1* actúa como co-represor de genes que promueven el crecimiento.

TABLA 4. **Síndrome de Sotos. Correlación genotipo-fenotipo en 88 pacientes**

		%
Configuración cráneofacial		100
Hipercrecimiento		93-100
Edad ósea avanzada		84
Desarrollo retrasado		100
Cardiopatías congénitas*	(deleción)	50
	(mutación)	13
Malformaciones renales	(deleción)	17
	(mutación)	0

**NSD1* no se expresa en el corazón, lo que sugiere la afectación de un gen diferente, posiblemente próximo en la enfermedad cardíaca congénita en el síndrome de Sotos.

Todos los ratones "knock-out" homocigotos para el gen *NSD1* fallecen antes del día embrionario 10,5. Por consiguiente, se considera que el gen *NSD1* es crucial para el desarrollo postimplantación. La infertilidad, el aborto y los niños nacidos muertos, podrían ser una explicación para el bajo número de casos familiares.

No existe ningún marcador bioquímico para este síndrome. El diagnóstico se basa, pereferentemente, en sus aspectos clínicos. Las manifestaciones clínicas más características son la configuración cráneofacial y el crecimiento excesivo. Sin estos datos, no puede efectuarse el diagnóstico.

La correlación genotipo-fenotipo en 88 pacientes con síndrome de Sotos queda reflejada en la tabla 4.

El tratamiento de estos pacientes debe dirigirse fundamentalmente a la deficiencia mental y a la talla alta, particularmente en niñas, las dificultades sociales y de conducta durante la infancia y la inmadurez en el adulto, así como la posibilidad del desarrollo de un tumor cerebral y el riesgo de transmisión. Los individuos afectos son fértiles, no existiendo ninguna evidencia de que su esperanza de vida esté acortada.

Síndrome de Weaver

Fue descrito en 1974. Se caracteriza por hipercrecimiento prenatal y postnatal, facies inusual, maduración ósea avanzada y camptodactilia. Se han comunicado al menos 37 casos (21 varones y 16 mujeres).

Los varones alcanzan una talla adulta entorno a 194,2 cm, un peso de 102,2 kg y un perímetro craneal de 61 cm. Las mujeres alcanzan una talla adulta alrededor de 176,3 cm, un peso de 87,6 kg and y un perímetro craneal de 59,5 cm.

El hipercrecimiento está presente al nacimiento o se inicia durante la lactancia. Aproximadamente el 80% de

los pacientes están retrasados desde el punto de vista del desarrollo o tienen retraso mental. El retraso mental puede ser desde ligero hasta severo. Muchos de estos elementos se asemejan al síndrome de Sotos. Las características cráneofaciales, aunque algo similares, son algo diferentes. En efecto, los pacientes con síndrome de Weaver presentan hipertelorismo, pabellones auriculares grandes, puente nasal deprimido, inclinación antimongoloide de los párpados, pero el cráneo, en muchos casos, no es dolicocéfalo (el occipucio es, a menudo, plano) y no tienen mentón prominente y la cara es ancha.

Otro elemento característico es que, en muchos casos, existe hipertonía más que hipotonía. Es muy llamativo la existencia de una maduración ósea avanzada, con una madurez mucho más acelerada en el carpo que en la mano. Los huesos largos están ensanchados o en bisel, y la camptodactilia es frecuente.

La mayoría de los casos son esporádicos, si bien se ha comunicado transmisión de padres a hijos en cinco ocasiones, sugiriendo un patrón de herencia autosómico dominante. Recientemente, se han descrito mutaciones en el gen *NSD1* en el 46% de pacientes (6 de 13) con síndrome de Weaver, lo que sugiere que el síndrome de Sotos y el síndrome de Weaver son síndromes alélicos.

Bibliografía

1. Agarwal AK, Arioglu E, de Almeida S et al. AGPAT2 is mutated in congenital generalized lipodystrophy linked to chromosome 9q34. Nature Genetics 2002;31:21-3.

2. Agwu JC, Shaw NJ, Kirk J et al. Growth in Sotos syndrome. Arch Dis Child. 1999;80:339-42.

3. Argente J, Perez-Jurado LA, Sotos JF. Molecular bases of pathological growth. The Journal of Endocrine Genetics 2000;1:179-210.

4. Argente J, Sotos JF. Hipercrecimientos. Pediatr Intergral 2003; VII(6):412-26.

5. Cohen, Jr MM, Neri G, Weksberg R. Overgrowth Syndromes Oxford University Press, 2002.

6. Cole TRP. Sotos syndrome, En: Cassidy SB, Allanson JE, eds. management of Genetic Syndromes. New York: Wiley-Liss, 2001; p. 389-404.

7. Douglas J, Hanks S, Temple IK et al. NSD1 mutations are the major cause of Sotos syndrome and occur in some cases of Weaver syndrome but are rare in other overgrowth phenotypes. Am J Hum Genet 2003;72:132-43.

8. Friedman J. Fat in all the wrong places. Nature. 2002;415(6869): 268-9.

9. Glaser B, Hirsch HJ. Genetics for Endocrinologists. The Molecular Genetic Basis of Endocrine Disorders Remedia: London – Chicago, 2003.

10. Kurotaki N, Imaizumi K, Harada N et al. Haploinsufficiency of NSD1 causes Sotos syndrome. Nat Genet 2002;30:365-6.

11. Magre J, Delepine M, Khallouf E et al. Identification of the gene altered in Berardinelli-Seip congenital lipodystrophy on chromosome 11q13. Nature Genetics 2001;28:365-70.

12. Minokoshi Y, Kim YB, Peroni OD et al. Leptin stimulates fatty-acid oxidation by activating AMP-activated protein kinase. Nature 2002;415:339-43.

13. Oral EA, Simha V, Ruiz E et al. Leptin-replacement therapy for lipodystrophy. New England Journal of Medicine 2002;346: 570-8.

14. Peters JM, Barnes R, Bennett L et al. Localization of the gene for familial partial lipodystrophy (Dunnigan variety) to chromosome 1q21-22. Nature Genetics 1998;18:292-5.

15. Rio M, Clech L, Amiel J et al. Spectrum of NSD1 mutations in Sotos and Weaver syndromes. J Med Genet. 2003;40:436-40.

16. Shackleton S, Lloyd DJ, Jackson SN et al. LMNA, encoding lamin A/C, is mutated in partial lipodystrophy. Nat Genet 2000;24:153-6.

17. Sotos JF, Argente J. Hipercrecimiento (I) y (II). En: Argente J, Carrascosa A, Gracia R, Rodriguez F, eds. Tratado de Endocrinología Pediátrica y de la Adolescencia, 2ª ed. Barcelona: Doyma, 2000; p. 479-541.

18. Sotos JF, Argente J. Hipercrecimiento. Revista de Hormona y Factores de Crecimiento, 2000;IV:2-72.

19. Sotos JF, Argente J. Postnatal Non-Endocrine Overgrowth. Martini L, ed. Encyclopedia of Endocrinology and Endocrine Diseases Academic Press; SanDiego, CA (en prensa, Abril de 2004).

20. Sotos JF, Argente J. Beckwith-Wiedemann Syndrome. Martini L, ed. Encyclopedia of Endocrinology and Endocrine Diseases Academic Press; SanDiego, CA (en prensa, Abril de 2004).

21. Sotos JF, Dodge PR, Muirhead DM, Crawford JD, Talbot NB. Cerebral giantism: A syndrome of excessively rapid growth with acromegalic features and a nonprogressive neurological disorder, New Eng J Med 1964;271:109.

22. Sotos JF. Sotos Syndrome. Chapter 5 - Dysmorphic Disorders. Ed: NORD The NORD Guide to Rare Diseases. Lippincott, Philadelphia: Williams & Wilkins, 2003; p. 255.

23. van der Lely AJ, Hutson RK, Trainer PJ et al. Long-term treatment of acromegaly with pegvisomant, a growth hormone receptor antagonist. Lancet 2001;358:1754-9.

24. Visser R, Matsumoto N. Genetics of Sotos syndrome. Curr Opin Pediatr 2003;15:598-606.

25. Zonana J, Sotos JF, Romshe CA, Fisher DA, Elders MJ, Rimoin DL: Dominant inheritance of cerebral gigantism. J Pediatr 1977; 91:251-6.

XXVI Congreso de la Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica

CRECIMIENTO, METABOLISMO Y NUTRICIÓN, Y MISCELÁNEAS

1
EFECTOS DE LOS GLUCOCORTICOIDES SOBRE LA PROLIFERACIÓN Y EXPRESIÓN GÉNICA EN CONDROCITOS EPIFISEALES HUMANOS EN CULTIVO

L. Audí[1], M. Fernández-Cancio[1], C. Esteban[1], P. Andaluz[1], N. Torán[2] y A. Carrascosa[1]

Servicios de [1]Pediatría (Endocrinología Pediátrica) y Servicio de Anatomía Patológica[2]. Hospital Vall d'Hebron. Barcelona.

La administración crónica de glucocorticoides afecta, durante la infancia y la adolescencia, el crecimiento longitudinal del esqueleto así como su mineralización. Los mecanismos a través de los cuales los glucocorticoides provocan efectos a nivel de los tejidos que dan soporte al crecimiento longitudinal y a la mineralización son múltiples e implican tanto efectos indirectos como directos sobre ellos. Los condrocitos del cartílago de crecimiento están regulados por vía sistémica por hormonas y factores de crecimiento, pero existe un sistema local de síntesis y acciones para- y autocrinas de factores de transcripción y de crecimiento. Los principales objetivos del trabajo son contribuir a dilucidar in vitro los mecanismos implicados en los efectos de los glucocorticoides sobre el crecimiento longitudinal del esqueleto y su mineralización.

Se han realizado experimentos de incubación de condrocitos epifiseales humanos con protocolos que incluyen concentraciones variables de dexametasona (Dx) con/sin la adición del anti-glucocorticoide RU-486 y con/sin la adición de IGF1. Se han estudiado los efectos directos de estos tratamientos sobre la proliferación celular y sobre la expresión y la síntesis de proteínas de la matriz extracelular del cartílago (colágeno tipo II, aggrecan y COMP), de factores de crecimiento, proteínas de transporte y receptores (IGF1, IGF2, IGFBP3, IGF1R, VEGF, GHR, VDR, receptor de glucocorticoide) y de factores de transcripción (CBFA1, SOX-9) que regulan la proliferación y la diferenciación de las células del cartílago de crecimiento, mediante la técnica de PCR cuantitativa a tiempo real.

La Dx a la concentración 10-9 M estimula la proliferación celular (130 ± 12%; p = 0,03) mientras que concentraciones superiores la inhiben de forma dosis dependiente (10-6 M: 80 ± 7%; p = 0,02). El IGF1 tiene un efecto estimulador sobre la proliferación (446 ± 50%; p < 0,01) y revierte el efecto inhibidor de las concentraciones elevadas de Dx.

La Dx (10-9/10-6 M) inhibe la expresión de IGF1 (58-9%), de IGFBP3 (55-6%), de aggrecan (59-38%), de COL2A1 (73-23%), de VDR (73-30%), de VEGF (98-11%) y con menor intensidad de SOX-9 (125-47%) y receptor de glucocorticoide (94-68%), mientras que no afecta prácticamente la expresión de IGF2 (111-89%), IGF1R (95-85%), GHR (131-85%), CBFA1 (96-130%) ni COMP (145-122%). El RU-486 (10-6 M) revierte parcialmente la inhibición provocada por la Dx a 10-6 M. El IGF-I estimula la expresión de IGF2 (158%), IGFBP3 (260%), SOX-9 (183%), aggrecan (398%), VDR (125%), GHR (178%), COL2A1 (383%) y VEGF (225%) mientras que inhibe su propia expresión (58%), así como la de IGF1R (46%) y de COMP (20%). El IGF1 no revierte la inhibición provocada por la Dx a 10-6 M a excepción de los genes de aggrecan (172%) y COL2A1 (137%).

En un sistema in vitro de cultivo de condrocitos humanos procedentes de la zona proliferativa del cartílago de crecimiento, los glucocorticoides inhiben la proliferación celular y la expresión de genes implicados en la proliferación y la diferenciación.

2
ANÁLISIS GENÉTICO DE SHOX Y SHOX2 EN PACIENTES CON TALLA BAJA

K.E. Heath, F.J. Lozano Pascual, S. Benito Sanz, A. Campos Barros y J. Argente Oliver

Servicio de Endocrinología y Laboratorio de Investigación. Hospital Infantil Universitario Niño Jesús. Universidad Autónoma de Madrid.

Introducción: El gen SHOX ("short stature homeobox-containing gene") está localizado en la región pseudoautósomica del brazo corto de los gonosomas (PAR1). Las mutaciones en una de las copias de SHOX producen haploinsuficiencia, una dosis insuficiente de proteína SHOX. La haploinsuficiencia del gen SHOX aparece asociada con síndrome de Turner, discondrosteosis de Léri-Weill (LWD), displasia de Langer (LMD) y talla baja idiopática (TBI). El gen SHOX2 (3q25-26) es un homólogo muy similar a SHOX, de función aún desconocida.

Objetivos generales: *1.* Estimación de la incidencia y prevalencia de las mutaciones del gen SHOX en la población española. *2.* Estimación de la incidencia y prevalencia de LWD y LMD diagnosticados molecularmente en la población española. *3.* Estimación de la incidencia de las mutaciones en el gen SHOX en pacientes con TBI en la población española, y *4.* Investigación de la posible función del gen SHOX2 en el crecimiento.

Objetivos específicos: Determinar la existencia de anomalías en los genes SHOX y SHOX2 en 5 familias singulares afectas de: síndrome de Turner (2), LWS (2) y TBI (1).

Métodología: *1.* Análisis de deleciones amplias. Mediante combinación de dos técnicas: ensayo mediante MLPA ("Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification") y análisis de microsatélites. *2.* Análisis de microinserciones/deleciones y

mutaciones de punto en regiones codificantes, transiciones intrón/exón y regiones reguladoras cuando no se detecta una deleción en SHOX y SHOX2. El "screening" inicial para la detección de este tipo de mutaciones se efectúa mediante dHPLC (Transgenomic WAVE).

Resultados: *1.* Hemos caracterizado seis marcadores microsatélites mediante PCR y ABI3100: uno en el intrón 1 de SHOX, tres localizados en los flancos de SHOX y dos marcadores de cromosomas autosómicos como controles. *2.* Hemos optimizado y caracterizado 23 amplicones de los genes SHOX y SHOX2 mediante PCR, dHPLC y secuenciación. *3.* Se presentan los resultados obtenidos en el diagnóstico molecular de los genes SHOX y SHOX2 en cinco familias con talla baja (2 LWD, 2 síndrome de Turner y 1 TBI).

Conclusión: Los ensayos MLPA, microsatélites y dHPLC son idóneos para la detección de anomalías en el gen SHOX y SHOX2.

3
ESTUDIOS MOLECULARES EN PACIENTES CON SÍNDROMES DE SOTOS EN POBLACIÓN ESPAÑOLA

P. Lapunzina[1], A. Delicado[2], L. Magano[3], D. Arjona[4], M.A. Mori[2], C. Amiñoso[4], M.L. de Torres[2], L. Fernández[2], M.C. Roche[5], M. Palomares[2], I. Incera[3], P. Arias[3], I. López Pajares[2] y R. Gracia Bouthelier[1]

Servicios de [1]Endocrinología Infantil, [2]Genética Médica, [3]Genética Molecular, [4]Secuenciación Automática y [5]Neurología Infantil. Hospital Universitario La Paz. Madrid.

Introducción: El Síndrome de Sotos (SS) es una patología de origen genético (delecciones o mutaciones puntuales del gen *NSD1*, en la región 5q35) que se caracteriza por presentar al menos dos de los tres parámetros antropométricos clásicos (peso, talla, perímetro cefálico) por encima del percentil 95 o + 2 desviaciones estándar por encima de la media para edad y sexo. Los pacientes con SSo presentan mayor riesgo de desarrollar retraso mental y una frecuencia mayor de tumores en la edad infantil o la adolescencia temprana que en la población general

Pacientes, material y métodos: El Registro de Síndromes de Sobrecrecimiento recientemente iniciado en nuestro centro contabiliza actualmente 120 individuos con Síndromes de Sobrecrecimiento. Entre estos, 29 pacientes tienen diagnóstico clínico de SS. Se han realizado estudios moleculares de la región crítica del SS (5q35) a través de 5 microsatélites polimórficos (2 intragénicos y 3 extragénicos) cercanos o dentro del gen *NSD1* en 15 pacientes y estudios moleculares de la región codificante (23 exones) del gen *NSD1* en 11 pacientes con diagnóstico clínico de SS.

Resultados: Se ha hallado microdelección en un paciente y mutaciones intragénicas en 10 pacientes con SS.

La microdelección convella a una haploinsuficiencia del gen y genes vecinos de la región 5q35. Las mutaciones intragénicas halladas son inserciones de T y A, inserción-deleción de secuencias pequeñas (4-12 pares de bases), mutaciones tipo missense (cambio de aminoácidos) y mutaciones tipo nonsense (stop). Las mutaciones están distribuidas a lo largo del gen, con una frecuencia mayor de alteraciones en exón 5 del mismo, y alteraciones de truncamiento de la proteina en la región 5′ del gen, entre los exones 2 y 13.

Conclusiones: Los estudios moleculares en SS confirmaron el diagnostico clínico presuntivo en más del 90% de los casos y son de utilidad para el seguimiento de los pacientes y el asesoramiento de la familia. A la vez, en adultos jóvenes, permiten la posibilidad de realizar diagnóstico prenatal para la descendencia. El hallazgo de delecciones y mutaciones en el gen *NSD1* en los pacientes con SS permite una correlación genotipo-fenotipo y colaborará en el conocimiento de los mecanismos moleculares implicados en el (sobre)crecimiento y el cáncer.

4
NUEVAS TÉCNICAS DE ANÁLISIS GENÉTICO EN LA INVESTIGACIÓN Y DIAGNÓSTICO MOLECULAR DE LAS BASES GENÉTICAS DEL HIPOCRECIMIENTO ARMÓNICO Y DIABETES MELLITUS TIPO MODY

A. Campos Barros, K.E. Heath, L. Soriano Guillén, L. de Graaff y J. Argente Oliver

Laboratorio de Investigación, Departamento de Endocrinología. Hospital Infantil Universitario Niño Jesús. Madrid.

Introducción: Las nuevas técnicas de análisis genómico, idóneas para un mejor y más rápido diagnóstico molecular, aún excepcionalmente disponibles en la investigación clínico-experimental, deberán incorporarse en breve a la práctica clínica diaria, al objeto de permitir un diagnóstico diferencial precoz y preciso de cada paciente.

Objetivo: Investigación del diagnóstico molecular de pacientes afectos de hipocrecimiento armónico y diabetes mellitus (DM) tipo MODY mediante el análisis genético de mutaciones y polimorfismos de los genes potencialmente implicados.

Pacientes: *1.* Pacientes con deficiencia aislada de GH (DAGH); deficiencia combinada de hormonas hipofisarias (DCHH); resistencia a la acción de GH (síndrome de Laron) y talla baja idiopática (TBI). Se incluyen pacientes con hipocrecimiento armónico que cumplen los siguientes requisitos: Talla < –2 DE; velocidad de crecimiento < P10 o mantenida < P25; rasgos fenotípicos de deficiencia de IGF-I, ya por deficiencia de GH, ya por resistencia de GH; niveles plasmáticos de GH tras dos tests farmacológicos con pico < 10 ng/ml; niveles plasmáticos de IGF-I, e IGFBP-3 < P10, de acuerdo con nuestros estudios previos. El análisis de los niveles plasmáticos de PRL, TSH, ACTH, LH y FSH se utiliza para orientar los estudios moleculares de DCHH. Los niveles plasmáticos de GHBP orientan los estudios clínicos de resistencia a GH por anomalías en el dominio externo del receptor de GH (rGH). *2.* Pacientes y familiares con DM tipo MODY (criterios ADA).

Genes a estudio: *I) Hipocrecimiento armónico*: a) Genes implicados en la DCHH: *POU1F1*, *PROP1*, *LHX3*, *LHX4*, y *HESX1*, asociado este último al fenotipo del síndrome de displasia septo-óptica. b) Genes implicados en la DAGH: *GH1* y del receptor de GHRH, (*rGHRH*): Tipos IA, IB, y II. c) Gen del receptor de GH (*rGH*), involucrado en el síndrome de resistencia a la acción de GH (síndrome de Laron) y TBI. *II) DM tipo MODY:* HNF-4α, MODY tipo 1; Glucoquinasa, MODY tipo 2; HNF-1α MODY tipo 3; IPF-1, MODY tipo 4; HNF-1β, MODY tipo 5; y NeuroD1, MODY tipo 6.

Técnicas de análisis: Sistema WAVE 3500HT de Transgenomic para el análisis de fragmentos por HPLC desnaturalizante (WAVE-dHPLC) en combinación con la secuenciación automática de los fragmentos de interés (ABI 3100).

Resultados: Se han diseñado y optimizado las reacciones de amplificación por PCR y los protocolos de análisis mediante dHPLC para un total de 180 amplicones para las secuencias exónicas, transiciones intron-exón, y para las regiones reguladoras de las secuencias genómicas de los genes en estudio.
Conclusión: Nuestros resultados iniciales demuestran la idoneidad del sistema WAVE-dHPLC para la detección rutinaria de alteraciones moleculares responsables del hipocrecimiento armónico y DM tipo MODY en el ámbito de la práctica clínica.

5
SÍNDROME DE TURNER (1970-2001). ESTUDIO DEL CRECIMIENTO Y DESARROLLO ESPONTÁNEO

J.I. Labarta, M.P. Sanjuán, I. Echevarría, J.J. Calvo, S. Conde, E. Mayayo y A. Ferrández Longás

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

La baja talla es un rasgo constante de las pacientes con síndrome de Turner (ST).
Objetivo: Estudiar el crecimiento y desarrollo espontáneo hasta la edad adulta en pacientes con ST controladas en nuestra Unidad durante el periodo 1970-2001.
Pacientes y métodos: Estudio mixto transversal-longitudinal de 67 pacientes diagnosticadas citogenéticamente de ST: 9 seguidas hasta talla adulta y 58 hasta antes de iniciar tratamiento. Se han estudiado los siguientes parámetros: talla (T), peso (P), edad ósea (EO), pliegue tricipital (PT) y subescapular (PSE), T adulta (TA), T proyectada (TP) de acuerdo a los estándares de Lyon, T genética (TH), telarquia y menarquia. Los resultados se han comparado con los datos de normalidad del Estudio Longitudinal Andrea Prader. Método estadístico: comparación de medias ($p < 0,05$).
Resultados:
1. Crecimiento. Tabla en SDS.

Edad	Talla	Peso	Edad Osea	PT	PSE
RN	–1,6 (n29)	–0,3 (n67)			
1	–1,5 (n13)	–1,8 (n13)	–0,08 (n1)	1,2 (n6)	0,67 (n6)
2	–2,6 (n17)	–1,6 (n16)	–1,7 (n7)	–0,5 (n7)	0,65 (n7)
3	–3,0 (n15)	–1,7 (n14)	–1,4 (n5)	0,8 (n9)	0,41 (n9)
4	–2,9 (n14)	–1,4 (n14)	–1,3 (n10)	0,1 (n10)	–0,7 (n10)
5	–2,8 (n23)	–1,4 (n22)	–1,5 (n12)	0,1 (n13)	0,3 (n13)
6	–3,0 (n26)	–1,2 (n24)	–1,7 (n13)	–0,1 (n13)	0,4 (n13)
7	–3,0 (n19)	–1,1 (n19)	–1,5 (n13)	–0,2 (n13)	0,4 (n13)
8	–3,2 (n18)	–1,3 (n17)	–1,5 (n14)	–0,1 (n12)	0,2 (n12)
9	–3,1 (n26)	–1,2 (n26)	–1,6 (n21)	–0,1 (n18)	0,23 (n18)
10	–2,9 (n20)	0,9 (n20)	–1,3 (n11)	0,3 (n12)	0,4 (n12)
11	–3,6 (n11)	–1,4 (n10)	–1,9 (n6)	0,01 (n8)	–0,04 (n8)
12	–3,9 (n9)	–1,3 (n9)	–2,0 (n6)	1,0 (n7)	1,3 (n7)
13	–4,4 (n9)	–1,6 (n9)	–2,9 (n6)	0,2 (n6)	0,2 (n6)
14	–3,6 (n7)	–1,0 (n7)	–2,5 (n7)	–0,05 (n4)	–0,3 (n4)
15	–3,5 (n16)	–1,2 (n6)	–4,0 (n3)	0,3 (n3)	0,1 (n3)
16	–3,2 (n4)	–0,8 (n4)	–1,0 (n1)	1,0 (n3)	2,1 (n3)
17	–2,2 (n3)	0,5 (n3)	–5,4 (n3)	–	–
18	–2,0 (n3)	0,5 (n3)	–8,2 (n1)	–	–
Adulta	–3,0 (n9)				

Talla Adulta: 146,2 ± 9,1 cm. Diferencia TA-TH: –9,2 ± 6,3 cm. Diferencia TA-TP: –1,5 ± 3,9 cm. El estudio de comparación de medias entre T y P fue significativo desde los 2 hasta los 15 años de edad. Se demuestra una pérdida significativa de talla desde el RN hasta los 3 años de edad. La comparación de medias entre PT y PSE no fue significativa a ninguna edad.
2. Desarrollo puberal. Sobre 63 pacientes con edad igual o mayor a 16 años de edad cronológica o 13 años de EO: telarquia estadío BII (n = 15, 23,8%) a una edad de 10,7 ± 0,9 años (n = 11); menarquia (n = 11, 17,4% del grupo total y 71% del grupo que presentó estadío BII) a una edad de 12,6 ± 1,3 años. Ambas edades coinciden con los estándares normales.
Conclusiones: *1.* Las pacientes con ST presentan una baja talla intrauterina. *2.* El retraso de crecimiento postnatal es de inicio precoz, con una pérdida de talla significativa en la primera infancia, y progresivo, alcanzando la máxima diferencia de talla a los 13 años. *3.* Las pacientes con ST presentan un sobrepeso para la talla desde los 2 años de edad con una tendencia al incremento de peso durante la adolescencia. *4.* La edad ósea está retrasada a lo largo de todo el crecimiento pero especialmente a partir de los 11 años de edad. *5.* La talla adulta se mantiene dentro de lo esperado para la talla proyectada y significativamente por debajo de la talla genética.

6
SÍNDROME DE TURNER (1970-2001): EVALUACIÓN DEL TRATAMIENTO DE LA BAJA TALLA

J.I. Labarta, M.P. Sanjuán, I. Echevarría, J.J. Calvo, S. Conde, E. Mayayo y A. Ferrández

Unidad de Endocrinología Pediátrica. Hospital Infantil Universitario. Zaragoza.

El **objetivo** del presente estudio es evaluar la eficacia de las diferentes terapéuticas utilizadas en el tratamiento de la baja talla del síndrome de Turner (ST).
Pacientes y métodos: 77 pacientes controladas en nuestra Unidad durante el periodo 1970-2001: 57 con crecimiento terminado y 20 con crecimiento no terminado. Grupos (G) analizados: 1 (no tratamiento, n = 9), 2 (Oxandrolona (Ox), n = 20), 3 (GH, n = 25), 4 (GH más Ox, n = 20). Dosis: GH (mg/k/sem): < 1989 0,17; > 1989: 0,33. Ox (mg/k/d): < 1989 0,1; > 1989: 0,05. Años de tratamiento: G2: 4,7 ± 1,9, G3: 5,1 ± 2,2, G4: Ox 3,7 ± 2 y GH 3,8 ± 2,4. Edad inicio estrógenos grupo total: 13,7 ± 2,7 años. Parámetros analizados: talla adulta (TA), T genética (TH), T proyectada (TP) para los estándares de Lyon, T madre (TM), edad cronológica (EC) al inicio y T al inicio del tratamiento. Estándares de referencia: hasta los 15 años (Estudio Andrea Prader) y posteriormente (Estudio Suizo). Método estadístico: comparación de medias ($p < 0,05$).
Resultados:
1. Caracteristicas de las pacientes (tabla 1).
2. Pacientes con crecimiento terminado (n = 57) (tabla 2).
En las pacientes que recibieron GH se comparó la TA en función de la dosis total recibida; se observaron diferencias significativas entre las que recibieron dosis superiores o inferiores a 2, 3, 4 y 5 g observándose un incremento a favor de las dosis supeiores de 5,9; 6,6; 7,5 y 8,9 cm respectivamente. La ecuación de regresión obtenida para el cálculo de la TA predijo un 87% de la misma en función de una constante, de la dosis total de GH (mgr), de la TP y del valor en SDS de la T

TABLA 1

	G 1	G 2 (Ox)	G 3 (GH)	G 4 (GH + Ox)	p < 0,05
TM (cm)	163,1 ± 5,8	156,2 ± 5,7	157,4 ± 5,3	156,1 ± 4,9	G:1-2, 1-3, 1-4
TH (cm)	158,9 ± 4,3	155,7 ± 5,2	157,4 ± 5,4	155,7 ± 5,3	No diferencias
TP (cm)	152,5 ± 5,4	144,5 ± 8,2	146,9 ± 5	142,8 ± 5,7	G:1-2, 1-3, 1-4, 3-4
Talla inicio (SDS)		–3,9 ± 1,5	–3,0 ± 0,9	–3,7 ± 1,1	G: 2-3, 3-4
EC inicio		10,9 ± 2,5	8,3 ± 3,4	8,0 ± 3	G: 2-3, 2-4

TABLA 2

	G 1 (n9)	G 2 (Ox) (n19)	G 3 (GH) (n11)	G 4 (GH + Ox) (n15)	p < 0,05
TA (cm)	146,2 ± 9,1	145,8 ± 7,1	152,7 ± 5,5	148,3 ± 5,3	G: 2-3, 3-4
TA-TH (cm)	–9,3 ± 5,7	–9,3 ± 7,2	–3,6 ± 6,6	–7,7 ± 3,5	G: 2-3
TA-TP (cm)	–1,5 ± 3,9	1 ± 3,9	5,4 ± 4,4	5,2 ± 5,5	G: 1-3, 1-4, 2-3, 2-4

TABLA 3. **Pacientes en tratamiento que ya han superado su TH y/o la TP**

TH (cm)	TP (cm)	EC inicio	TU (cm)	EC	Trato	TU-TH	TU-TP
157,9	148,8	10,2	162,7	17,5	GH	4,9	13,9
162	147,4	4,7	153,0	12,2	GH	–9	5,6
154,6	150,0	12,9	157,8	15,5	GH	3,2	7,8
150,8	135,7	6,5	145,1	18,2	GH	–5,7	9,4
155,9	140,3	9,6	162,3	18	GH	6,4	22
149,7	138,0	2,8	147,5	16,6	GH + Ox	–2,2	9,5
165,2	151,9	7,4	154,6	13,9	GH + Ox	–10,6	2,7
	143,4	7,2	150,2	15,3	GH + Ox		6,8
X ± DE	156,6 ± 5,6	144,4 ± 5,9	7,6 ± 3,2	154,1 ± 6,5	15,9 ± 2,1	–1,8 ± 6,8	9,7 ± 5,9

TU, talla última.

al inicio del tratamiento. Alargamiento quirúrgico: n = 3: ganancia de talla: 9,6 ± 2,3 cm.

3. Pacientes con crecimiento no terminado (n = 17). (GH n = 14; GH + Ox n = 3)

Desde el inicio del tratamiento (EC: 6,5 ± 3,4 años, rango: 1,3-12,9) hasta el último control (EC: 12,6 ± 4,3, rango: 3,2-18,2) se ha producido un incremento de talla de 1,48 ± 0,93 SDS (rango: –0,17 a 3,68) con dosis optimizadas: GH: 0,33 mg/k/sem y Ox. 0,05 mg/k/sem. 3 pacientes (17,6%) han superado ya su TH y 8 pacientes (47%) su TP (véase tabla 3).

Conclusiones: (A) Pacientes con crecimiento terminado: *1.* La TA de las pacientes tratadas sólo con GH fue mejor que la de las tratadas sólo con Ox y que la de las tratadas con GH y Ox. *2.* Todos los grupos de tratamiento mejoraron la talla proyectada pero quedaron por debajo de su talla genética siendo la pérdida significativamente menor en el grupo de GH. *3.* Para mejorar la TA es necesario iniciar el tratamiento con la menor pérdida de talla posible y con dosis total de GH adecuada. (B) Pacientes con crecimiento no terminado: El tratamiento con GH con dosis optimizada (0,33 mg/k/sem) ha producido un incremento medio de talla de 1,5 SDS durante una media de 6 años y ello ha permitido hasta la fecha que casi la mitad hayan superado ya su TP y un 17% su TH.

7

TALLA BAJA IDIOPÁTICA: TALLA ADULTA TRAS TRATAMIENTO CON hGH

R. Yturriaga Matarranz, E. Lara Orejas y A. Coca Pérez
Servicio de Pediatría. Hospital Ramón y Cajal. Madrid.

Presentamos 63 pacientes, 42 niños y 21 niñas, que fueron diagnosticados de deficitarios de hormona de crecimiento (GH), cumpliendo en su momento con todos los criterios auxológicos y analíticos establecidos. Iniciaron el tratamiento a una edad media de 12,46 a (± 1,77) con hGH biosintética a la dosis de 0,23 mgr/k/semana durante una media de 4,83 a (± 1,46). Tras alcanzar la talla adulta, a los 12 meses de finalizar el tratamiento, fueron reevaluados con un test de hipoglucemia insulínica y determinación de IGF1. Por la normalidad de estas pruebas, fueron entonces catalogados en los cuatro subgrupos de Talla Baja Idiopática (TBI) según la clasificación de M.B. Ranke: 21 casos como TBI Familiar con Pubertad Normal (TBIFPN) (33,3%), 19 casos como TBI Familiar con Pubertad Retrasada (TBIFPR) (30,2%), 7 casos como TBI No Familiar con Pubertad Normal (TBINFPN) (11,1%) y 16 casos como TBI No Familiar con Pubertad Retrasada (TBINFPR) (25,4%). Efectuamos un estudio comparativo de los subgrupos, utilizando las tablas de referencia para la población es-

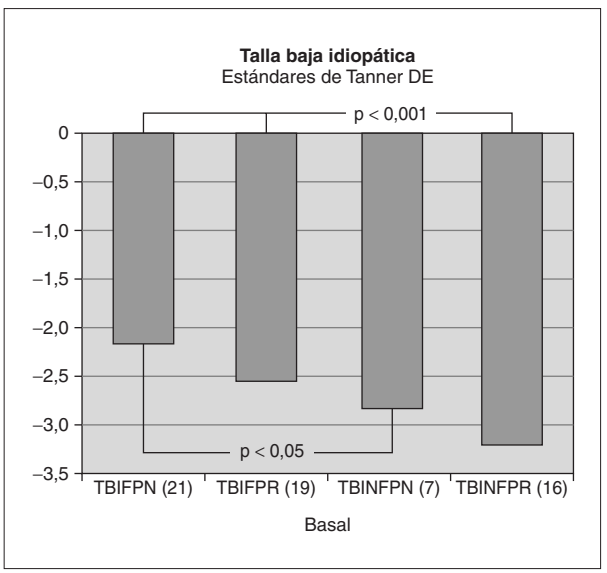


Figura 1

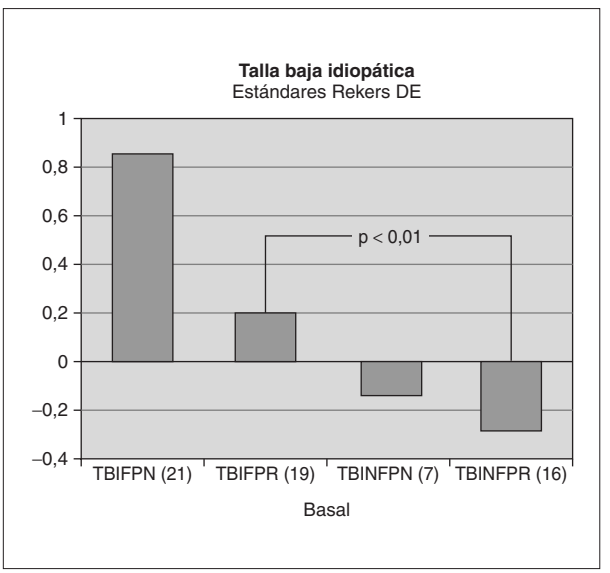


Figura 2

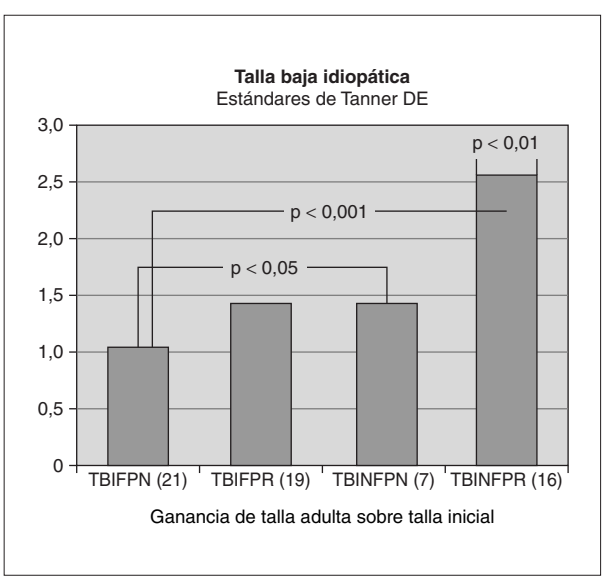


Figura 3

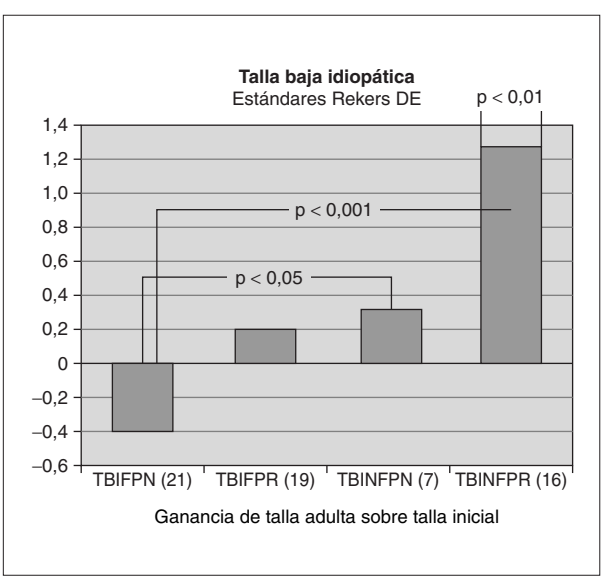


Figura 4

tándar (Tanner Whitehouse 1966). frente a las de Talla Baja Idiopática (Rekers et al, 1996) tanto al inicio del tratamiento como tras alcanzar la talla adulta en todos ellos. En situación basal, utilizando los estándares de Tanner, todos los grupos presentaban una talla baja patológica, inferior a –2,0 DE (entre –2,18 a –3,22 DE). Sin embargo, con la referencia de Rekers, ninguno de ellos presentaba talla baja patológica, estando incluso por encima de la media los dos subgrupos con componente familiar (63,5 % del total de la muestra) (figs. 1 y 2).

Tras finalizar el tratamiento, sin ningún efecto secundario que reseñar, la ganancia de talla con respecto a la talla inicial, fue: Según los estándares de Tanner, en DE, + 1,05 en TBIFPN, + 1,45 en TBIFPR, + 1,44 en TBINFPN y + 2,57 en TBINFPR, siendo esta ganancia estadísticamente significativa en todos los grupos. Utilizando la referencia de Rekers, en DE, existe una disminución de la talla adulta conseguida de –0,41 en el grupo de TBIFPN, existiendo ganancia de talla en el resto, aunque de menor cuantía con respecto a los estándares de Tanner: + 0,21 en TBIFPR, + 0,3 en TBINFPN y de + 1,26 en la TBINFPR, manteniéndose la significación estadística (figs. 3 y 4).

Conclusiones: *1.* Es necesario utilizar las tablas de referencia específicas de cada entidad, para poder valorar la evolución espontánea del paciente y tras la administración de agentes promotores de crecimiento. *2.* En nuestro trabajo, claramente se beneficia de este tratamiento, el grupo de TBINFPR que se corresponde con el clásico de Retraso Constitucional del Crecimiento y Desarrollo. *3.* Contrariamente, en nuestro estudio, el grupo de TBIFPN, ve disminuída su talla adulta, utilizando la referencia específica de TBI. 4. La normalidad analítica de estos pacientes tras finalizar el tratamiento, manifiesta la discutible fiabilidad de los test farmacológicos y/o la existencia de déficits transitorios de GH en pacientes en edad peripuberal. En la exposición, se ampliarán los distintos datos obtenidos.

8
MÉTODO EFICIENTE Y DE UTILIDAD CLÍNICA, PARA LA PREDICCIÓN DE RESPUESTA AL TRATAMIENTO CON SOMATROPINA RECOMBINANTE (rGH) EN PACIENTES CON DÉFICIT SOMATROPÍNICO IDIOPÁTICO

A.M.Lechuga[1], F, Rivas Crepo[2], J. del Valle[3], I. Riaño[2]
y J.L. Lechuga Campoy[1]

[1]Hospital Universitario Puerta del Mar. Cádiz. [2]Hospital Universitario Central de Asturias. Oviedo. [3]Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla.

Introducción: Conocemos que los pacientes con déficit somatotrópico responden, genéricamente, de forma positiva al tratamiento con rGH. Sin embargo, la respuesta individual es excesivamente variable, poniendo en evidencia que, a pesar de los abundantes estudios en este campo, nuestra capacidad diagnóstica aún es inadecuadamente limitada. Muchos clínicos expertos opinan que dicho tratamiento debería indicarse en función del beneficio potencial de cada paciente; pero tal beneficio solo puede apreciarse retrospectivamente, tras un período de tratamiento. En este contexto, sería muy estimable disponer de un método predictor de la respuesta terapéutica. En la última década se han publicado numerosos modelos de predicción de crecimiento; pero ninguno ha logrado generalizarse en la práctica clínica. Unos son excesivamente complicados por sus requisitos técnicos o matemáticos; mientras que otros, adolecen de imprecisión y escasa fiabilidad al no utilizar suficientes referencias fiables.

Hipótesis: El patrón de crecimiento de los niños con déficit somatotrópico, sirve para predecir su respuesta a la terapia sustitutiva. Un modelo de predicción basado en estos datos, de obtención segura y fiable y cálculos accesibles, pondrá al alcance de cualquier clínico el doble objetivo de la precisión y seguridad en el pronóstico de la respuesta.

Objetivo: Conseguir un modelo de predicción de la respuesta al tratamiento de los pacientes deficientes en somatropina fiable, preciso y sencillo, para su utilización en la prácticaclínica diaria.

Pacientes y métodos: 132 pacientes (71 varones) prepúberes, con déficit somatotrópico idiopático, tratados con rGH durante al menos un año. Se extrajo un grupo para la validación del modelo (n = 32), mediante "split sample", comprobando que sus características fuesen indiferenciables estadísticamente del resto, a los efectos del estudio. Se seleccionaron las variables auxológicas más adecuadas mediante métodos estadísticos de exclusión secuencial y de regresión paso a paso, determinando sus coeficientes mediante cálculo matricial. Se comprobó que el modelo resultante cumpliera los requisitos estadísticos de normalidad, linealidad, y homocedasticidad, evitando la colinearidad. El modelo fue validado con la muestra separada al principio.

Resultados: La regresión paso a paso, obtuvo el siguiente modelo: Pronóstico de talla al año de tratamiento (cm) = 1,024 × talla (cm) –5,191 × MOSAED + 3,540 × duración (años) + 2,253 × Dosis (en mg/kg/s) –3,905. Al resultado se le suma 0,948 para los pacientes varones. MOSAED es el cociente entre la edad ósea, y la edad cronológica del paciente antes del tratamiento (ambas en DS). El modelo alcanza un coeficiente de correlación de 0,978 ($p < 0,001$), con una desviación estándar del error de 1,767 cm. Es clínicamente razonable, y fue validado satisfactoriamente ("shrinkage" = 0,99%). Ningún otro método de selección de variables, de entre todos los métodos posibles, consiguió obtener un modelo matemática y clínicamente razonable.

Conclusión: El método matemático ofrecido, basado en datos clínicos de obtención segura y fiable y cálculos elementales, ofrece una excelente predicción de la respuesta terapéutica a la rGH, en pacientes diagnosticados de déficit somatotrópico. Su alta potencia predictiva y el estrecho margen de variabilidad le confieren gran utilidad objetiva en la toma de decisiones terapéuticas en la práctica clínica.

9
CAMBIOS ESTRUCTURALES EN LA REGIÓN PROMOTORA DEL GEN GH1 EN PACIENTES CON RETRASO DE CRECIMIENTO, SECRECIÓN VARIABLE DE GH (TESTS FARMACOLÓGICOS) Y BUENA RESPUESTA AL TRATAMIENTO CON GH

A. Carrascosa, C. Esteban, M. Fernández-Cancio,
A. Pérez-Arroyo, P. Andaluz, S. Betancourth, S. Sadino,
G. Ortiz, M.A. Albisu, M. Clemente, M. Gussinyé,
E. Vicens-Calvet, D. Yeste y L. Audí

Servicio de Pediatría. Hospital Vall d'Hebron. Barcelona.
Premio a la Investigación en Hormona de Crecimiento y Factores relaccionados con el Crecimiento *(patrocinado por Pfizer Endocrine Care)*.

Con el fin de contribuir a dilucidar las bases moleculares del síndrome caracterizado en niños por: *1*. Retraso crónico de crecimiento. *2*. Secreción variable de GH en respuesta a los tests farmacológicos. *3*. Concentraciones bajas de IGF-I. 4. Respuesta positiva al tratamiento con GH, hemos analizado la secuencia completa del gen GH1, incluyendo la región promotora y los intrones, en 125 niños portadores del síndrome descrito y en población control (110 adultos de ambos sexos con tallas comprendidas entre –2 y + 2 DS).

El 11,2% de estos niños (14 de 125) presentan uno o hasta 4 cambios en la secuencia de GH1, distintos de los cambios polimórficos presentes en la población control. Entre ellos, 5 pacientes presentan cambios puntuales, en heterocigosis, en la región promotora del gen, que afectan secuencias reconocidas por distintos factores de transcripción. Estas variaciones en la secuencia de la región promotora podrían explicar cambios en el patrón normal de secreción de GH. Los 5 pacientes presentan en común la instauración lenta y progresiva de una disminución de la velocidad de crecimiento, una respuesta variable de GH a los tests de estimulación, valores disminuídos de IGF-I y una respuesta adecuada al tratamiento con GH (tabla 1).

Los cambios que afectan secuencias reconocidas por factores de transcripción del gen GH1 pueden contribuir a provocar anomalías en la secreción de GH. Las alteraciones localizadas en el promotor podrían explicar que la instauración del síndrome sea progresiva a lo largo de la infancia, que la secreción de GH pueda ser variable en respuesta a los tests farmacológicos, que los valores de IGF-I sean bajos y que se obtenga una buena respuesta al tratamiento con GH. Son necesarios estudios posteriores de caracterización *in vitro* de la actividad transcripcional de las diferentes secuencias observadas en el promotor.

TABLA 1

	Paciente 1	Paciente 2	Paciente 3	Paciente 4	Paciente 5
Sexo	V	M	V	M	V
Pequeño para edad gestacional	NO	SI (–2,8)	NO	NO	NO
EC (inicio GH)	9,5	12,5	12,0	11,5	9,5
Talla (DE) al inicio	–2,13	–3,24	–3,32	–2,37	–2,67
VC previa (cm/año)	4,7	2	3,9	3,8	3,5
Estadío Puberal al inicio	G1 (2cc)	S2	G1 (2cc)	S2	G1
GH (Ejercicio-Propranolol)	6,6	23,8	20,2	5,4	3,3
GH (Hipoglucemia insulínica)	ND	8,5	11,5	6	6,2
GH (L-Dopa)	7,6	ND	ND	ND	ND
IGF-I (DE) al incio	–2,02	–0,79	–1,49	–1,34	–1,41
VC (1er año tratamiento)	7	8	6	7	8
Años tratamiento	3	4	2	2	3,5
Estadío puberal actual	G4 (20cc)	S5P4 (M)*	G1 (3cc)**	S2-S3	G1-G2 (4cc)
IGF-I (DE) actual	–0,74	–0,81	–0,97	0,69	–0,05
Talla (DE) actual	–0,17	–1,61	–3,85	–1,65	–1,92
Talla diana (DE)	–1,79	–2,08	–1,79	–0,77	–2,11

*M = menarquia. **Retraso puberal.

10
PASO TRANSPLACENTARIO DE DISRUPTORES ENDOCRINOS Y DESARROLLO NEONATAL

C. Campoy Folgoso, M. Jiménez-Torres, I. Machado, P. Sierra, J.M. Fernández, M.F. Olea y N. Olea

Departamentos de Pediatría y de Radiología y Medicina Física. Facultad de Medicina. Departamento de Nutrición y Bromatología. Facultad de Farmacia. Universidad de Granada.

Premio a la Investigación en Endocrinología Pediátrica *(patrocinado por Pfizer Endocrine Care)*.

La concentración de pesticidas organoclorados (PO) con actividad de disrupción endocrina en distintos medios biológicos está altamente probada. En animales se ha demostrado que la concentración de PO en los tejidos maternos puede influir sobre parámetros antropométricos tales como el peso y la talla del bebé al nacimiento, así como sobre el desarrollo del sistema nervioso central.

Objetivos: *1.* Confirmar la presencia de PO en el suero de cordón umbilical (VU) y en suero (M) y tejido adiposo (TA) maternos. *2.* Investigar la relación entre el contenido de PO en VU, M y en TA maternos y los parámetros de crecimiento fetal.

Material y métodos: *Casuística:* Se estudian un total de 199 muestras; 66 de CU, 66 de M y 67 de TA, procedentes de mujeres sanas, voluntarias, con edad comprendida entre 17 y 35 años, y cuyo embarazo finalizó por cesárea debido a diferentes causas. Tras el nacimiento se realizó exploración y antropometría de los recién nacidos. Todos los neonatos fueron a término y de peso adecuado a la edad de gestación (EG). *Bioquímica:* PO: cromatografía de gas con detector de captura de electrones (GC/ECD) y cromatografía de gases/espectrometría de masas (GC/MS). Datos antropométricos neonatales (2 días post-parto): peso (P) y longitud al nacimiento (L), e índice ponderal de Rohrer (IPR). *Análisis estadístico:* Test de normalidad de Shapiro-Wilk o Kolmogorov-Smirnov. Si una de las variables no era normal se aplicó el Ln. Se aplicaron: ANOVA, test de análisis de comparación múltiple (Bonferroni, Tahmane) y análisis de correlación (Pearson o Rho de Spearman) y ajuste de curvas. Datos séricos expresados en ng/ml; datos tisulares expresados en ng/g de grasa.

Resultados: Se detectaron concentraciones variables de PO en todos los medios analizados; las medias ± DS en suero de M o VU fueron variables, v.g. para p,p′DDT (5,26 ± 7,19 vs 3,38 ± 6,26), p,p′DDE (31,44 ± 34,69 vs 23 ± 48,12), Endosulfan éter (7,24 ± 13,03 vs 7,90 ± 18,68). Los PO analizados en TA presentaron concentraciones variables: pp′DDE (2603.27 ± 1917.68), endosulfán-lactona (7,7 ± 16,78 ng/g de grasa); se comprobó una frecuencia de aparición variable desde el 12,4% para endosulfán alfa hasta un 39,1% para el endosulfan éter o un 100% del p,p′DDE o Aldrín. Se encontraron correlaciones inversas entre el P y la EG de los recién nacidos con diferentes pesticidas determinados en sangre de VU, en M y TA maternos (v.g. Aldrín M-IPR: r: –0,40, $p < 0,01$; Dieldrín VU-EG: r: –0,41, $p < 0,01$; HBC TA-IPR: r: –0,44, $p < 0,01$; p,p′DDE VU-P: r-0,46, $p < 0,001$; o,pDDT VU-P: r: –0,42, $p < 0,01$).

Discusión y conclusiones: La movilización de PO desde el TA durante la gestación y su presencia en suero determina la exposición del feto a moléculas organocloradas con capacidad de disrupción endocrina. La exposición elevada a la acción de los disruptores endocrinos se ha relacionado con una mayor incidencia de desórdenes endocrinos, alteración en el desarrollo neuronal y del crecimiento fetal. El presente estudio confirma, una vez más, la exposición fetal a estas moléculas y la relación entre las concentraciones de la mayoría de ellas con el peso, la longitud y el estado nutricional del recién nacido. Las correlaciones establecidas en este estudio demuestran la capacidad de dirupción endocrina de estas moléculas que van a interferir en el metabolismo fetal e incluso podrían provocar prematuridad o recién nacidos de bajo peso.

European Project EDEN: QRLT-UE-2001-00603.

11
SUPLEMENTACION NUTRICIONAL CON L-CARNITINA EN RECIÉN NACIDOS PRETÉRMINO Y METABOLISMO AMINOACÍDICO DURANTE LA ADAPTACIÓN NEONATAL

C. Campoy Folgoso, R. Bayés, T. Pedrosa, J.M. Fernández, M. Rivero y J.A. Molina-Font

Departamento de Pediatría. Facultad de Medicina. Universidad de Granada.

Introducción: Tras el nacimiento, se incrementa la liberación de hormonas catabólicas (catecolaminas, corticoesteroides, glucagón) y se produce una disminución y resistencia periférica a la insulina; estos mecanismos desencadenan una hiperglucemia transitoria y una liberación de glucosa, ácidos grasos no esterificados, cuerpos cetónicos y aminoácidos (AA). La carnitina (C) y los aminoácidos de cadena ramificada (ACR) van a jugar un papel esencial en la respuesta del recién nacido en los primeros momentos de la vida. Los objetivos del presente estudio son: a) la valoración del estado nutricional de C en recién nacidos a término (RNT) y pretérmino (RNP); b) el análisis del efecto de la suplementación nutricional con C sobre la respuesta metabólica en RNT y RNP; c) estudiar las relaciones entre C y AA y las diferencias entre ambos grupos de neonatos.

Material y métodos: *Casuística:* Se estudian 198 neonatos, 55 RNT y 33 RNP en el momento del parto, y 5 grupos de 22 RNT o RNP, clasificados según la alimentación que recibieron (Lactancia: materna o artificial o lactancia artificial suplementada con 17 mg de L-carnitina/100 g de polvo) durante el primer mes de vida. *Bioquímica: 1.* C: técnica radioquímica de DiDonato et al. (1984). *2.* Aminograma sérico: HPLC según Peinado et al. (1986). *Estadística:* ANOVA, test de Tukey, test de Student-Newman-Keuls, test de Kruskal-Wallis, test $\chi 2$, test exacto de Fisher, análisis de regresión, test de transformación de la "r" de Pearson en "Z" de Fisher.

Resultados y conclusiones: Los RNT muestran insuficiencia y deficiencia de C en el periodo neonatal precoz. Este hecho se corrige al final del primer mes de vida excepto en aquellos que son alimentados con una fórmula no suplmentados con una fórmula no supl12 % de los RNP ya son deficientes de C al nacimiento (carnitina libre < 20 nmol/ml); la suplementación con 17 mg de L-carnitina/100 g de polvo, provoca una mayor insuficiencia y deficiencia de C al final del primer mes de vida (45,45 % y 40,91 %, respectivamente). La suplementación de la fórmula láctea de inicio con C determina en el RNT un efecto beneficioso disminuyendo la proteolisis muscular y, por tanto, la utilización de AA estructurales en la obtención de energía. Por el contrario, probablemente la inmadurez del RNP hace que la suplementación con carnitina a la dosis empleada en este estudio podría tener un efecto tan beneficioso, pues pues provocarían incluso un mayor catabolismo de ACR al bloquear los sistemas carnitino-dependientes. Aunque la necesidad de suplementación con L-carnitina en recién nacidos prematuros está suficientemente justificada, se comprueba la necesidad de llevar a cabo más estudios prospectivos en RNP que permitan ajustar adecuadamente la suplementación.

Proyecto C.D.T.I. Profit 2000-2002 (Ministerios de Industria y de Ciencia y Tecnología-Fundación Empresa-Universidad de Granada).

12
CAMBIOS EN LA COMPOSICIÓN CORPORAL E INSULINOSECRECIÓN EN PACIENTES DE TALLA BAJA NACIDOS PEQUEÑOS PARA LA EDAD GESTACIONAL (PEG) ANTES Y DESPUÉS DEL TRATAMIENTO CON GH

M. Clemente, M.A. Albisu, M. Gussinyer, N. Potau, A. Ulied, E. Vicens-Calvet, D. Yeste y A. Carrascosa

Endocrinología Pediátrica (Servicio de Pediatría). Hospital Mateno-Infantil Vall d'Hebron. Barcelona.

Objetivos: Valorar los cambios en la talla, composición corporal y secreción de insulina durante el tratamiento con hormona de crecimiento en pacientes pequeños para la edad gestacional (PEG) de talla baja.

Pacientes y métodos: Seguimiento longitudinal durante 2 años de pacientes con talla baja (< –2SDS) y nacidos PEG (peso y/o talla al nacimiento inferior a –2 SDS). Doce (8 niños y 4 niñas; edad: 8,05 ± 2,6 años); en tratamiento con hormona de crecimiento a dosis de 66 μg/kg/día y 9 PEG (1 niño y 8 niñas; edad 6,09 ± 2,1 años) sin tratamiento con hormona de crecimiento. Evaluación de la composición corporal por DEXA. Evaluación de la secreción de insulina mediante test de tolerancia oral a la glucosa (TTOG). Cálculo de HOMA, QUICKI y área bajo la curva de insulina (ABCI).

Resultados: Expresados en medias y DE. Significación estadística: *p < 0,05.

1. Crecimiento: Evolución del Z-score de la talla:

Grupo	Basal (n)	1 año (n)	2 años (n)
Tratamiento con GH	–2,87 ± 0,9 (12)	–2,1 ± 0,8 (12)*	–1,7 ± 0,7 (7)*
Sin tratamiento con GH	–3,5 ± 0,7 (9)	–3,9 ± 0,9 (8)	–3,6 ± 1,5 (3)

2. Sensibilidad a insulina: Pacientes en tratamiento con GH

Tiempo	Glucemia basal (mmol/l)	HOMA	QUICKI	ABCI
Basal (n = 8)	4,11 ± 0,8	1,14 ± 0,7	2,15 ± 0,6	77,86 ± 68,6
1 año (n = 8)	4,55 ± 0,2	2,65 ± 1,4*	1,6 ± 0,1*	112,96 ± 43,2
2 años (n = 5)	4,54 ± 0,2	2,07 ± 0,5	1,67 ± 0,1	112,33 ± 46,7

Todos los TTOG fueron normales: no se detectaron intolerancias ni diabetes.

3. Composición corporal: Porcentaje de grasa corporal

Grupo	Basal (n)	1 año de evolución (n)
Tratamiento con GH	14,33 ± 8,4 (11)	11,94 ± 7,6 (11)*
Sin tratamiento con GH	11,68 ± 4,2 (5)	15,2 ± 1,2 (3)

Conclusiones: Dos años de tratamiento con hormona de crecimiento en pacientes PEG con talla baja: *1.* Incrementa significativamente la talla. *2.* No modifica los valores de glucemia basal. *3.* Condiciona un aumento de la secreción de insulina debida a insulinoresistencia (HOMA y ABCI) y a disminución en la sensibilidad a la insulina (QUICKI). *4.* Provoca cambios en la composición corporal con disminución del porcentaje de grasa corporal.

Nuestros resultados sugieren que durante el tratamiento con GH a pacientes PEG debe ser tenido en cuenta un equilibrio entre los efectos beneficiosos (crecimiento y disminución del porcentaje de grasa corporal) y el riesgo potencial sobre la secreción de insulina.

13
LA PRESENCIA DEL RECEPTOR DE IGF-I (RIGF-I) ES NECESARIA PARA QUE LOS ESTRÓGENOS ESTIMULEN LA SÍNTESIS DE PROLACTINA (PRL) VÍA MAPK

A.I. Arroba, L.M. Frago, J. Argente y J.A. Chowen

Laboratorio de Investigación. Departamento de Endocrinología. Hospital Infantil Universitario Niño Jesús. Madrid.

Introducción: Está bien establecido que los estrógenos estimulan la síntesis y secreción de PRL. Junto a ello, el efecto de IGF-I sobre la PRL es controvertido. Se sabe que los estrógenos y el IGF-I interaccionan en diferentes puntos de las vías intracelulares, modulando respuestas específicas.

Objetivo: Investigar si el IGF-I modula el efecto del 17β-estradiol (E) sobre la producción de PRL.

Material y métodos: Se han empleado cultivos de la línea celular hipofisaria GH3 tratados inicialmente con E (10 nM), IGF-I (10 ng/ml), o E más IGF-I durante 8 horas en medio sin suero. Después de los tratamientos, las células fueron recogidas, se les extrajo la proteína, y mediante western-blot se detectó PRL y MAPK. Los resultados fueron analizados con un sistema de análisis computarizado.

Resultados: El E estimuló significativamente (fig. 1, $p < 0{,}001$) los niveles intracelulares de PRL. El IGF-I por si solo no tuvo efecto, pero bloqueó la acción estimulante del E. Tanto E como el IGF-I activaron a la MAPK (fig. 2), pero cuando los cultivos de GH3 fueron incubados con E más IGF-I la MAPK no se activó. El JB1 (0,5 μg/ml), un antagonista del receptor de IGF bloqueó el efecto del E sobre la síntesis de PRL y activación de MAPK. Cuando se utilizó un inhibidor de la MAPK, PD 98059 (10 μM), el E fue incapaz de estimular la síntesis de PRL.

Conclusión: Estos datos sugieren que el 17β-estradiol necesita la activación de MAPK y la presencia del receptor de IGF-I libre de ligando para estimular la síntesis de PRL.

14
EL GHRP-6 ESTIMULA LA SÍNTESIS DE NEUROPÉPTIDO Y (NPY): MODELO IN VITRO PARA INVESTIGAR LOS MECANISMOS INTRACELULARES

L.M. Frago, A. Delgado Rubín de Célix, J. Argente y J.A. Chowen

Laboratorio de Investigación y Unidad de Endocrinología Pediátrica. Hospital Infantil Universitario Niño Jesús. Madrid.

Introducción: La Grelina desempeña una función relevante en el control metabólico, estimulando la ingesta. Uno de los mecanismos mediante el cuál realiza esta función es activando a las neuronas hipotalámicas que expresan NPY. De hecho, el receptor de los secretagogos de GH (GHSR) se expresa en las neuronas de NPY del núcleo arcuato, lo que sugiere un efecto directo de la Grelina sobre esta población de neuronas. Hemos demostrado que la administración crónica de GHRP-6 y GH estimulan la síntesis de IGF-I en el hipotálamo de rata y que este incremento está asociado a un aumento de la activación de Akt (vía de supervivencia celular).

Objetivos: *1.* Investigar si la línea celular hipotalámica embrionaria, RC-A6 expresa NPY. *2.* Analizar si la expresión de dicho péptido se encuentra regulada por GHRP-6.

Material y métodos: Se ha empleado técnica de inmunocitoquímica para estudiar qué neuropéptidos están expresados en las células de la línea RC-A6. Para estudiar posibles cambios en la expresión de neuropéptidos, se han empleado técnicas de RT-PCR en tiempo real y ELISA.

Resultados: Estas neuronas expresan GHRH, Somatostatina y NPY, pero no POMC o CART. El GHRP-6 estimula los niveles de ARNm de NPY. Este efecto pudo visualizarse a los 30 minutos cuando los niveles del mensajero aumentaron 200%. Utilizando un inmunoensayo (ELISA) para NPY se comprobó que la proteína NPY también aumenta en estas células en respuesta a GHRP-6 siendo máxima a las 2 horas con un aumento del 176%.

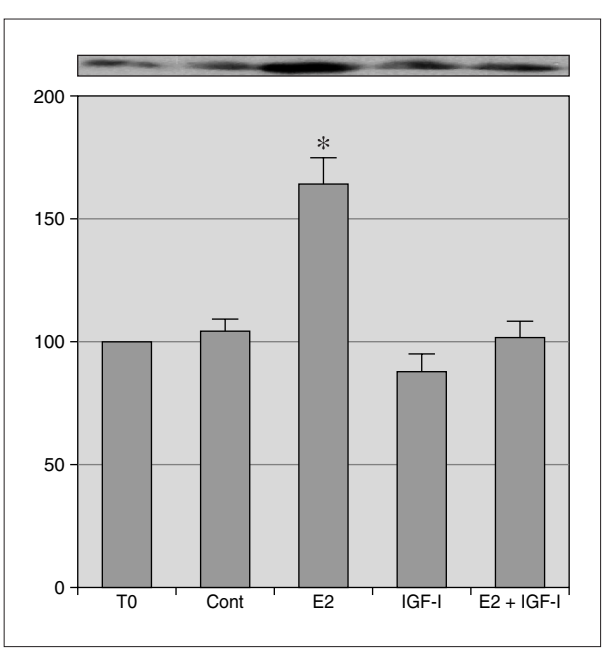


Figura 1. *Niveles de prolactina en respuesta a 17β-estradiol e IGF-I.*

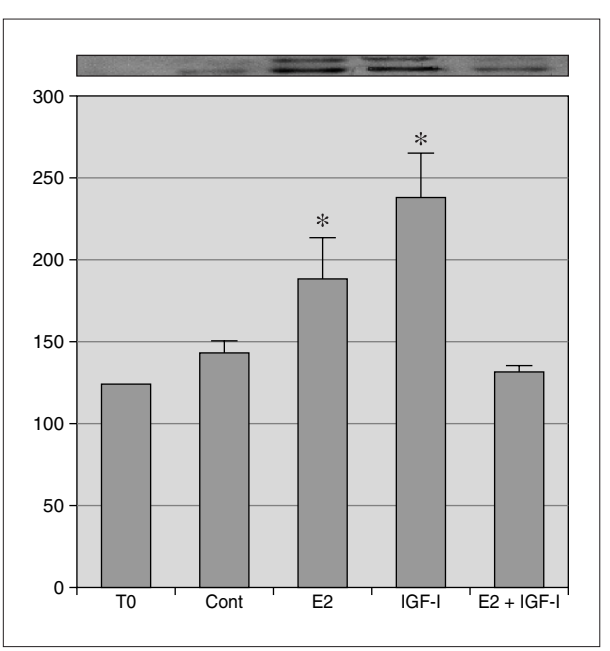


Figura 2. *Niveles de MAPK en respuesta a 17β-estradiol e IGF-I.*

Conclusión: La línea celular RC-A6 es un buen modelo para investigar las interacciones entre estos factores de crecimiento (IGF-I, GH, GHRP-6) y diferentes neuropéptidos como el NPY.

15
DIMORFISMO SEXUAL EN LA GANANCIA PONDERAL DE LA POBLACIÓN DE BARCELONA DURANTE LOS ÚLTIMOS 18 AÑOS. COMPARACIÓN DE DOS ESTUDIOS TRANSVERSALES DESDE LOS 4 AÑOS A LA EDAD ADULTA

A. Carrascosa, M. Gussinyer, D. Yeste y A. Copil
Unidad de Endocrinología Pediátrica. Hospital Vall d'Hebron. Barcelona.

Hemos comparado los valores de peso y talla desde los 4 años a la edad adulta obtenidos en dos estudios de tipo transversal realizados uno en Cataluña entre 1985-87 (CAT85) por de la Puente y col (*de la Puente M, Canela J, Alvarez J, Salleras L, Vicens-Calvet E. Cross-sectional growth study of the child and adolescent population of Catalonia (Spain). An Human Biology 1997;24:435-52*) y otro realizado por nosotros en 2003 en una muestra de clase media de Barcelona (BCN03) integrada por 5257 niños y adolescentes de 3 a 18 años de edad medidos durante 2002 y 2003, agrupados en intervalos de 0,5 años de edad (2781 varones, 2476 mujeres) y 758 adultos jóvenes de 18-24 años de edad (394 hombres, 364 mujeres) medidos durante 2002 y 2003. Se realizaron 8649 valoraciones (4571 en varones y 4078 en mujeres). Todos estaban sanos, eran de raza caucásica y sus padres de origen español.

En ambos sexos la muestra BCN03 presenta un incremento progresivo con la edad en los valores de los percentiles 3,25,50,75 y 97 de talla respecto a la de CAT85, siendo las diferencias de unos 3 cm en la talla adulta.

En las figuras 1 y 2 se representan las diferencias de peso (kg) entre el estudio BCN03 y el CAT85. Los incrementos de peso son superiores en BCN03 en ambos sexos (excepto P97 en las mujeres adultas y varían con la edad, sexo y percentil.

En resumen, nuestros datos muestran un dimorfismo sexual. Los niños y adolescentes actuales presentan pesos mayores y superiores a los que cabría aceptar por la correspondiente aceleración secular de talla que los niños y adolescentes de hace 20 años, sin diferencias en las niñas y adolescentes.

16
COMPOSICIÓN CORPORAL EN NIÑOS TRATADOS POR TUMORES INTRACRANEALES

G.A. Martos, M.T. Muñoz, T. Contra, G. Martínez, J. Pozo, V. Barrios, F. Hawkins y J. Argente
Unidad de Endocrinología Pediátrica. Hospital Infantil Universitario Niño Jesús. Madrid.

Introducción: Los niños con tratamientos por tumores intracraneales pueden presentar, a largo plazo, modificaciones de su composición corporal, como son: la osteoporosis y la obesidad.

Objetivo: Estudiar la composición corporal en pacientes supervivientes de tumores intracraneales.

Pacientes y métodos: Se estudiaron 17 pacientes (10 niños y 7 niñas), con una edad media (± DE) de 16 ± 2,19 años, diagnosticados y tratados por tumores intracraneales y en remisión completa durante, al menos, dos años. En todos ellos, se realizó densitometría ósea, muscular y grasa (DEXA, en densitómetro tipo Hologic 4500) y se determinaron los niveles de leptina plasmática en ayunas mediante RIA y el índice de masa corporal –IMC– (kg/m^2 expresado en DE para su edad y sexo). Los resultados obtenidos fueron comparados (t de Student) con un grupo control de 38 sujetos sanos, equiparable en edad, sexo y estadío puberal, y expresados como media ± DE. Dado que no se observaron diferencias significativas entre ni-

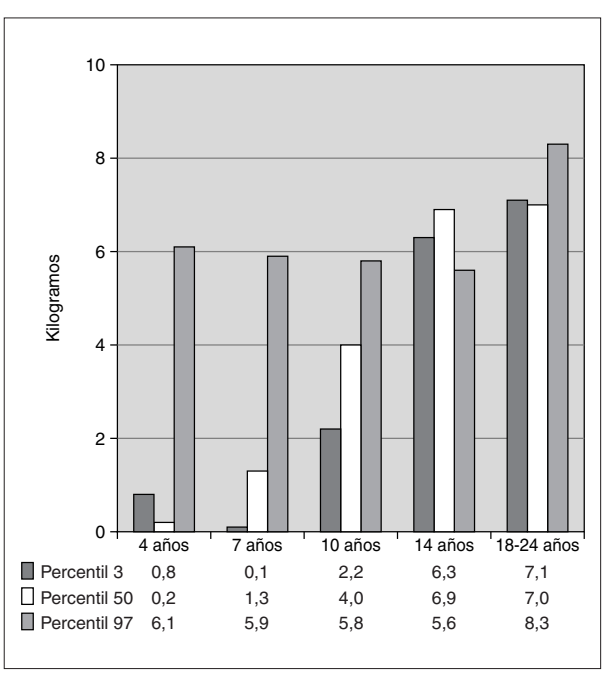


Figura 1. *Varones.*

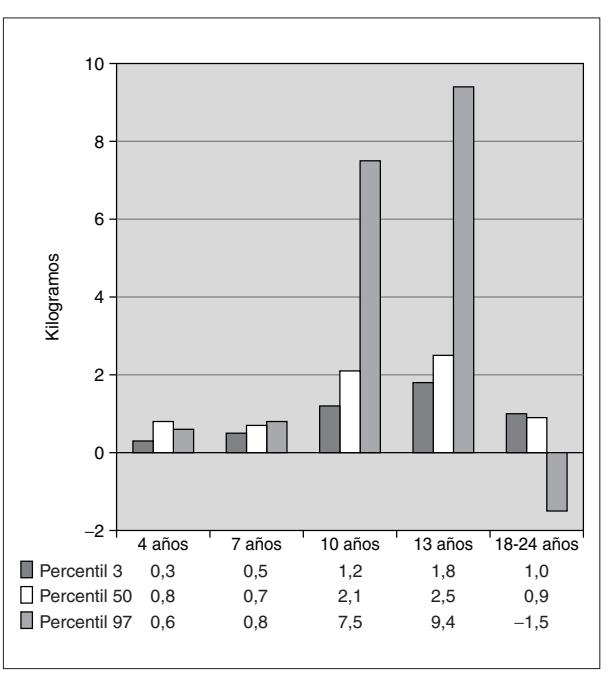


Figura 2. *Mujeres.*

ños y niñas, ni entre pacientes en tratamiento o no con hormona de crecimiento (por deficiencia secundaria a la terapia), la comparaciones se realizaron de forma conjunta.

Resultados: Ocho pacientes de nuestra muestra (32%) presentaron un IMC superior a 2 DE para su edad y sexo, aunque no se observaron diferencias significativas del grupo en su conjunto respecto al control (0,92 ± 1,69 vs 0,43 ± 0,87). El grupo de pacientes tumorales presentó una densidad mineral ósea (expresada en g. de hidroxiapatita por cm^2 de superficie ósea) significativamente reducida con respecto al grupo control, tanto de forma general (densidad mineral ósea corporal total: 1,00 ± 0,12 vs 1,17 ± 0,14; p < 0,0001), como de forma local, en todas las regiones anatómicas estudiadas: L1-L4 (0,78 ± 0,16 vs 0,99 ± 0,13; p < 0,0001), cuello femoral (0,75 ± 0,13 vs 0,94 ± 0,16; p < 0,0001), trocánter mayor (0,63 ± 0,09 vs 0,81 ± 0,14; p < 0,0001) y triángulo de Ward (0,7 ± 0,14 vs 0,91 ± 0,17; p < 0,0001). Así mismo, se observó que el grupo de pacientes tumorales presentaba una disminución significativa de la masa muscular corporal total (34.796 ± 6.955 g vs 46.361 ± 11.470 g; p < 0,001) y un incremento, así mismo significativo, de la cantidad de grasa corporal total, expresada ésta, tanto en peso absoluto (17.000 ± 8.124 g vs 13.008 ± 4.830 g; p < 0,05) como en porcentaje respecto a la composición corporal total (30,1% ± 8,9 vs 21,6% ± 7,9; p < 0,001). En consonancia con el incremento de la cantidad de grasa corporal total, los niveles séricos de leptina en ayunas, fueron significativamente superiores a los del grupo control (19,1 ± 14,1 ng/ml vs 7,1 ± 4,9 ng/ml; p < 0,0001).

Conclusión: Los pacientes supervivientes de tumores intracraneales tratados presentan una marcada alteración en su composición corporal: mayor cantidad de grasa corporal, menor masa muscular y disminución contenido mineral óseo, debido a la terapia recibida y a las deficiencias hormonales, convirtiéndoles en una población de riesgo para el ulterior desarrollo de osteoporosis y fracturas óseas en la edad adulta.

17
GASTO ENERGETICO BASAL EN NIÑOS OBESOS

M.J. Martínez Sopena, M.P. Redondo del Río, F. Conde Redondo, M.J. Castro Alija y M. Alonso Franch

Servicio de Pediatría (Escolares). Hospital Clínico Universitario. Valladolid.

Objetivo: La prevalencia de obesidad se ha incrementado de forma considerable en los países desarrollados, particularmente en el sexo femenino. Se han sugerido múltiples factores, entre otros, la posible disminución de gasto energético basal (GEB) en la infancia. Efectuamos un estudio de GEB en niños obesos, con el propósito de compararlo con el GE teórico obtenido por las ecuaciones al uso en la práctica clínica (OMS y Schofield).

Material y Metodos: Determinamos GEB por calorimetría indirecta *(Deltatrac II)* con registros de 30-45 minutos tras 12 horas de ayuno en una muestra de 70 niños (20 varones, 50 mujeres) de 8 a 18 años. Se realizó: antropometría completa con material validado siguiendo normas internacionalmente aceptadas; análisis de la composición corporal por bioimpedancia monofrecuencia (*RJL System 101-A*); puntajes Z de indice de masa corporal (IMC) tomando como referencia las tablas de M.Hernandez y a nivel estadístico, tabulación y análisis descriptivo de los datos, comparación entre grupos de las medias mediante la prueba de la t de Student y análisis de la varianza, utilizando la regresión lineal como método de ajuste. Seleccionamos pacientes con IMC > a + 2 desviaciones estándar (DS) con respecto a la población de referencia y con porcentajes de masa grasa (%MG) superiores al 30%.

Resultados: *El GEB determinado por calorimetría es aparentemente mayor en niños que en niñas (1556,66 ± 296 versus 1381,47 ± 229) y aumenta con la categoría del IMC (1526 ± 206 Kcal para IMC entre + 2 y + 3 DS; 1752 ± 487 Kcal en > + 4 DS) en varones. En mujeres, desde la obtención de los datos iniciales, no hay diferencias significativas (1372 ± 188 Kcal para IMC entre + 2 y + 3DS; 1396 ± 182 Kcal en > + 4 DS). No obstante, ajustando el gasto basal para la masa magra individual, desaparecen las diferencias significativas entre grupos de IMC y sexos.

*Por otra parte, como se muestra en la tabla adjunta, el GEB determinado por calorimetría es significativamente inferior (p < 0,05) al gasto teórico estimado a partir de las ecuaciones de la OMS y de Schofield y al considerar el grado de adiposidad no se establecen diferencias entre los puntajes altos de IMC.

		Media + DS	Diferencias	
			GEB-OMS	GEB-Schofield
Niño	GEB calorimetría	1.556,66 ± 296	–140,33*	–104,64*
	OMS	1.696,99 ± 251		
	Schofield	1.661,31 ± 266		
Niña	GEB calorimetría	1.381,47 ± 229	–105,67*	–57,63*
	OMS	1.487,14 ± 193		
	Schofield	1.439,12 ± 184		

*p < 0,05

Conclusiones: El GEB depende del tamaño y composición corporal, no evidenciando diferencias sexuales cuando se ajusta en función de la masa magra. El GEB medido, comparado con el gasto teórico estimado demuestra que las ecuaciones sobreestiman los requerimientos energéticos, especialmente las ecuaciones de la OMS.

18
CALORIMETRIA INDIRECTA EN OBESIDAD INFANTIL

M. Peitx Triay, P. Albiol de Cal, E. Blanco Alcantara, J.M. Cuatrecasas Membrado, R. Nogués Boqueras y G. Cuatrecasas Cambra

Endocrinología y Nutrición. Centro Médico Teknon. Barcelona.

Objetivo: Estudiar el gasto energético basal y la utilización de los distintos substratos mediante calorimetría indirecta en niños obesos.

Material y métodos: Estudiamos el gasto energético medido (REE en Kcal/día) y la utilización de los distintos sustratos, % carbohidratos (%CHO), % grasas (%FAT), % proteínas (%PP) en 48 niños obesos (IMC según edad y sexo > a 2 DS), 34 niñas y 14 niños con edades comprendidas entre 4 y 18 años. La media de edad es de 14,24 años y el grado medio de obesidad de + 4,5 DS. Se descartan obesidades secundarias por analítica plasmática. Se exploran los siguientes parámetros: Sexo, Edad, Peso, Talla, Estadio de Tanner. Se estudian mediante Calorimetría Indirecta con canopio a las 8-9 h AM en reposo y en

ayuno de 10 horas. Las 24 horas antes deben seguir una dieta equilibrada no restrictiva que deben registrar. El resultado (REE medido) se compara con el REE teórico según la ecuación de Harris-Benedickt.

Resultados: El 54% de los niños estudiados eran hipometabólicos (REE medido < REE teórico). De los hipometabólicos un 83% eran niñas y un 72% eran postpuberales. En cuanto a la utilización de los distintos sustratos en el total de la muestra, el %CHO es inferior al esperado en 83,3% de los casos, el %FAT es inferior al esperado en 31,25% y el %PP es superior al esperado en 27,0% de los niños (100% de los que se encontraban en brote puberal). No se han encontrado correlación estadísticamente significativa entre el grado de obesidad y el REE medido (hipo o hipermetabólicos).

Conclusiones: La Calorimetría Indirecta establece una nueva clasificación de los niños obesos en hipo o hipermetabólicos que nos permite afinar en el tratamiento, tanto en la parte dietética como en la de actividad física, para aumentar su éxito. Encontramos un subgrupo de niñas postpuberales e hipometabólicas en las que debemos insistir especialmente en el ejercicio. La variedad de la utilización de los distintos sustratos nos muestra la importancia de individualizar el plan dietético, restringiendo algo más el% de carbohidratos y quizás aumentando el% de proteínas. Si en un futuro dispusiéramos de fármacos para el tratamiento de la obesidad en edades pediátricas la Calorimetría también nos ayudará a establecer el adecuado para cada paciente.

DIABETES, GÓNADAS, SUPRARRENALES Y TIROIDES

19
LAS VÍAS DE MUERTE CELULAR ESTÁN ACTIVADAS EN LAS CÉLULAS HIPOFISARIAS MELANOTROPAS, PERO NO EN LAS CORTICOTROPAS, DE RATAS CON DIABETES MELLITUS (DM) MAL CONTROLADA

A.M. Lechuga Sancho, A. Arroba Espinosa, L.M. Frago Fernández, J. Argente Oliver y J.A. Chowen

Unidad de Investigación & Unidad de Crecimiento y Metabolismo. Hospital Infantil Universitario Niño Jesús. Madrid.

Introducción: Estudios previos ha evidenciado una mayor tasa de muerte celular programada en las hipófisis de ratas con DM que en las ratas controles, apreciándose que parte de las células que mueren son lactotropas. En las ratas con DM, además, se ha demostrado una mayor activación de algunos de los mecanismos antiapoptóticos.

Hipótesis: En la hipófisis de ratas con DM, la muerte celular programada afecta en menor medida a aquellas células fisiológicamente más importantes para la supervivencia.

Objetivo: Determinar si hay activación de la caspasa 3, molécula efectora de apoptosis en las células hipofisarias productoras de ACTH en ratas con DM mal controlada.

Material y métodos: Se efectuó inmunohistoquímica en las hipófisis de ratas controles y ratas con DM de 8 semanas de evolución con mal control metabólico. Se empleó un anticuerpo específico policlonal frente a ACTH (cobaya anti-rata, NIH, 1:7500), estando marcado el secundario con el fluorocromo 488. Para identificar la fracción activa de la caspasa 3, se empleó un anticuerpo específico policlonal (conejo anti-rata Cell Signalling® 1:250), encontrándose el secundario unido a biotina. Para visualizarlo, se hibridó con estreptavidina peroxidasa unido a fluorocromo 633. Se analizó empleando un microscopio confocal Leica TCS SL.

Resultados: En el lóbulo intermedio se encontró un mayor marcaje inmunorreactivo de caspasa 3 activada las ratas con DM. Su expresión se encuentra ampliamente distribuida en las células melanotropas, pero no en las corticotropas en esta zona de la hipófisis. En la adenohipófisis de las ratas controles, se encontró la fracción activada de la caspasa 3 en escasas células corticotropas aisladas, mientras que en las de las ratas con DM no se encontró ninguna colocalización.

Conclusión: El marcado incremento en la expresión de caspasa 3 activada en las células melanotropas, pero no en las corticotropas, sugiere que la muerte celular programada es selectiva en dependencia de la relevancia de la función.

20
TRASTORNOS HIDROCARBONADOS EN PACIENTES CON TRASPLANTE RENAL Y TRACOLIMUS

I. Rica Etxebarría, J. Álvarez, E. Morteruel, A. Vela, P. Martul y A. Vallo

Unidades de Endocrinología y Nefrología Pediátrica. Hospital de Cruces. Cruces-Baracaldo. Bilbao.

El uso de tacrolimus (FK506) como inmunosupresor en el trasplante renal (Tx.R) se ha relacionado con una mayor supervivencia del injerto y un incremento del riesgo de desarrollar una diabetes postrasplante en población adulta.

Objetivos: Valorar la presencia de alteraciones del metabolismo hidrocarbonado (AMH) en niños en tratamiento con FK506 sometidos a un trasplante renal. Estudiar si la presencia de AMH influye en la supervivencia del injerto y en la función renal a largo plazo.

Metodología y pacientes: Estudio retrospectivo de 33 niños sometidos a un Tx.R renal a una edad media de 9,6 ± 4,5 años (IMC-SDS: –0,12 ± 1,5) en tratamiento con FK506 (0,2-0,3 mg/k/día), prednisona y micofenolato. Periódicamente se ha analizado glucemia basal, glucosuria, HbA1c, niveles de KK506 y parámetros de función renal (creatinina sérica y aclaramiento de creatinina/talla). Los pacientes han recibido FK506 durante 32 ± 22 meses. El 42% de ellos recibió ciclosporina antes del uso FK506. Hemos valorado la presencia de AMH leve (glucemia > 126 mg/dl con HbA1c normal) y de AMH severa (glucemia > 126 mg/dl y elevación de HbA1c) durante el tiempo transcurrido desde el trasplante (47,5 ± 30 meses).

Resultados: El 15% (n = 5) de los pacientes tuvo una AMH severa (HbA1c: 7,1 ± 0,6) con una duración media de 3 ± 2 meses, diagnosticada a los 4,8 ± 3,2 meses postrasplante. La dosis de FK506 y de prednisona que recibían era similar a la del resto de los pacientes. En el 80% de los casos la diabetes remitió tras disminuir la dosis de FK506. En un paciente fue necesario el uso insulina y sustituir el FK506 por ciclosporina. Otro 15% de los casos tuvo una AMH leve.

En conjunto los pacientes con AMH al año del trasplante tienen niveles más altos de creatinina (1,2 ± 0,5 vs 0,8 ± 0,3 mg/dl), peor aclaramiento (85,4 ± 38 vs 106,6 ± 18,6 mg/ml/1,73 m^2) y glucosuria detectable (30 ± 39,5 mg/kg/24 h). La supervivencia del injerto en este subgrupo es similar al resto.

Conclusiones: *1*. La prevalencia de AMH es elevada en pacientes pediátricos trasplantados en tratamiento con FK506, aparece en los primeros meses de tratamiento y en general remite al disminuir las dosis. *2*. La función renal al año es peor en los pacientes con AMH pero la supervivencia del injerto y la función renal en un periodo de 4 años, no está afectada.

21
CRITERIOS PARA LA INSULINIZACIÓN DE PACIENTES CON FIBROSIS QUÍSTICA DE PANCREAS: TEST DE SOBRECARGA ORAL A LA GLUCOSA VERSUS GLUCEMIA PRE Y POST PRANDIAL

G. Romero Vargas, S. Betancourth, M. Gussinyé, D. Yeste, A. Carrascosa, M. Albisu y M. Clemente

Servicio de Endocrinología Pediátrica. Hospital Vall d'Hebron. Barcelona.

La alteración del metabolismo hidrocarbonado es una complicación frecuente en la fibrosis quística, secundaria a la disminución de la secreción de insulina como consecuencia de la insuficiencia pancreática que acompaña a esta enfermedad. El diagnóstico precoz y el tratamiento adecuado son imprescindibles. Nuestro objetivo ha sido comparar el test de tolerancia oral a la glucosa (TTOG) con los valores de glucemias postprandiales determinadas quincenalmente, para elegir el mejor criterio de insulinización.

Pacientes y métodos: Se analizaron las historias clínicas de 80 pacientes con fibrosis quística: 44 varones con edad media de 19,67 +/– 6,34 años y 36 mujeres con edad media de 20,11 +/– 6,99 años, de los cuales 22 pacientes habían sido insulinizados y 58 no. La mutación mas prevalente entre ellos fue la F508 (70%). Los criterios empleados para iniciar el tratamiento insulínico fueron glucemia en ayunas ≥ 126 mg/dl y/o glucemia post prandial ≥ 160 mg/dl.

Resultados: *Pacientes insulinizados:* n = 22. Cuatro (3 varones de 25,33 +/– 6,11 años y 1 mujer de 16 años) fueron insulinizados 3 +/– 1,73 años después de haber presentado un TTOG con criterios de diabetes, realizado a la edad de 16 +/– 5,29 años; durante este tiempo las glucemias postprandiales fueron normales y los valores de HbA1C 6,6 +/– 0,55, también normales. Seis (4 varones de 20,75 +/– 5,56 años y 2 mujeres de 21,5 +/– 0,70 años) iniciaron tratamiento insulínico post transplante pulmonar sin haber presentado alteraciones previas en el TTOG ni el las glucemias postprandiales.

En el resto de pacientes (12), no se habian realizado TTOG previamente a la insulinización. Nueve (5 varones de 24,4 +/– 6,30 años y 4 mujeres de 28,75 +/– 5,37 años) 126 mg/dl en muestras ≥ fueron insulinizados por presentar hiperglucemia obtenidas al azar a la edad de 18,11 +/– 5,34 años, 3 de ellos durante hospitalización por infección respiratoria. Tres varones de 28 +/– 9 años fueron insuilinizados por presentar hiperglucemia en ayunas y glucemias postprandiales patológicas. *Pacientes no insulinizados:* n = 59. Veinticinco pacientes han presentado tests de TTOG patológicos e hiperglucemias postparandiales normales, durante un periodo de seguimiento de 1 a 8 años, manteniendo siempre valores de HbA1C normales (6,2% +/– 0,5%) e IMC normales (IMC = 18 kg/m^2 +/– 3,4) El resto, 34 presentan test de TTOG y glucemias postprandiales normales.

Conclusiones: Consideramos que la hiperglucemia post prandial es un criterio más que fiable que el TTOG, para la insulinización de pacientes con diabetes asociada a fibrosis quística del páncreas.

22
TERAPIA INTENSIVA DESDE EL DEBUT EN ADOLESCENTES CON DIABETES TIPO 1. EFICACIA A LARGO PLAZO EN LA PRÁCTICA CLÍNICA HABITUAL

G. Carreras[1], D. Subias[2], N. Sucunza[2], J. Torrubiano[1], E. Ortega[2], A. de Leiva[2] y A. Pérez[2]

Servicios de [1]Pediatría y [2]Endocrinología. Hospital San Pau. Barcelona.

Introducción: Los beneficios del tratamiento intensivo de la diabetes tipo 1, tanto en adultos como en adolescentes, están ampliamente demostrados, y actualmente se considera el tratamiento estándar. Sin embargo, existen muy pocos datos sobre la consecución de los objetivos propuestos a través de la práctica clínica habitual. Nuestro grupo inició terapia intensiva con múltiples dosis de insulina a partir de 1984, inicialmente en pacientes seleccionados y posteriormente de manera generalizada en la mayoría de diabéticos tipo 1.

Objetivo: Evaluar los resultados a largo plazo de la instauración generalizada desde el debut de un tratamiento intensivo con múltiples dosis en adolescentes con diabetes tipo 1.

Material y métodos: 81 diabéticos tipo 1 (59% varones) diagnosticados entre octubre 85 y enero 1994, con una edad media al debut de 15,7 ± 3 años, que reciben tratamiento intensivo desde el debut y seguidos durante los primeros 10 años (seguimiento medio de 9,94 ± 4años). Calculamos el control glucémico medio, realizando la media de las hemoglobinas glicadas (HbA1C) de todo el seguimiento (un valor anual desde el primer año post debut). Analizamos la incidencia de hipoglicemias severas (definidas como aquellos episodios que requieren la intervención de otra persona para tratarse), de ingresos hospitalarios relacionados con la diabetes, y de cetoacidosis. Analizamos también la aparición de complicaciones microvasculares.

Resultados: La HbA1C baja de 10,7 ± 2,6 a 6,8 ± 2,0% al año del debut, manteniéndose en unos valores medios en cada año de seguimiento entre 6,4 ± 2 y 7,3 ± 1,6 durante los 10 años, y con un valor promedio de 7,0 ± 1,5. Estableciendo un punto de corte de hemoglobina promedio del 7%, observamos que el 60% de pacientes han mantenido un buen control (HbA1C promedio de 6,1 ± 0,6%) mientras que el 40% presentan un control medio insuficiente (HbA1C promedio de 8,4 ± 1,4%). Al comparar estos 2 grupos vimos que las características al debut eran similares en cuanto a edad, clínica, glicemia, IMC, tiempo de evolución de los síntomas, sexo, porcentaje de ICA (+) y reserva pancreática. Los de mejor control tenían una HbA1C similar al debut y a los 3 meses respecto a los de peor control, pero los valores ya difieren a partir del año (5,9 ± 1,2% vs 8,2 ± 2,4%; p < 0,0001), manteniéndose posteriormente la diferencia. Los requerimientos de insulina se mantuvieron similares entre los 2 grupos, y la prevalencia de remisiones parciales y completas fue también similar. El índice de masa corporal (IMC) aumentó a lo largo de los 3 primeros años y posteriormente se ha mantenido estable en los años siguientes, siendo al final del seguimiento de 23,8 ± 3,9 kg/m^2, y siguiendo una evolución similar en los grupos de buen y mal control.

Se han registrado un total de 58 hipoglicemias severas en 27 pacientes, con una incidencia global de 12 episodios/100 pacien-

tes/año, siendo 2,6 veces mayor en el grupo de buen control (15,9 vs 6,1%). La tasa de ingresos relacionados con la diabetes ha sido de 9,2 ingresos/100 pacientes/año, y sólo se han registrado 8 descompensaciones cetoacidóticas (1,54% anual), todas ellas en el grupo de peor control. En cuanto a las complicaciones microvasculares, se han registrado microaneurismas en 3 pacientes y microalbuminuria mantenida (> 20 mcg × min) en 4 pacientes.

Conclusiones: El tratamiento intensivo de los adolescentes con diabetes tipo 1 desde el debut y en la práctica clínica rutinaria consigue resultados similares a los obtenidos en los ensayos clínicos, con baja incidencia de complicaciones.

23
MONITORIZACIÓN SUBCUTÁNEA CONTINUA DE GLUCOSA EN NIÑOS CON DIABETES TIPO1: COMPARACIÓN INSULINA SEMILENTA (NPH) CON INSULINA LENTA (GLARGINA)

F. Hermoso López, M.P. Bahíllo Curieses, E. Rodríguez Núñez y A.B. Camina Gutiérrez

Servicio de Pediatría. Hospital Clínico Universitario de Valladolid.

Objetivo: Valorar las diferencias en el control metabólico del paciente diabético tratado con pauta de insulina semilenta con respecto a insulina glargina, mediante la monitorización subcutánea continua de glucosa, así como las ventajas en la calidad de vida del niño diabético y su familia.

Material y métodos: Se ha utilizado el sistema de monitorización continua de glucosa (CGMS) Medtronic Minimed, en un estudio controlado que incluyó 6 pacientes diabéticos de edad media 11 años (límites 8-15). Todos los pacientes recibían tratamiento insulínico intensivo con pauta de tres dosis de insulina semilenta (NPH) y análogos de rápida (Lispro), más dosis suplementarias de análogos rápidos para corregir glucemias. Se efectuó monitorización subcutánea continua de glucosa con el sensor CGMS durante 3 días. Posteriormente en los mismos pacientes, tras efectuar el cambio de la pauta insulínica con una dosis nocturna de insulina glargina y dosis de Lispro a lo largo del día, se realizó nuevamente la monitorización de glucosa con CGMS. Se valoraron las hipoglucemias nocturnas y diurnas, los cambios de las cifras de HbA1c con ambas pautas y se recogió una encuesta dirigida a evaluar la calidad de vida tras el cambio de pauta.

Resultados: Se comprueba una mayor estabilidad de las cifras de glucemia basales, sobre todo durante el periodo nocturno, con la pauta de insulina glargina respecto a la insulina NPH, evitando hipoglucemias severas y mantenidas durante la noche y mejorando el fenómeno del alba. Se observa una disminución del efecto de la insulina glargina en torno a las 20 horas de su administración, con elevación de la glucemia basal. Se comprueba la importancia de realizar ajustes de insulina lispro para conseguir glucemias postprandiales inferiores a 180 mg/dl con el fin de facilitar la acción de la insulina glargina. Los valores de HbA1c, tras dos meses de haber iniciado la pauta de insulina glargina, disminuyeron considerablemente (> 0,6%).

Los resultados de las encuestas realizadas a niños y padres, mostraron como ventajas de la insulina glargina respecto a la insulina NPH en la totalidad del grupo: *1*. Flexibilidad de horarios. *2*. Pérdida del miedo a las hipoglucemias nocturnas. *3*. Confianza ante la mayor regularidad de las cifras de glucemia. Entre las desventajas referidas al cambio destacan: *1*. No poder realizar la merienda, sobre todo los de menor edad, salvo dosis suplementaria de insulina lispro. *2*. Molestias locales en forma de escozor, en la administración de las primeras dosis de insulina glargina, atenuándose el efecto en administraciones posteriores.

Conclusiones: Por medio de la monitorización de la glucemia subcutánea con CGMS, se ha podido valorar la irregularidad de las glucemias con grandes variaciones en cada niño, con la pauta de insulina NPH, así como la existencia de hipoglucemias nocturnas prolongadas desapercibidas. A diferencia de lo anterior, la pauta de insulina glargina mostró una mayor estabilidad de las glucemias, mejoría del control metabólico y una mayor motivación familiar ante la mejoría de la calidad de vida.

24
UTILIZACIÓN DEL CGMS EN LA PREVENCIÓN DE HIPOGLUCEMIA NOCTURNA EN NIÑOS Y ADOLESCENTES DIABÉTICOS TIPO 1

M.J. López García[1], R. Barrio[2], I. Rica[2], M. Gussinyé[2], M. Oyarzabal[2], C. Luzuriaga[2], F. Hermoso[2], J.P. López-Siguero[2], M. Rodríguez[2], A. Gomez[2] e I. Gonzalez[2]

Unidad de Endocrinología Infantil. [1]Hospital Clínico de Valencia y [2]Grupo de Diabetes de la S.E.E.P.

Las hipoglucemias asintomáticas y especialmente las que aparecen durante la noche (HN) continúan siendo uno de los mayores obstáculos a vencer en relación con el estricto control de la diabetes en el niño y en el adolescente.

Objetivo: Valorar, específicamente, si el uso periódico de la monitorización continua de glucosa (CGMS), permite prevenir las HN sin empeorar el control metabólico.

Material y método: Estudio multicéntrico en 95 niños y adolescentes con diabetes (sexo: M58/F37, edad 11,60 ± 3,42 a; años de evolución 5,56 ± 3,23; IMC 19,38 ± 3; dosis insulina 0,90 ± 0,27 UI/kg/día, n.º inyectables 3,35 ± 0,78, Hb A1c al *inicioSDS* 7,70 ± 1,23) Se realizan dos monitorizaciones con CGMS (V1 y V2) en régimen ambulatorio separadas 10-12 semanas y seguimiento Hb A1c durante 6 meses.

Resultados: Se obtienen 190 perfiles de glucosa-sensor incluyendo 587 noches con 1.726 ± 216 valores glucémicos/paciente. Duración media del sensor de 3,1 ± 0,7 días/niño/visita. 84% de niños-adolescentes presentan HN y se registra esta complicación en el 34,9% de todas las noches lo que equivale al 7,5% del tiempo nocturno. No hay mejoría significativa global en V2 vs. V1 ni en el número de pacientes con HN (57 vs. 63), ni en el número HN, ni en su duración media o máxima. Sin embargo en el 27% de los pacientes con HN en V1 no la tienen en V2 ($p < 0,000$). Y el 17/32(53%) sin HN en V1 la presentan en V2. No hay diferencia en las características demográficas, ni tampoco en las pautas de tratamiento con insulina entre niños con y sin HN (ni tan siquiera en el uso de análogos nocturnos). El test de Kruskal Wallis permite demostrar una asociación lineal estadísticamente significativa entre presencia de HN y mejor control metabólico (valor SDS-Hb A1c) Una reducción de 0,3% o de la HbA1c supone un mayor riesgo de HN. En la evolución a 6 meses la Hb A1c tiende a mejorar en su conjunto.

Conclusiones: *1*. El CGMS pone de manifiesto una vez mas que el buen control metabólico se asocia a un mayor riesgo de HN. *2*. Su uso repetido proporciona un medio para diagnosticar y minimizar el riesgo de HN sin empeorar el control meta-

bólico. *3*. La exigencia de un patrón glucémico ajustado de acuerdo a los resultados del CGM puede conducir a un aumento de HN en niños que previamente no las tenían.

25
EVALUACIÓN DE LA CALIDAD DE VIDA EN ADOLESCENTES CON DIABETES MELLITUS TIPO 1. ESTUDIO PILOTO

I. Riaño Galán, F. Rivas Crespo y A. Calvo

Unidad de Endocrinología Pediátrica. Hospital Universitario Central de Asturias. Oviedo.

Introducción: La diabetes tipo 1 (DM1), como enfermedad crónica, interactúa continuamente con el adolescente, la propia familia y el entorno. La calidad de vida relacionada con la salud es un concepto multidimensional que incluye aspectos físicos, psicológicos y sociales que recoge la percepción subjetiva e individual de la propia salud.
Objetivo: Evaluar el impacto de la DM1 en la calidad de vida de adolescentes de nuestro medio, percibida por ellos mismos y por sus padres y profesionales sanitarios que los han asistido.
Pacientes y métodos: Estudio piloto en 33 adolescentes con DM1 (13 varones) con 16,1 años de edad (11-20 años) y 8,1 de evolución. Se les aplicó el cuestionario *Hvidore,* específico para niños y adolescentes con diabetes (validado en español), que consta de 3 test. Uno para el paciente, con tres dimensiones: impacto de la enfermedad en las relaciones socio-familiares (23 ítems), síntomas y efectos de la enfermedad (18 ítems) y grado de satisfacción general (17 ítems). Un ítem adicional evalúa la percepción global de su salud. Otro test para padres (8 ítems) mide la carga que les supone la diabetes de sus hijos. El tercero, evalúa la percepción que tienen los profesionales sanitarios dedicados a asistirlo. Se compararon los resultados en relación al sexo, edad actual y al diagnóstico y tiempo de evolución de la enfermedad.
Resultados: *Impacto de la DM1 y relaciones socio-familiares*: El 84,8% nunca o raramente se sienten enfermos físicamente. Refieren que la diabetes nunca o raramente interfiere en sus relaciones sociales y con sus amigos (100%) ni en su vida familiar (75,7%). El 27,3% sienten que sus padres son demasiado protectores. Los menores de 15 años manifiestan mejor tolerancia al manejo de la diabetes en público que los mayores (8 de 11 frente a 5 de 22, p = 0,033). *Síntomas y efectos de la enfermedad:* Un 15,1% se sienten bastante o muy insatisfechos por la carga que supone la diabetes para su familia. El 94% se consideran bastante satisfechos con los conocimientos acerca de su diabetes. El 78,8% se sienten muy o bastante satisfechos con su tratamiento habitual. El 48,5% se encuentran muy satisfechos con la flexibilidad que tienen con la dieta. Ocho se sienten limitados a menudo o siempre por la dieta. El 27,3% se preocupan por las complicaciones posibles de su enfermedad frente al 39,4% que refieren que nunca o raramente se sienten preocupados. *Grado de satisfacción general*: El 60,6% se sienten muy satisfechos con su vida en general y el 33,3% bastante satisfechos. Aquellos en los que la diabetes debutó después de los 7 años se encuentran muy satisfechos con su vida (16 de 20) frente a 4 de los 13 diagnosticados más tempranamente (p = 0,011). La satisfacción decae con el tiempo de evolución de la diabetes (p = 0,026). Todos los de evolución inferior a 8 años (n = 14) están muy satisfechos con su vida. El 21,2% creen que su salud es excelente y el 63,6% la califican como buena. *Cuestionario para padres*: La mayoría manifiestan que sus hijos no requieren cuidados extra por sus problemas físicos o psicológicos (p = 0,017). Expresan que el estado de salud de sus hijos es bueno o muy bueno, 18 padres de 22 (p = 0,002). 16 de 22 padres consideran que su calidad de vida es muy buena o buena (p = 0,003). 18 padres experimentan intensa o gran carga por la salud de su hijo a largo plazo. *Cuestionario para profesionales*: Los profesionales sanitarios solo califican de grande o intensa la carga de los padres por la salud de sus hijos en 5 casos. Además, perciben menor carga de la enfermedad en la vida familiar en los menores de 15 años (p = 0,035). Estiman que es mejor la calidad de vida de los varones que la de las chicas (p < 0,05). Consideran que el cumplimiento del tratamiento se mantiene invariable a lo largo de los años de evolución, situando a la mayoría en la media (p = 0,024), si bien el grupo de mayor edad tiene más habilidad para conseguir las metas (p = 0,034). Existe gran coincidencia en la valoración de la calidad de vida de los pacientes tanto por los padres como por los profesionales sanitarios.
Conclusiones: *1*. Los adolescentes con DM1 tienen una calidad de vida en relación con su salud excelente o buena. *2*. Estiman que la enfermedad afecta escasamente a su vida diaria y a su relación social y familiar, especialmente los menores de 15 años. *3*. Perciben que su salud es excelente o buena, aunque esta percepción se atenúa con el tiempo de evolución. *4*. Dos tercios no se preocupan, o lo hacen raramente, de las complicaciones posibles de la enfermedad. *5*. Un amplio estudio nacional permitirá corroborar estos aspectos de evidente relevancia asistencial.

26
PRIMERA DETERMINACIÓN DE LOS VALORES NORMALES DE HORMONA ANTIMÜLLERIANA (AMH) EN LA POBLACIÓN INFANTIL ESPAÑOLA

R. Gracia Bouthelier, F. de la Vega Jiménez y P. González Gancedo

Servicios de Endocrinología Pediátrica y Bioquímica. Hospital Universitario Infantil La Paz. Madrid.

Introducción: La hormona antimülleriana (AMH) es la responsable de la regresión de los conductos de Müller, primordio de las estructuras que producirán el útero, las trompas y el tercio superior de la vagina. Tiene, pues, un papel definitivo en la diferenciación del sistema genital masculino. Se produce en las células de Sertoli y en las de la granulosa ovárica, y parece cumplir también algún papel en los procesos que condicionan fertilidad tanto en varones como en mujeres, pues su secreción continúa más allá del tiempo en que se completa la regresión de los conductos de Müller. Parece que AMH podría regular algunas fases del desarrollo gonadal y poseer acción antitumoral; su participación en el mal descenso testicular o en la maduración pulmonar no se ha demostrado hasta el momento presente. Se conoce la estructura molecular de AMH y los genes de la molécula y del receptor tipo II. El receptor tipo I se investiga activamente en la actualidad por analogía con los receptores de la superfamilia a la que pertenece AMH, a la que se conoce por el nombre de su miembro más estudiado, el TGF-?. La determinación de AMH en sangre es posible desde 1990, mediante ELISA, y puede ser una ayuda inestimable en aquellos casos en los que se requiera el diag-

nóstico de presencia de tejido testicular, constituyendo su concentración un valor analítico válido para este cometido, con la ventaja de que no precisa estimulación fisiológica previa.
Objetivos: concluir una tabla de percentiles con los valores normales de AMH en sangre de pacientes varones de la población infantil española.
Material y métodos: se han analizado por ELISA, con el *kit* comercial disponible, 240 muestras de suero separado de sangre de pacientes de un servicio de Endocrinología pediátrica con edades comprendidas entre los 0 y los 18 años. Las muestras de los recién nacidos se obtuvieron de sangre de cordón umbilical, mientras que el resto de los grupos de edad se consiguieron de sangre periférica. Se realizaron los análisis estadísticos oportunos para determinar la distribución percentilada de las concentraciones.
Resultados: las medianas de concentración de AMH en ng/ml (± DE) fueron las siguientes: en sangre de cordón de recién nacidos (0-1 mes) 31,90 (± 21,45); de 1 mes a 4 años 51,55 (± 30,35); de 4 a 8 años 57,53 (± 36,76); de 8 a 12 años 38,60 (± 28,92); de 12 a 14 años 19,79 (± 16,65); en mayores de 14 años 21,16 (± 28,43).
Conclusiones: la concentración de AMH en los pacientes de nuestro medio sigue una distribución similar a la descrita por otros estudios en otras poblaciones, según la cual los valores medios son más altos tras el primer año de vida y sufren una caída progresiva desde los 4 a los 6 años que se hace más brusca alrededor de los estadios puberales de Tanner II y III. La utilización de sangre de cordón umbilical ha proporcionado una estimación representativa del valor de AMH en sangre en el momento más precoz en que la extracción es factible. Este tipo de muestra puede ser de gran valor cuando se precise diagnóstico precoz de presencia de tejido testicular, pues la medida de AMH en SCU cuando no existe tejido testicular tiende a 0 ng/ml. AMH es la única sustancia biológica conocida hasta el momento que posee una actividad regulada y eficaz *in vivo* sobre la muerte celular programada, por lo que abre un camino del máximo interés en la búsqueda de tratamiento en los procesos de proliferación celular, como el cáncer. Otros campos en los que la determinación de AMH puede ser de ayuda son la evaluación del Síndrome del Conducto de Müller Persistente, la valoración de tejido testicular en la criptorquidia bilateral y en los estados intersexuales, así como en la valoración de los tumores de las células de la granulosa ovárica. Hemos pretendido asentar la base de la determinación normal de la hormona en nuestros pacientes y esperamos que este estudio abra posibilidades mucho más ambiciosas de avance en todos estos campos.

27
EFECTOS DEL TRATAMIENTO CON METFORMINA SOBRE EL PERFIL ENDOCRINO-METABÓLICO, LA COMPOSICIÓN CORPORAL Y LAS ADIPOCITOQUINAS EN NIÑAS PREPUBERALES CON PUBARQUIA PRECOZ Y BAJO PESO AL NACER

L. Ibáñez Toda, A. Ferrer, C. Valls, M. Victoria Marcos, F. de Zegher y F. Rodriguez-Hierro

Unidad de Endocrinología. Hospital Sant Joan de Déu. Barcelona. Servicio de Pediatría. Hospital de Terrassa. Universidad de Lovaina. Bélgica.

Las niñas con bajo peso (BPN) al nacer que presentan pubarquia precoz (PP) tienen mayor riesgo de desarrollar hiperandrogenismo ovárico en la adolescencia. Las alteraciones precoces que preceden el desarrollo clínico de esta entidad incluyen: hiperinsulinismo, dislipidemia, adrenarquia exagerada, disminución de las concentraciones séricas de adiponectina, y adiposidad central, aún en ausencia de obesidad. La administración de sensibilizantes de la insulina (metformina) en el período postpuberal inmediato (12 años) previene el desarrollo de síntomas de hiperandrogenismo, y revierte la dislipidemia y la adiposidad central.
En niñas no obesas con BPN-PP se ha estudiado la eficacia del tratamiento preventivo con metformina antes de la pubertad (edad ~8 años; n = 28); y en niñas postpuberales tratadas con metformina durante 12 meses (edad ~13 años; n = 24), se han evaluado los efectos de la suspensión del tratamiento durante 6 meses [perfil endocrino-metabólico y composición corporal (DXA), al inicio y a los 6 meses].
Las niñas prepuberales con BPN-PP fueron randomizadas para recibir metformina (425 mg/d) o permanecer sin tratamiento. En las niñas no tratadas, se observó a los 6 meses un aumento de la adiposidad central y un empeoramiento de los parámetros endocrino-metabólicos; en las niñas tratadas, se constató una disminución de la grasa abdominal, y una normalización de las concentraciones de androstendiona, dehidroepiandrosterona-sulfato, SHBG, triglicéridos, adiponectina e interleukina-6. La velocidad de crecimiento fue similar en el grupo tratado y en el no tratado.
Las niñas postpuberales habían sido randomizadas para recibir metformina [850 mg/d] o permanecer sin tratamiento durante 12 meses; en las niñas tratadas, se suspendió la terapéutica, y las no tratadas recibieron metformina durante 6 meses. El perfil endocrino-metabólico y la composición corporal mejoraron en las tratadas y sufrieron un empeoramiento en las que se suspendió la terapéutica.
En *conclusión*, estos datos demuestran no sólo que el tratamiento preventivo con metformina es eficaz para prevenir la progresión de las alteraciones endocrino-metabólicas que preceden al desarrollo de hiperandrogenismo ovárico en niñas prepuberales con BPN-PP, sino que los efectos beneficiosos de la terapéutica revierten al suspender la misma.

28
DIAGNOSTICO, ESTUDIO EVOLUTIVO, TALLA FINAL Y TRATAMIENTO EN LOS PACIENTES HIPOTIROIDEOS DIAGNOSTICADOS PRECOZMENTE DURANTE EL PERIODO 1983-1993

M.A. Albisu Aparicio, E. Vicens Calvet, N. Potau, M. Gussinyer y A. Carrascosa

Endocrinologia Pediátrica. Hospital Materno-Infantil Vall d'Hebron. Barcelona.

Objetivo: Evaluación del crecimiento, brote puberal, talla final y dosis terapéutica de los niños hipotiroideos diagnosticados precozmente.
Pacientes: Durante el periodo 1983-1993 se han diagnosticado un total de 118 pacientes afectos de hipotiroidismo congénito permanente.
Métodos: Anualmente hemos evaluado la talla y el peso y comparado con los valores de referencia de la población normal. Se ha estudiado el inicio de la pubertal, brote puberal y talla final. La valoración de la maduración ósea se ha llevado a

cabo 4 o 5 veces a lo largo de la evolución. Se ha practicado además un estudio de densidad mineral ósea en 30 pacientes. Hemos evaluado también mediante controles analíticos la dosis terapéutica optima de L-tiroxina en relación a la edad y el peso.

Resultados: Un 52% de los pacientes presentan Ectopia tiroidea (valor medio TSH 156); 32% corresponden Agenesia tiroidea (valor medio TSH 268); 16% corresponden a Tiroides ortotópico. La evolución de la talla y el peso varían entre + 0,2/+ 0,5 DS. El brote puberal y la menarquia se producen entre límites normales y la talla adulta en la zona diana. El estudio de la densidad mineral ósea presenta valores dentro de los límites de la normalidad. La dosis media de L-tiroxina es progresivamente decreciente: 8 mcg/kg al mes de vida, 6 mcg/kg entre los dos y seis meses, 5 mcg/kg entre los seis meses y dos años, 4 mcg/kg entre los dos y diez años, 3 mcg/kg durante el desarrollo puberal, 2 mcg/kg en la talla adulta.

Conclusiones: La evolución física de los pacientes hipotiroideos precozmente tratados está dentro de los límites de la normalidad.

29
VALORACION DE LA INGESTA DE YODO A LO LARGO DE LA GESTACIÓN Y SU REPERCUSIÓN SOBRE LA FUNCIÓN TIROIDEA EN EL TERCER TRIMESTRE DE EMBARAZO

C. Azcona, T. Barbosa, E. Santamaría, I. Navarro, P. Bastero y V. Alzina

Unidad de Endocrinología Pediátrica. Departamento de Pediatría. Clínica Universitaria. Facultad de Medicina. Universidad de Navarra.

Introducción: La patología tiroidea es muy frecuente en la mujer y suele aumentar tanto durante el embarazo como en el postparto. Este hecho junto con los mayores requerimientos de yodo durante la gestación podrían justificar la valoración sistemática de la función tiroidea durante el embarazo, que es actualmente motivo de controversia.

Objetivos: Analizar la ingesta de yodo a lo largo de la gestación y su repercusión sobre la función función tiroidea en el tercer trimestre del embarazo.

Material y métodos: Se reclutan 147 gestantes desde Abril a Diciembre 2002, sin antecedentes de trastorno de la función tiroidea. En la semana 37 de gestación se determina TSH y T4-libre séricas maternas y la yoduria en orina de 24 horas (método Kolthoff-Sandell). En las mujeres en las que se detecta hipotiroxinemia (niveles séricos de T4libre inferior a 10pmol/L con TSH normal) se determina T3libre, tiroglobulina y anticuerpos antitiroideos (antiperoxidasa y antitiroglobulina). Se realiza un cuestionario de frecuencia alimentaria referido a los 9 meses de gestación (cumplimentado por las madres en los tres días siguientes al parto). Se analizan también los resultados del despistaje neonatal de hipotiroidismo de los recién nacidos.

Resultados: Durante el estudio siete pacientes (4,7%) fueron diagnosticadas de hipotiroidismo por lo que se excluyeron del mismo. La media de la ingesta de yodo fué de 151 mcg/día (IC 95%: 138; 165), con valores inferiores 200 mcg/día en el 79% de los casos. Los valores medios de yoduria fueron de 136 mcg/l (IC 95%: 75; 197), presentando el 90% niveles inferiores a 200mcg/l. Se observó una correlación significativa entre la ingesta de yodo valorada por el cuestionario y la yoduria ($r = 0,23$; $p < 0,05$). La utilización de polivitamínicos con yodo y de sal yodada se constató en un 12% y 37% de las gestantes respectivamente. El valor medio de T4-libre fue de 9,45 pmol/L (IC 95%: 9,17; 9,73), presentando hipotiroxinemia el 64% de las gestantes. No se detectó en ninguna mujer hipertiroidismo ni hipertiroxinemia. Los valores medios de TSH materna fueron de 1,51mcU/ml (IC 95%: 1,40; 1,63). EL 79% de las gestantes presentaban valores de TSH inferiores a 2 mcU/mL. De las 87 mujeres gestantes afectas de hipotiroxinemia 26 acudieron para realizar determinación de T3 libre, tiroglobulina y anticuerpos antitiroideos. El valor medio de T3-libre se situó en 2,84 pmol/L (IC;95:2,6-3,0), presentando el 19% de las gestantes estudiadas valores por debajo de 2,2 (valores normales: 2,2-5,4). El valor medio de tiroglobulina fue de en 21 ng/ml (IC;95%:15-27). La determinación de anticuerpos antiperoxidasa y antitiroglobulina fué negativa. Un 3,5% de los recién nacidos presentaban niveles de TSH > 5 mcU/mL.

Conclusiones: La mayoría de nuestras embarazadas no ingieren los 200 mcg de yodo diarios recomendados por la OMS y presentan deificiencia de yodo clasificada según la ioduria. El consumo de sal yodada durante el embarazo se constata en menos del 50% de las mujeres. Este estudio muestra una frecuencia de hipotiroidismo no diagnosticado de un 4,7% de y de hipotiroxinemia del 64%, en el tercer trimestre de gestación. Un 3,5% de los recién nacidos presentaban niveles de TSH > 5 mcU/mL. Consideramos necesaria la administración de suplementos de yodo para cubrir los requerimientos durante el embarazo así como el control de la función tiroidea en los tres trimestres del embarazo.

30
DEFICIENCIA DE YODO EN EL PERIODO NEONATAL EN NIÑOS < 30 SEMANAS DE GESTACIÓN Y SU REPERCUSIÓN EN EL DESARROLLO PSICOMOTOR DURANTE LOS PRIMEROS 2 AÑOS DE VIDA

S. Ares Segura[1], B. Sáez-Rico de Santiago[2] y P. García Sánchez[3]

[1]Centro de Salud Dr. Castroviejo, [2]Departamento de Didáctica y Organización escolar del la Facultad de Educación de la U.C.M. [3]Servicio de Neonatología. Hospital Infantil La Paz. Madrid.

La deficiencia de yodo durante el periodo neonatal, sobre todo en niños muy inmaduros, se ha asociado a alteraciones en el desarrollo psicomotor a largo plazo.

Objetivos: Valorar el desarrollo psicomotor de los niños prematuros hasta el segundo año de vida. Analizar si existía alguna relación entre la ingesta de yodo de los niños prematuros, con menos de 30 semanas de gestación durante los 2 meses de vida, con la puntuación de los índices de desarrollo psicomotor de los mismos niños a diferentes edades.

Pacientes: Se han incluido 67 niños nacidos con menos de 30 semanas de gestación. Se recogen los datos de filiación, embarazo, parto, peso y talla, la patología neonatal, medicación recibida, tipo de alimentación. Métodos: Recogida de muestras de alimentación a los días 7, 14, 21 postnatales y al alta. Se valoró el desarrollo psicomotor a los 6, 9, 12, 18 y 24 meses de edad utilizando el Test de Brunnet-Lezine. Se analizaron los datos con test de ANOVA para diferencias entre grupos de niños ($p < 0,05$).

Resultados: Edad gestacional al nacimiento (semanas) 27,5 + 0,2; Peso 986,5 + 30,8 g. Los cocientes parciales corresponden a las siguientes áreas de desarrollo de la prueba de Brunnet-Lezine, representadas por las letras P, C, l, S: P = Control Postural y motricidad, C = Coordinación óculo-motriz y conducta de adaptación a los Objetos, L = Lenguaje, S = Sociabilidad. El número al lado del índice corresponde a la evaluación a diferentes edades postnatales: 1 = 6 meses, 2 = 9 meses de edad, 3 = 12 meses, 4 = 18 meses, 5 = 24 meses. Tabla 1: estadística descriptiva. Teniendo en cuenta la puntuación obtenida en cociente de inteligencia global (QT) y las normas de la O.M.S se dividieron los niños según el grado de daño neurológico: Grupo 1 = Profundo (0-20), Grupo 2 = grave (21-35), Grupo 3 = Moderado (36-50), Grupo 4 = Ligero (51-68), Grupo 5 = Límite (69-85), Grupo 6 = Normal (86-100), Grupo 7 = Alto (> 100). A los 6 meses de vida el 34% de los niños alcanzaban puntuación menor de 68; a los 9 meses el 15,8% de los niños puntuación menor de 68; a los 12 y 18 meses se encontraron 6,25 y 6,6% niños con niños puntuación menor de 68 y ningún niño a los 24 meses. Resultados de la ingesta de yodo (Periodo neonatal 0-60 días): 1.ª muestra = 0,2 + 0,1 μg/día; 2.ª muestra = 13,8 + 3,0 1 μg/día; 3.ª muestra = 23,5 + 3,11 μg/día; 4.ª muestra = 23,3 + 2,21 μg/día; 5.ª muestra = 45,7 + 12,71 μg/día. Resultados del desarrollo psicomotor: 6 meses de vida: No se encontraron relaciones significativas. 9 meses: Indice P2: los niños del grupo 4 presentaron una ingesta de yodo a los 30 días de vida menor que el resto de los niños. Indice C2: los niños del grupo 3 y del grupo 4 presentaron una ingesta de yodo menor a los 30 días de vida. Indice L2: los niños del grupo 4 presentaron una ingesta de yodo menor a los 30 días de vida que el resto de los niños. Indice S2: los niños del grupo 5 presentaron una ingesta de yodo menor a los 30 días de vida. Indice QT2:los niños del grupo 4 presentaron una ingesta de yodo menor a los 30 días de vida. 12 meses de vida: Indice L3: los niños del grupo 4 presentaron ingesta de yodo menor a todas las edades. Indice QT3: los niños del grupo 4 presentaron unas concentraciones de ingesta de yodo menor a los 30 días de vida. 18 meses de vida: No se encontraron diferencias. 24 meses: Indice P5: los niños con una ingesta de yodo baja a los 15-30 días de vida presentaron índices menores que el resto de los niños.

Comentarios: La ingesta real de los niños prematuros no alcanzan las recomendaciones de yodo diarias, por lo tanto se encuentran en una situación de deficiencia de yodo. Se encontraron diferencias significativas en los índices de desarrollo psicomotor entre grupos de niños que presentaron ingesta de yodo inferiores a los niños de la misma edad y patología. Los índices que se encontraron relacionados, en mayor número de niños, con la ingesta de yodo fueron el índice Control Postural y motricidad, de lenguaje y el cociente global de inteligencia. Por lo que concluimos, que la deficiencia de yodo durante los primeros 60 días de vida, tiene una correlación con los índices de desarrollo psicomotor durante los primeros 24 meses de vida. Es importante un seguimiento del desarrollo psicomotor durante al menos los dos primeros años de vida en todos los niños que nazcan con menos de 30 semanas de gestación y se evalúe individualmente a los niños con deficiencia de yodo durante el periodo neonatal. Proyecto de Investigación FIS 99/371 años 1999-2001.

TABLA 1

Indice	n	Media + DS	Indice	n	Media + DS
P1	41	81,0 + 25,4	L3	32	90,0 + 15,2
C1	41	79,4 + 19,4	S3	32	95,2 + 6,9
L1	41	91,0 + 18,1	Qt3	32	85,9 + 8,6
S1	41	87,1 + 18,1	P4	29	94,2 + 11,4
Qt1	41	69,9 + 15,6	C4	29	90,0 + 14,2
P2	38	84,8 + 18,1	L4	29	84,9 + 17,0
C2	38	88,3 + 16,2	S4	29	93,4 + 19,5
L2	37	116,6 + 27,7	Qt4	30	88,6 + 9,2
S2	37	97,7 + 14,4	P5	17	99,5 + 5,7
Qt2	38	80,1 + 12,0	C5	17	97,0 + 8,2
P3	32	90,0 + 10,0	L5	16	89,9 + 17,0
C3	32	93,1 + 7,54	S5	16	95,8 + 16,1

31
EVOLUCIÓN DE LA FUNCIÓN TIROIDEA EN NIÑOS < 30 SEMANAS DE GESTACIÓN DURANTE EL PERIODO NEONATAL Y SU REPERCUSIÓN EN EL DESARROLLO PSICOMOTOR DURANTE LOS PRIMEROS 2 AÑOS DE VIDA

S. Ares Segura[1], B. Sáez-Rico de Santiago[2] y P. García Sánchez[3]

[1]Centro de Salud Dr. Castroviejo. [2]Departamento de Didáctica y Organización escolar del la Facultad de Educación de la U.C.M. [3]Servicio de Neonatología. Hospital Infantil La Paz. Madrid.

La hipotiroxinemia de la prematuridad se ha asociado a alteraciones en el desarrollo psicomotor a largo plazo.

Objetivos: Analizar si existía alguna relación entre las concentraciones de los parámetros hormonales tiroideos de los niños prematuros nacidos con menos de 30 semanas de gestación durante los primeros 2 meses de vida, con la puntuación de los índices de desarrollo psicomotor de los mismos niños a diferentes edades.

Pacientes: Se han incluido 67 niños nacidos con menos de 30 semanas de gestación. Se recogen los datos de filiación, embarazo, parto, peso y talla, la patología neonatal, medicación recibida, tipo de alimentación.

Métodos: Recogida de muestras de sangre a los días 7, 14, 21 postnatales y al alta. Se analizaron las concentraciones de hormonas tiroideas (T4,T4 libre, T3 y TSH) y Tiroglobulina (Tg) y TBG (Thyroid Binding Globulin) en suero por RIA e IRMA. Se valoró el desarrollo psicomotor de estos niños: a los 6, 9, 12, 18 y 24 meses de edad utilizando el Test de Brunnet-Lezine. Se analizaron los datos con test de ANOVA para diferencias entre grupos de niños ($p < 0,05$). Resultados: Edad gestacional al nacimiento 27,5 + 0,2 semanas; Peso 986,5 + 30,8 g. Los cocientes parciales que se presentan corresponde a las categorías de la prueba de Brunnet-Lezine, según las áreas de desarrollo: P = Control Postural y motricidad, C = Coordinación óculo-motriz y conducta de adaptación a los objetos, L = Lenguaje, S = Sociabilidad. El número al lado del índice corresponde a la edad de evaluación: 1 = 6 meses, 2 = 9 meses, 3 = 12 meses, 4 = 18 meses, 5 = 24 meses. Se obtuvieron los cocientes de Inteligencia globales (QT) y teniendo en cuenta la puntuación obtenida y las normas de la O.M.S se dividieron los niños según el grado de daño neurológico: Grupo

1 = Profundo (0-20), Grupo 2 = Severo (21-35), Grupo 3 = Moderado (36-50), Grupo 4 = Ligero (51-68), Grupo 5 = Limite (69-85), Grupo 6 = Normal (86-100), Grupo 7 = Alto (> 100).
Resultados: 6 meses de vida: Indices P, C, S: No se encontraron diferencias. Indice L:los niños del grupo 3 presentaron unas concentraciones de TSH mayores en la tercera muestra y menores de T3 en la tercera muestra, T4 en la tercera y en la cuarta muestra. Indice QT1: los niños del grupo 2 presentaron unas concentraciones de Tg mayores en la segunda muestra. 9 meses: Indice P2: los niños del grupo 4 presentaron unas concentraciones menores de T4 a los 15-30 días de vida. Indice C2: los niños del grupo 3 presentaron unas concentraciones de tiroglobulina mayores a los 7-15 días de vida. Indice S2: los niños del grupo 4 y del grupo 5 presentaron unas concentraciones menores de T4 L a los 7-15 días de vida. 12 meses de vida: Indice P3 No se encontraron diferencias significativas. Indice L3: los niños del grupo 4 presentaron unas concentraciones de TBG menores a los 7 días de vida. Los niños del grupo 4 y 5 presentaron unas concentraciones de T4 total a los 7 días de vida menores. Los niños del grupo 4 presentaron unas concentraciones menores de T3, T4 total y TBG a todas las edades. los niños del grupo 4 presentaron unas concentraciones de T3, T4 total menor a los 15-30 días de vida que el resto de los niños. Indice C3: los niños del grupo 5 presentaron unas concentraciones de T4 libre menores en la segunda a los 7-15 días de vida. Indice S3: No se encontraron diferencias. Indice QT3: Se encontró un niño del grupo 4 que presentó unas concentraciones menores de T4 libre en la segunda muestra, T4 total en la tercera muestra (15-30 días de vida) y en la cuarta muestra. 18 meses de vida: Indice P4, L4 y S4: No se encontraron diferencias. Indice C4:los niños del grupo 3 y 4 presentaron unas concentraciones menores de T3 a los 7 días de vida. los niños del grupo 4 presentaron unas concentraciones menores de T4 a los 15-30 días de vida. Indice QT4: Se identificó un niño del grupo 4 presentó unas concentraciones mayores de TSH a los 15-30 días de vida, y TBG en la misma muestra inferiores que el resto de los niños. Se identificó un niño del grupo 3 presentó unas concentraciones de TSH a los 15-30 días de vida, TSH y tiroglobulina mayores a los 30 días de vida respecto a los índices S4 y C4. 24 meses de vida:: Indice P5: los niños con Tg en la primera semana más alta presentaron menores índices. Indice C5: los niños con TSH más alta durante los primeros 30-60 días de vida presentaron menores índices. los niños con Tg más alta a los 30-60 días más alta presentaron menores índices.
Comentarios: Se encontraron diferencias significativas en los índices de desarrollo psicomotor entre grupos niños que presentaron concentraciones hormonales inferiores a los niños de la misma edad y patología. Por lo que concluimos, que las concentraciones bajas de parámetros tiroideos durante los primeros 60 días de vida, tiene una correlación con los índices de desarrollo psicomotor durante los primeros 24 meses de vida. Los índices que se encontraron relacionados, en mayor número de niños, fueron el índice Coordinación óculo-motriz y conducta de adaptación a los objetos, índice parcial de lenguaje y el cociente global de inteligencia. Es importante un seguimiento del desarrollo psicomotor durante al menos los dos primeros años de vida en todos los niños que nazcan con menos de 30 semanas de gestación y se evalúe individualmente a los niños que presentaron concentraciones bajas de tiroxina y otros parámetros tiroideos, durante el periodo neonatal. Proyecto DE Investigación FIS 99/371 años 1999-200.

32
DOS HERMANAS CON HIPOTIROIDISMO Y COREOATETOSIS DEBIDO A UNA MUTACIÓN PUNTUAL DEL GEN NKX2.1

E. Vicens-Calvet[1], G. Pérez de Nanclares[2], N. Potau[1], J.R. Bilbao[2], A. Carrascosa[1], M. Bargadá[1], R. Coya[1], P. Martul[3] y L. Castaño[2]
Servicio de [1]Endocrinología Pediátrica. Hospital Vall d'Hebron. Barcelona. Unidades de [2]Investigación, [3]Endocrinología Pediátrica y Hospital de Cruces. Bilbao.

El retardo psicomotor y la sintomatología neurológica en pacientes con Hipotiroidismo Congénito (HC) han sido generalmente atribuidos a una deficiencia de hormonas tiroideas durante el desarrollo cerebral. Los programas del cribaje neonatal del HC que permiten un diagnóstico y tratamiento precoces y una dosificación correcta de tiroxina han conseguido un desarrollo normal en una gran mayoría de casos. Sin embargo, excepcionalmente en algunos enfermos como en el caso de una mutación en el gen NKX2.1/TTF-1, el resultado es insatisfactorio pese a un adecuado diagnóstico y tratamiento. Se presentan 2 hermanas con esta mutación.
Caso 1: Peso al nacer (PN): 4.300 g. Talla al nacer (TN): 52 cm. Apgar 7/10. Screening. TSH: 186 mUI/l, T4: 6,5 μg/dl. Hospital de Seguimiento 18 d.), TSH: 16,9 mUI/l, T4: 9,6 μg/dl. Gammagrafia: Tiroides normotópico con baja captación. Inicialmente se sospechó HC transitorio, pero posteriormente se inició tratamiento debido a valores borderline de TSH y T4. Las dosis se incrementaron con la edad y actualmente (11 a.) precisa 100 μg/d. A los 15 m. no caminaba aún y posteriormente aparecieron movimientos coreoatetósicos. Actualmente presente un discreto retardo psicomotor. La madre tuvo hipotiroidismo durante el embarazo y actualmente, sin tratamiento, presenta una TSH de 20,2 mUI/l y T4T y T4L normales.
Caso 2: Nació 6 años más tarde. PN: 4.330, TN: 50 cm. Screening: TSH: 65,0 mUI/l, T4: 9,7 μg/dl. Hospital de Seguimiento (19 d.), TSH: 14,3 mUI/l, T4: 21,2 μg/dl. Se inició el tratamiento a los 2 m. cuando los valores de TSH permanecieron elevados y declinaron los de T4. Gammagrafia: Tiroides normotópico con poca captación. Su evolución con la aparición de movimientos coreoatetosicos ha sido similar a la de su hermana. La abuela materna había sido diagnosticada de corea.
Estudio genético: Las 2 hermanas y la madre presentaban una deleción puntual (2738delC) en heterocigosis en el exón 3 del gen TTF-I/NKX2.1, que provocaba un cambio en el marco de lectura con stop codon prematuro en el aminoácido 380. Existen solo 5 publicaciones anteriores. Estas investigaciones ayudan a esclarecer la etiología del HC.

Comunicaciones pósters 20/4/04 16:26 Página 106

XXVI Congreso de la Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica

CRECIMIENTO

1
INCIDENCIA DE BAJO PESO PARA LA EDAD GESTACIONAL EN NUESTRO MEDIO EN EL PERÍODO 1998-2003

F.J. Fernández Pastor, M. Martín Alonso, A. Hernández Fabián, E. Álvarez Aparicio, P. García González, J. Cedeño Montaño y J. Prieto Veiga

Unidad de Endocrinología Pediátrica y Neonatología. Hospital Universitario de Salamanca.

Justificación: El peso al nacimiento, que habitualmente se utiliza como principal indicador del crecimiento fetal, se ha de relacionar con el tiempo de gestación (EG). El recién nacido puede tener bajo peso (BP) porque se adelantó el parto, porque el crecimiento fetal fue escaso o por ambas circunstancias a la vez. Esta correlación entre peso y edad de gestación permite diferenciar los casos en los que sólo hubo nacimiento prematuro de aquellos en los que el niño es pequeño para la edad (PEG) y de los que tienen restringido el crecimiento (CIR), en cuyo caso es probable que la longitud se haya deteriorado también.

El BP conlleva riesgos en el período neonatal y, además, está relacionado con algunas patologías de acusado matiz endocrinológico que son frecuentes en etapas posteriores del crecimiento y desarrollo.

Objetivos: *1*. Valorar la frecuencia del BP en la población que tiene como referencia nuestro Hospital. *2*. Agrupar los casos por años según EG y sexo. *3*. Confeccionar un registro de estos pacientes para optimizar su seguimiento. *4*. Coordinar la transferencia de pacientes desde la Consulta de Seguimiento Neonatal a la Unidad de Endocrinología Pediátrica. *5*. Establecer líneas de trabajo en común para un futuro inmediato.

Material y método: Análisis retrospectivo de los últimos 6 años. Se evalúan los pacientes que fueron atendidos en la Unidad Neonatal, la mayoría nacidos en el propio Hospital. Se han excluido los que procedían de gestación múltiple. Parámetros: EG según fecha de la última regla y/o registro ecográfico. Peso en el momento del ingreso en la Unidad. Como referencia se utilizaron los estándares de crecimiento fetal de Lubchenco.

Resultado: En el período de estudio precisaron asistencia en la Unidad 165 niños que tenían peso < P10 del que correspondía a la EG, unos nacidos a término y otros prematuramente (rango entre 610 g y 2.490 g). Esta cifra equivale al 1,51% del total de nacidos vivos en el Hospital (10.902) y representa el 8,88% de los ingresos del período (1.858). Sexo: V 72 (43,6%), M 93 (56,4%). EG: < 37 s 47 niños (28,5%); > 37 s 118 (71,5%), con rango entre 28 y 43 s:

Año	Nacidos	Ingresos	BPEG	EG		Sexo	
				< 37 s	> 37 s	V	M
1998	1.379	279	39 (14%)	6 (15,4%)	33 (84,6%)	18 (46%)	21 (54%)
1999	1.393	251	29 (11,6%)	12 (41,4%)	17 (58,6%)	12 (41%)	17 (59%)
2000	1.511	263	31 (11,8%)	4 (12,9%)	27 (87,1%)	10 (32%)	21 (68%)
2001	2.189	320	24 (7,5%)	8 (33,3%)	16 (66,7%)	12 (50%)	12 (50%)
2002	2.195	360	16 (4,4%)	8 (50%)	8 (50%)	9 (56,2%)	7 (43,8%)
2003	2.235	385	26 (6,7%)	9 (34,6%)	17 (65,4%)	11 (42,3%)	15 (57,4%)

Conclusiones: *1*. La frecuencia del BP para la EG aparentemente descendió en relación con el total de nacidos vivos (de 2,8% a 1,2%), pero este descenso se bebe en parte a que no todos los BP requirieron asistencia *2*. El porcentaje de BP sobre el volumen de ingresos/año se redujo a la mitad (de 14% a 6,7%). *3*. El BP fue mucho más frecuente en nacidos a término que en los nacidos prematuramente, pero la diferencia se acorta. *4*. Es necesario evaluar otros indicadores de desarrollo fetal como longitud, índice ponderal y perímetro cefálico y utilizar curvas de referencia nacionales. *5*. Se impone el seguimiento a corto y medio plazo de todos los niños que nacieron con BP a fin de detectar patologías relacionadas con esta circunstancia. *6*. Se necesita una buena coordinación de la Unidad de Endocrinología Pediátrica con la de Neonatología y su Consulta de Seguimiento.

2
CRECIMIENTO INTRAUTERINO RETARDADO. ANÁLISIS ESTADÍSTICO DE LOS ÚLTIMOS SEIS AÑOS EN NUESTRO HOSPITAL (PERÍODO 1998-2003)

M. Martín Alonso[1], A. Hernández[1], E. Álvarez[1], P. García[2], J. Prieto[1] y J. Cedeño[1]

Unidad de [1]Endocrinología Pediátrica y[2] Unidad Neonatal. Hospital Universitario de Salamanca.

Justificación: Muchos niños que tuvieron retrasado el crecimiento intraútero (CIR) tienen un crecimiento recuperador temprano. La reciente aprobación del CIR como indicación terapéutica de la somatotropina ofrece la posibilidad de recuperarse a partir del 4.º año de vida a los que nos lo hicieron antes, con algunas limitaciones. Además, se sospecha que los cambios metabólicos y hormonales que implica la recuperación pueden tener repercusiones importantes en el entorno puberal o más tarde (síndrome metabólico).

Comunicaciones pósters 20/4/04 16:26 Página 107

Objetivos: *1*. Determinar la frecuencia real de CIR en nuestro entorno. *2*. Sentar las bases para el seguimiento coordinado sucesivamente por las Unidades de Neonatología y Endocrinología Pediátrica, del mayor numero de pacientes con diagnóstico neonatal de CIR. *3*. Facilitar datos para optimizar el seguimiento de estos niños desde su nacimiento hasta el final de la edad pediátrica por ser población de riesgo de alteraciones del crecimiento y, supuestamente, de problemas metabólicos tardíos.

Material y métodos: Análisis retrospectivo de los pacientes que fueron atendidos en la Unidad Neonatal entre 1998 y 2003 por bajo peso (BP) para el tiempo de gestación (EG). Se excluyen gestaciones múltiples. Se seleccionan los que tuvieron restringido el crecimiento de acuerdo con las curvas de crecimiento fetal de Lubchenco. Una parte de estos niños mantienen contacto con la Consulta de Seguimiento Neonatal o con la de Endocrinología Pediátrica. Variables: EG según fecha de última regla y/o registro ecográfico; sexo; peso al nacer; longitud vértice-talón; perímetro cefálico (PC) e índice ponderal (IP).

Resultados: De 10.902 nacidos vivos, 165 (1,51%) fueron pequeños para EG, pero sólo 107 (0,98% del total) tenían el crecimiento verdaderamente restringido. Sexo: V: 44 (41,1%), M: 63 (58,8%). EG: < 37s: 32 (29,9%), > 37s: 75 (70,1%). Peso: siempre < P10. Longitud: < P10: 60 (56,1%), > P10: 47 (43,9%). PC: < P10: 83 (77,6%), > P10: 24 (22,4%). IP: disminuido: 59,8%, normal: 40,2%.

	1998	1999	2000	2001	2002	2003	Total	%
Nacidos	1.379	1.393	1.511	2.189	2.195	2.235	10.902	
CIR	24	19	20	16	11	17	107	
Sexo								
V	9	8	5	9	6	7	44	41,1
M	15	11	15	7	5	10	63	58,8
EG								
< 37	5	8	1	5	7	6	32	29,9
> 37	19	11	19	11	4	11	75	70,1
Peso								
< P10	24	19	20	16	11	17	107	100
L								
< P10	13	10	13	9	7	8	60	56,1
> P10	11	9	7	7	4	9	47	43,9
PC								
< P10	18	11	17	13	10	14	83	77,6
> P10	6	8	3	3	1	3	24	22,4
IP								
<	13	11	15	9	4	12	64	59,8
N	11	8	5	7	7	5	43	40,2

Conclusiones: *1*. El CIR verdadero afectó al 0,98% de los nacidos vivos y su incidencia anual está disminuyendo (desde 1,74% hasta 0,76%). *2*. El retraso ha sido más frecuente en nacidos a término (70,1%) que entre los prematuros (29,9%). *3*. Los parámetros más alterados fueron, en orden decreciente, el peso, el PC y la longitud. *4*. El IP frecuentemente estuvo disminuido, sobre todo en el grupo de nacidos a término. *5*. Consideramos que este análisis estadístico debe ser el comienzo de un estudio auxológico exhaustivo de los niños que tuvieron CIR.

3
VARIABILIDAD INTER E INTRAOBSERVADOR EN EL ESTUDIO DE LA EDAD ÓSEA MEDIANTE EL MÉTODO TW2-RUS DE TANNER

S. De la Torre Santos, B. Viñuela Rueda, S. Alberola López y J.M. Andrés de Llano

Servicios de Pediatría y Radiología. Hospital Río Carrión. Palencia.

Objetivo: Realizar un estudio de asociación, acuerdo y concordancia entre dos evaluadores y realizar una evaluación de la variabilidad intra e inter-observador en relación con el método TW2-RUS de Tanner.

Material y métodos: La población está compuesta por un grupo de 150 niños que proceden de todo el Area Sanitaria a los que se les realizó una radiografía de mano no dominante para el estudio de su edad ósea. El rango de edades se encuentra entre los 11 meses y los 18 años y medio. El cálculo de la edad ósea ha sido realizado mediante el sistema TW2 RUS de Tanner. El estudio inter-observador se realizó entre un radiólogo y un pediatra, ambos con amplia experiencia. El estudio intra-observador tuvo lugar con un intervalo entre las lecturas de un mes.

Para la valoración de los resultados obtenidos se ha utilizado e análisis de concordancia mediante el coeficiente Kappa de Cohen, el coeficiente de correlación intraclase y análisis de Bland Altman.

Resultados: Variabilidad inter-observador: Las edades óseas mostraron un valor del coeficiente de correlación intraclase de 0,98 (0,96-0,99).

Además se realizaron los análisis de Bland-Altman correspondientes tanto para el conjunto de los niños como para los subgrupos según el sexo. De ellos se obtuvieron los correspondientes límites de concordancia.

Para el estudio de la comparación entre los diferentes estadíos de cada hueso (n = 1.950) se han realizado análisis de forma global para todos los niños y estratificados por sexos. Los valores obtenidos son los siguientes: Global: Kappa 0,84 (0,82-0,85); Varones: Kappa 0,84 (0,82-0,87); Mujeres: Kappa 0,83 (0,81-0,85).

Por último, hemos realizado un análisis de concordancia inter-observador analizando de forma independiente cada uno de los 13 huesos en los 150 niños.

Variabilidad intra-observador: Las edades óseas mostraron un valor del coeficiente de correlación intraclase de 0,98 (0,94-0,98).

Se realizaron los análisis de Bland-Altman correspondientes tanto para el conjunto de los niños como para los subgrupos según el sexo. De ellos se obtuvieron los correspondientes límites de concordancia.

Para el estudio de la comparación entre los diferentes estadíos de cada hueso (n = 1.950) se han realizado análisis de forma global para todos los niños y estratificados por sexos. Los valores obtenidos son los siguientes: Global: Kappa 0,88 (0,87-0,9); Varones: Kappa 0,88 (0,86-0,9); Mujeres: Kappa 0,89 (0,87-0,9). Se realizó también un análisis de concordancia intra-observador analizando de forma independiente cada uno de los 13 huesos en los 150 niños.

Conclusiones: *1*. La valoración de las edades óseas en la infancia mediante el método TW2 RUS entre dos observadores independientes tiene un grado de acuerdo excelente que permite su intercambio sin perjuicio de los resultados obtenidos.

Comunicaciones pósters 20/4/04 16:26 Página 108

2. De forma similar, la valoración de las edades óseas en la infancia mediante el método TW2 RUS por un mismo observador en tiempos distantes permite reproducir los resultados.

4
TALLA ADULTA EN UNA POBLACIÓN DE JÓVENES DE CÓRDOBA. UNIVERSITARIOS Y NO UNIVERSITARIOS

R. Cañete Estrada, C. Landauro Comesaña,
J.L. Poyato Domínguez y L. Pérula de Torres

Unidad de Endocrinología Pediátrica. Servicio de Pediatría. Hospital Universitario Reina Sofía. Córdoba.

Objetivo: Estimar la talla adulta de la población joven cordobesa a final del siglo XX comienzo del siglo XXI (años 2000-2001) y establecer comparaciones con trabajos similares desarrollados en nuestro país, e intentar determinar su evolución secular. Valorar la talla de la población universitaria y no universitaria.
Material y métodos: *Diseño del estudio:* Descriptivo, transversal o de prevalencia.
Criterios de inclusión: Hombres y mujeres, sanos, de edad entre 19-20 años. Todos estudiantes de 2.ª curso de titulación universitaria o de formación profesional de 2.º grado. Residentes en Córdoba, pero con nacionalidad española.
Los datos de la población fueron suministrados por la Delegación Provincial de la Consejería de Educación y Ciencia y la Universidad de Córdoba.
Cálculo del tamaño de la muestra: La población de estudio estaba compuesta por 6.938 sujetos, de los que 2.724 (39,27%) correspondían a centros no universitarios y 4.214 (60,75%) a centros universitarios. Se estimó la población necesaria en 980. Debido a que se esperaba encontrar 20 por ciento de no respuestas ante la probable falta de colaboración y/o absentismo estudiantil en el momento de la recogida de datos, se incrementó la muestra final a 1.250 sujetos. Por operatividad se testaron 1.450 alumnos, 564 (38,8%) de centros no universitarios y 886 (61,2%) universitarios.
Método de muestreo: 1.ª fase: estratificado por tipo de centro, dividiendo la población en dos estratos: universitarios y no universitarios. 2.ª fase: por "cluster" o conglomerados, formados por los distintos Institutos y Facultades, públicos o privados, elegidos por muestreo aleatorio simple, escogiéndose también reservas para el caso en que declinaran participar o su participación fuera baja.
Instrumentos de medida: Estadiómetro portátil Harpenden y báscula de precisión Seca, digital, modelo 750.
Resultados: La edad media de la población fue 19,49 años (19,47-19,52) (IC 95%), siendo los límites superior e inferior 19 y 20 años respectivamente, DS ± 0,5 El género fue 609 hombres (42%) y 840 mujeres (58%). La talla de los hombres del p50, p97 y p3 fue 176, 192 y 162 cm respectivamente y en las mujeres 162,47, 177 y 148 cm respectivamente. Los universitarios hombres mostraron talla media de 177,35 cm y los no universitarios 175,55 cm (p = 0,002), mientras que en la mujeres fue de 162,85 y 161,97 cm, respectivamente (= 0,04).
Conclusiones: La talla media Córdoba está incrementada respecto a trabajos precedentes lo que apoya una evolución secular positiva.
La estatura media es superior en hombres universitarios respecto a los no universitarios.

5
ESTUDIO DE LA TALLA ADULTA DE JÓVENES DE CÓRDOBA EN RELACIÓN A VARIABLES SOCIODEMOGRÁFICAS

R. Cañete Estrada, C. Landauro Comesaña,
J.L. Poyato Domínguez y L. Pérula de Torres

Unidad de Endocrinología Pediátrica. Servicio de Pediatría. Hospital Universitario Reina Sofía. Córdoba.

Objetivo: Valorar las variables sociodemográficas: género, edad, lugar de residencia, clase social y ubicación geográfica de una población de jóvenes de Córdoba (España), en relación a la talla, a final del sigo XX comienzo del siglo XXI (años 2000-2001).
Material y métodos: *Diseño del estudio:* Descriptivo, transversal o de prevalencia.
Criterios de inclusión: Hombres y mujeres, sanos, de edad entre 19-20 años. Todos estudiantes de 2.ª curso de titulación universitaria o de formación profesional de 2.º grado. Residentes en Córdoba (España) y de nacionalidad española.
Los datos de la población fueron suministrados por la Delegación Provincial de la Consejería de Educación y Ciencia y la Universidad de Córdoba.
Cálculo del tamaño de la muestra: La población de estudio estaba compuesta por 6.938 sujetos, de los que 2.724 (39,27%) correspondían a centros no universitarios y 4.214 (60,75%) a centros universitarios Por operatividad se testaron 1.450 alumnos, 564 (38,8%) de centros no universitarios y 886 (61,2%) universitarios.
Variables: Edad, lugar de residencia, localización geográfica Norte (Sierra Morena), Centro (Valle del Guadalquivir) y Sur (campiña), categoría social según el British Registrar General adaptado a población española.
Instrumentos de medida: Estadiómetro portátil Harpenden y báscula de precisión Seca, digital, modelo 750.
Resultados: La talla media a los 19 y 20 años en hombres fue 176,71 y 176,79 cm (p = 0,88) y en mujeres 162,13 y 162,82 cm (p = 0,11); según su residencia rural o urbana: hombres 175,87 y 176,97 cm (p = 0,10) y mujeres 162,19 y 162,55 cm (p = 0,48): según localización norte, centro o sur: hombres 175,32, 176,87, 175,83 cm (p = 0,55) y mujeres 161,27, 162,49, 162,6 cm (p = 0,69); según categoría social (I, II, III, IV, V): hombres 178,32, 177,98, 176,72, 176,06, 175,92 cm (p = 0,035), mujeres 163,49, 162,47, 162,98, 161,99, 162,44 cm (p = 0,27).
Conclusiones: La talla en los jóvenes cordobeses es igual a los 19 y 20 años.
No hay diferencias en cuanto a su residencia rural o urbana, ni tampoco en zonas de montaña, Valle del Guadalquivir y campiña.
Los jóvenes varones de categorías sociales superiores son más altos que los de las inferiores.

6
ESTUDIO DE RESERVA HIPOFISARIA DE CÉLULAS SOMATOTROPAS EN RATAS PREPÚBERES

L. Jiménez Reina, J.P. Rojas Ramírez, M.D. Cañete Vázquez,
E. García Martínez y R. Cañete Estrada

Departamento de Ciencias morfológicas. Facultad de Medicina. Córdoba. Unidad de Endocrinología Pediátrica. Hospital Universitario Reina Sofía. Córdoba.

Una de las herramientas utilizadas para el diagnóstico de los déficits de hormona de crecimiento (GH) es el estudio de la

Comunicaciones pósters 20/4/04 16:26 Página 109

reserva hipofisaria, que utiliza valores de GH en sangre. El propósito de este trabajo se dirige a conocer la población celular somatotropa (productora de GH) como reserva hipofisaria, para lo cual se compara la respuesta de la población de células somatotropas tras la administración de diferentes estímulos de GH: Somatostatina (SRIH), hormona liberadora de GH (GHRH), GHRP-6, ghrelina, y tratamientos combinados con GHRH.

Material y métodos: Se distribuyeron en doce grupos ratas Wistar hembras de 30-35 días de vida. Seis recibieron SRIH y seis suero salino a los –90 minutos. A ambos, respectivamente, se les administraron en el tiempo 0 minutos, suero salino, GHRH, GHRP-6, Ghrelina, GHRH + GHRP-6, GHRH + Ghrelina. La dosis de los estímulos fue de 1 μg/kg peso en todos los casos. Los animales se sacrificaron por decapitación a los –90, 0, 15, 30 y 90 minutos, para obtener las adenohipófisis, que tras su fijación e inclusión en parafina, fueron inmunoteñidas con anti-GH, determinándose la proporción de células somatotropas y distribución en dos grupos (células oscuras y células claras), según la densidad de inmunotinción al microscopio óptico.

Resultados: En el grupo salino la proporción de células somatotropas inmunoteñidas no se modifica entre –90 y 0 minutos, para luego descender paulatinamente hasta los 90 minutos. En el grupo SRIH, aumentaron desde –90 hasta los 15 minutos, para descender bruscamente hasta 30 minutos y luego recuperarse suavemente hasta los 90 minutos. El área bajo la curva (AUC) del grupo salino es menor que el AUC de grupo SRIH ($P < 0{,}0001$). Existen diferencias significativas en la respuesta de los distintos tratamientos comparándolas con el control en el grupo salino, con máximas respuestas a los 15 minutos. En el grupo salino no se encuentran diferencias significativas entre los distintos tratamientos salvo entre el grupo tratado con GHRH + Ghrelina con respecto al tratado con GHRH.

Conclusiones: *1*. Estos resultados sugieren que entre los estímulos testados el más potente para evaluar la reserva hipofisaria de GH en ratas Wistar prepúberes es la combinación de GHRH + Ghrelina. El tramiento con somatostatina prepara a la célula somatotropa para liberar mayor cantidad de GH. *2*. Futuras investigaciones pueden establecer resultados similares en humanos.

7
TRATAMIENTO "IN VITRO" CON ANÁLOGOS DE HORMONA LIBERADORA DE GONADOTROPINAS (GNRH), EN CULTIVOS DE CÉLULAS HIPOFISARIAS DE RATAS WISTAR PERIPUBERALES DE AMBOS SEXOS

R. Espino Aguilar[1], G. Bernall Valls[2] y L. Jiménez-Reina[2]

[1]Servicio Pediatría. Hospital Universitario Virgen de Valme. Sevilla.
[2]Departamento de Ciencias Morfológicas. Facultad de Medicina de Córdoba.

Introducción: El tratamiento con hormona de crecimiento (GH) recombinante (rGH) no corrige indefectiblemente la altura final en los niños con déficit de GH, cuando la pubertad ha comenzado. Se ha sugerido la utilización de análogos de GnRH para retrasar la pubertad, pero los resultados obtenidos no son muy numerosos y a veces contradictorios. El propósito de este trabajo es analizar la respuesta de GH (liberación de GH y proporción de células GH inmunoteñidas) a la adición de análogos de hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH) sobre cultivos monocapa de células hipofisarias obtenidas de ratas Wistar peripuberales de ambos sexos.

Material y métodos: Utilizamos ratas Wistar de ambos sexos de 40 días de edad. Las ratas se manejaron y trataron de acuerdo a la guía del Consejo de Europa, 86/609/CEE (24/11/1987). Los animales se sacrificaron por decapitación y se extrajeron las hipófisis, que fueron dispersadas enzimática/mecánimente, para obtener una suspensión celular que se sembró en placas multipocillo (96 pocillos) con 9×105 células/pocillo/200 μl con 10 % fetal calf serum en medio Eagle con modificación de Dulbecco –DMEM–) e incubadas en 5 % CO2 en aire a 37 °C durante 3 días. Tras 2 horas de incubacion en medio sin suero con 0,1 nM de triptorelina (análogo de GnRH), o 50nM de cetrorelix (antagonista de GnRH), o 1nM de GnRH. se recogió el medio de cultivo y las monocapas se fijaron con líquido de Bouin. Mediante radioinmunoensayo (RIA) se determinó en el medio de cultivo la GH y la hormona luteinizante (LH) liberadas. En las monocapas se determinó la proporción de células GH (somatotropas) inmunomarcadas con anti-GH de rata, usando el método de estreptavidina-peroxidasa.

Resultados: La liberación de LH en los cultivos monocapa se estimuló o se inhibió más en las hembras que en los machos con los estímulos respectivos. Sobre la liberación de GH sólo cetrorelix en machos inhibió y GnRH en hembras estimuló. Tras 3 días de cultivo, el estudio inmunocitoquímico de los cultivos monocapas tratados durante 2 horas mostró que las células somatotropas se presentan fuerte o débilmente inmunoteñidas. Sólo GnRH disminuyó la proporción de células somatotropas inmunoteñidas en las ratas hembras pero no en las ratas macho peripuberales.

Conclusiones: Nuestros resultados sugieren, que en estas condiciones, la población celular somatotropa no se modifica morfofuncionalmente tras el tratamiento con un análogo de GnRH.

8
RESPUESTA PINEAL A LA HIPOGLUCEMIA INSULÍNICA EN NIÑOS CON BAJA TALLA

E. Caro Cruz, J.M. Fernández-García, C. Ruiz-Cosano, F.R. Rodríguez-Argente, A. Caro-Jaén y A. Muñoz-Hoyos

Servicio de Pediatría. Complejo Hospitalario Ciudad de Jaén.
Departamento de Pediatría. Hospital Universitario San Cecilio. Granada.

Introducción: Ha sido referido en la literatura que la respuesta de la glándula pineal a diferentes tipos de estímulos estresantes va seguida de una elevación de los niveles circulantes de melatonina. Como ha sucedida tras un ejercicio físico intenso, intervención quirúrgica, traumatismos, etc. En la presente experiencia pretendemos estudiar el tipo de respuesta que experimenta la glándula pineal tras la realización de una prueba de estímulo hipofisario (Hipoglucemia-insulínica) en niños con baja talla.

Material y métodos: Se han seleccionado 20 pacientes en edad pediátrica, los cuales han seguido el protocolo de estudio de baja talla. Al realizar la exploración para valorar la función hipofisaria, se empleó como test de estímulo la prueba de la hipoglucemia insulínica. Finalmente estos pacientes en función de sus resultados fueron catalogados como DPGH, BTF

Comunicaciones pósters 20/4/04 16:26 Página 110

y RCC. En la realización de la prueba de estímulo fueron obtenidas muestras (Basal, 30, 60, 90 y 120 minutos) para la determinación de GH (objeto fundamental para la realización de la prueba) y melatonina (RIA). Para el análisis estadístico de los datos se empleó un test de comparación múltiple de medias (ANOVA de una vía).

Resultados: Concentraciones de melatonina (pg/ml) antes del inicio de la prueba y en los momentos preestablecidos tras la administración de insulina.

	Basal	30′	60′	90′	120′
Medias	9,11	3,60	3,02	2,67	5,39
DS	10,83	4,48	3,54	2,33	4,93
SEM	2,12	0,90	0,69	0,46	0,97

F = 5,05 (p < 0,0001).

Conclusión: A diferencia de lo referido en la literatura en relación a otros tipos de estrés, en el caso de la hipoglucemia-insulínica, los niveles circulantes de melatonina, experimentan un descenso significativo y progresivo hasta los 90 minutos de iniciado el estímulo.

9
INSENSIBILIDAD PRIMARIA A LA HORMONA DE CRECIMIENTO: A PROPÓSITO DE UN CASO

J. Sánchez Del Pozo[1], M.E. Gallego Gómez[1], L. Metherell[2], O. Savage[2], G. Lledó Valera[1] y C. Camacho-Hubner[2]

[1]Unidad de Endocrinología Pediátrica. [2]Servicio de Pediatría. Hospital Materno-infantil Doce de Octubre. Madrid.

Introducción: La insensibilidad primaria a la GH es una causa poco frecuente de hipocrecimiento severo generalmente debida a anomalías en el receptor de la GH.

Caso clínico: Niña de 13 años, que consulta por primera vez a los nueve años y medio por talla baja (Talla SDS –4,3). Nacida por cesárea con peso de 2.510 g y talla de 48 cm. Presenta un crecimiento normal hasta los 2-3 años, y desde entonces una disminución de velocidad de crecimiento más marcada en los últimos cuatro años. Desarrollo psicomotor y rendimiento escolar normal. *Antecedentes personales:* embarazo sin incidencias, se realizó amniocentesis por edad materna avanzada, cariotipo normal. No presentó hipoglucemias en período neonatal.

Antecedentes familiares: Única hija de padres añosos. Padre: Talla 150,5 cm. Madre: Talla: 138 cm. Menarquia a los 15 años. Fenotipo parecido a la niña. Una hermana de la madre con talla de 164 cm. Abuelo materno con talla 150 cm. Abuela paterna de la madre: 135 cm. En la exploración inicial tiene leve obesidad troncular, acromicria, raíz nasal algo deprimida, leve micrognatia, hiperlaxitud articular moderada.

Análisis complementarios: Hemograma, bioquímica general, estudio tiroideo y anticuerpos antitiroideos negativos. RMN craneal: no alteraciones hipofisarias. Edad ósea: 7 años para 10 años de edad cronológica. Cariotipo 46 XX. Densitometría ósea (L1-L4): 0,490 g/cm^2 (osteoporosis).

Estudios bioquímicos y moleculares del eje GH-IGF: test de estímulo para GH: Propanolol + esfuerzo: Basal: 1,7 ng/ml; Tras esfuerzo: 57,6 ng/ml; hipoglucemia insulínica: basal: 0,56 ng/ml, máximo: 12,9 ng/ml. IGF-I: 21 ng/ml (rango normal: 130-480), IGFBP-3: 0,8 mg/L (2,0-6,0 mg/L) y ALS: 7,4 mg/L (RN 15,8-28 mg/L) Test de generación de IGF-I (tratamiento con GH: 0,04 mg/kg/d, 10 d): IGF-I: 37,7 ng/ml (basal) < 28 ng/ml (día 10); IGFBP-3: 1,1 mg/L (basal) 1,1 mg/L (día 10).

Se realizó estudio genético del receptor de GH mostrando una mutación heterocigota en el intrón 9 con una falla en el proceso de corte y empalme (splicing) del exon 9 (cambio de T por C). El resultado de esta mutación es un receptor de GH con dominio intracelular truncado. Esta mutación ha sido estudiada en otros pacientes en los cuales se ha demostrado que tiene un efecto dominante negativo.

Estudios de la familia: Padre: IGF-I: 96,1 ng/ml, madre 41,5 ng/ml (RN 100-290). Estudios genéticos padre normal y madre y abuelo materno tienen la misma mutación de la paciente.

Durante el período de seguimiento clínico la paciente solo ha presentado pubarquia incipiente a los 13 años.

Conclusión: La sospecha clínica de insensibilidad a GH se debe considerar en aquellos pacientes con talla baja familiar severa o con talla muy baja asociada a valores disminuidos de IGF-I, respuesta normal o elevada a pruebas de estimulación de hormona de crecimiento y ausencia de respuesta al tratamiento exógeno con GH (prueba de generación de IGF-I o tratamiento prolongado). Estos pacientes son candidatos para tratamiento con rhIGF-I o con rhIGF-I/rhIGFBP-3.

10
HAPLOINSUFICIENCIA DEL GEN SHOX. TALLA BAJA Y DISMORFISMOS

N. Roig[1], P. Ventura[1], G. Pintos[1], G. Hollenberg[2] y J. Bel[1]

[1]Hospital Germans Trias i Pujol. Badalona.
[2]Hospital Doctor Josep Trueta. Girona.

Introducción: Recientemente se ha descrito el gen SHOX como gen implicado en la regulación del crecimiento aunque se desconoce todavía su papel exacto. Se localiza en las regiones pseudoautosómicas en el brazo corto tanto del cromosoma X (Xp22) como del cromosoma Y (Yp11) y es necesario que las 2 copias de este gen sean activas (una escapa del fenómeno de la X-inactivación) para que el crecimiento sea normal. La haploinsuficiencia SHOX (por delecciones o mutaciones) se ha relacionado con talla baja y dismorfismos esqueléticos con una expresión fenotípica variable (Discondrosteosis de Leri-Weill (DLW), Síndrome de Turner, y un 2% casos de talla baja inicialmente catalogada de idiopática). Cuando el defecto es homocigoto, la expresión fenotípica es más severa (Displasia mesomiélica de Langer).

Presentación de casos: Se presentan 2 casos de talla baja asociada a grados variables de deformidad esquelética, catalogados de DLW en los que se ha investigado el gen SHOX.

Caso 1: Niña controlada en nuestro centro desde los cinco años por fenotipo peculiar (epicantus bilateral, hipoplasia maxilar, extremidades cortas, braquidactília) y retraso mental. La talla se mantuvo entre P3 y P10 hasta los 8 años y medio, momento a partir del cual la velocidad de crecimiento disminuye hasta situar la talla prácticamente a –3 SD a los 12 años. El cariotipo es normal. La serie esquelética muestra deformación de Madelung (DM) bilateral y mesomielia moderada de extremidades. Se orienta como DLW de expresión moderada por lo que se indica el estudio del gen SHOX que demuestra una

Comunicaciones pósters 20/4/04 16:26 Página 111

mutación en una de las copias. Se realiza estudio de GH que resulta alterado diagnosticándose de déficit de GH por lo que actualmente está en tratamiento con GH.
Caso 2: Niña de 13 años y 2 meses, de raza oriental, que es remitida a nuestro centro para estudio de talla baja (T: 143,8 cm (< P3); menarquia a los 10 años). A la exploración física destaca extremidades cortas y deformación de Madelung evidente bilateral. El cariotipo es normal. Ante las características fenotípicas se sospecha DLW por lo que también se estudia el gen SHOX detectándose una mutación en una de las copias.
Comentarios: *1.* A pesar de la aparente poca frecuencia del déficit SHOX, es importante realizar una buena valoración clínica y radiológica del paciente con talla baja con el objetivo de descartar alteraciones morfológicas que pudieran tener relación con la alteración de este gen. *2.* La presencia de alteraciones en el gen SHOX no descarta el déficit de GH, por esta razón es necesario el estudio completo del crecimiento en estos pacientes. *3.* Así como en el Síndrome de Turner y en la talla baja idiopática, el tratamiento con GH mejora el crecimiento y la talla final, queda por demostrar la utilidad de la GH en pacientes con haploinsuficiencia SHOX.

11
SÍNDROME NOONAN Y DÉFICIT GH

C. Aragón Fernández
Servicio de Pediatría. Hospital SAS de Jerez.

Introducción: Presentamos dos hermanas afectas de Síndrome Noonan (SN) asociado a un déficit de GH secundario a una hipoplasia hipofisaria.
Caso Clínico: *Antecedentes familiares.* Madre sana, talla 150 cm (P3) (SDS –1,98). Padre, fenotipo Noonan, afecto de Estenosis Mitral, talla 152 cm (P < 3) (SDS –3,9).
La *primera hermana* fue pretérmino de 36 semanas, parto espontáneo, peso al nacer 2.750 g y talla 46 cm (RNPAEG), dada de alta con los diagnósticos de Sd. Dismórfico compatible con Sd. Noonan y Estenosis Pulmonar. Durante la época de lactante y edad escolar, tanto el peso como la talla se mantuvieron < P3. La somatometría a su ingreso con 10,2 años fue; peso 21,7 kg (P < 3) (SDS –3,2) y talla 117,5 cm (< P3) (SDS –3,2). En los exámenes complementarios destacaba: 1er Test liberación GH (hipoglucemia insulínica) pico de GH 2,2 ng/ml. 2.º Test liberación GH (clonidina) pico de 4,3 ng/ml (60′). Somatomedina C 96 ng/ml (< P5). IGF BP3 2,3 mcg/ml (P10). Perfil tiroideo normal. Perfil gonadal en valores prepuberales. Edad ósea retrasada 2 años (Greulich y Pyle). Potencial Genético de talla: 144,5 cm (P 3) (SDS –2,9). Pronóstico de talla final: 150,1 cm (P3) (SDS –1,95). RNM hipófisis: hipoplasia hipofisaria.
La *segunda hermana* fue pretérmino de 35 semanas, parto cesárea por presentación de nalgas, peso al nacer 2.920 g, talla 45 cm (RNPEEG), dada de alta con los diagnósticos de Sd. Dismórfico compatible con Sd. Noonan, Estenosis Pulmonar y CIA ostium. Durante el período lactante y preescolar, talla y peso se han mantenido < P3. La somatometría a su ingreso con 6,11 años fue; peso 16,4 kg (< P3) (SDS –2 DS) y talla 102,5 cm (< P3) (SDS –3,5 DS). En los exámenes complementarios destacaba: 1er Test de liberación GH (hipoglucemia insulínica) con GH pico de 5 ng/ml. 2.º Test de liberación GH (clonidina), con pico GH 9 ng/ml (60′). Somatomedina C 66 ng/ml (< P5). IGF BP3 1,9 mcgr/ml (P10). Perfil tiroideo normal. Perfil gonadal prepuberal. Potencial Genético de talla 144,5 cm (< P3) (SDS –2,9). Edad ósea retrasada 2 años (Greulich y Pyle). RNM hipófisis: hipoplasia hipofisaria.
Siguen tratamiento con GH con una evolución favorable.
Discusión: La talla baja es una característica clínica necesaria para el diagnóstico de SN. Las causas de esta alteración del crecimiento no están claras. Parece que pudiera existir una alteración en el eje GH/IGF-I, sin embargo la mayoría de estos niños tienen una respuesta normal a los test de estimulación de GH. Aportamos dos nuevos casos, en los que la talla baja se debe a un déficit de GH secundario a una hipoplasia hipofisaria, causa que no se describe como asociada a este síndrome.

12
MALFORMACIONES DE LA LÍNEA MEDIA Y DÉFICIT DE GH

N. Díaz Torrado[1], C.J. del Valle Núñez[2] y A.L. Gómez Gila[2]
[1]Servicio de Pediatría. Hospital Infanta Elena. Huelva.
[2]Unidad de Endocrinología Pediátrica. Hospital Materno-infantil Virgen del Rocío. Sevilla.

Introducción: Los defectos congénitos de la línea media abarcan una amplia serie de fenotipos clínicos que oscilan desde los que son incompatibles con la vida hasta las hendiduras labio-palatinas severas asociadas con defectos neuroanatómicos. Estas situaciones incluyen varias formas de holoprosencefalia, displasia septo-óptica (DSO) y agenesia del cuerpo calloso. Otras formas menos severas del espectro son las fisuras labio-palatinas aisladas. La asociación entre hipopituitarismo e importantes defectos congénitos de la línea media cerebral son conocidas, siendo más discutida la asociación de los defectos menos severos y la disfunción hipofisaria.
Presentamos tres casos, pertenecientes al grupo de malformaciones menores de la línea media: Un paciente con DSO y otros dos con un incisivo superior central único.
Observaciones clínicas: *Caso 1.* Varón de 15 meses cuando se valora por talla baja. Embarazo y parto normales. Peso de RN: 3.140 g. Longitud de RN: 49 cm. Ingreso hospitalario a las 24 horas de vida por crisis convulsiva hipoglucémica, durante el que se detecta anisocoria con hipoplasia papilar de ojo izquierdo. En controles posteriores se constata enlentecimiento progresivo de la velocidad de crecimiento siendo normal el desarrollo psicomotor. Las determinaciones hormonales demuestran la existencia de un déficit GH y de un hipotiroidismo de origen central. Los datos clínicos y analíticos se reflejan en las tablas 1 y 2. Maduración ósea retrasada (EO/EC = 0,40). IRM: ausencia de septum pellucidum, hipoplasia del nervio óptico izquierdo y del tallo hipofisario con hipófisis de reducido tamaño. El tratamiento sustitutivo con hGH y levotiroxina sódica ha permitido la recuperación de la curva de crecimiento alcanzando en la actualidad (9 años) una talla de acuerdo con la talla media genética.
Caso 2. Niña de 5,38 años que consulta por talla baja. Embarazo de 40 semanas. Parto eutócico. Peso de RN: 2.550 g. Longitud de RN: 48 cm. No existen antecedentes de hipoglucemia ni de ictericia prolongada durante el período neonatal. En la exploración física se observa la presencia de un incisivo

Comunicaciones pósters 20/4/04 16:26 Página 112

central superior único y talla baja (tabla 1). Las determinaciones analíticas hormonales confirman un déficit aislado de GH (tabla 2). Maduración ósea retrasada (EO/EC = 0,45). IRM: tallo hipofisario hipoplásico con neurohipófisis ectópica. El tratamiento sustitutivo con hGH ha normalizado la talla estando en la actualidad (11,78 años) situada dentro de los límites de la talla genética.

Caso 3. Niña de 1,4 años que nos remiten por tener una velocidad de crecimiento enlentecida. Embarazo de 42 semanas. Parto eutócico, espontáneo y con presentación cefálica. Peso de RN: 3.220 g. Longitud de RN: 45 cm. Episodios sugestivos de hipoglucemia repetidos durante los primeros meses de la vida. Examen físico: desproporción cráneo-facial, frente olímpica, raíz nasal hundida, incisivo central superior único y talla baja (tabla 1). Las determinaciones analíticas hormonales confirman la existencia de un déficit de GH (tabla 2). Maduración ósea muy retrasada (EO/EC = 0,2). Está pendiente de la realización de la resonancia magnética para explorar la morfología de la hipófisis. El tratamiento sustitutivo con hGH ha dado lugar a una espectacular recuperación de la velocidad de crecimiento en los seis meses que lleva de tratamiento.

TABLA 1. **Características clínicas de los pacientes al diagnóstico**

	Sexo	E. C. (años)	E. O. (G y P)	Talla cm (SDS)
Caso 1	Masculino	1,25	6 meses	70,5 (–3,13)
Caso 2	Femenino	5,38	2 años y 8 meses	93,9 (–3,20)
Caso 3	Femenino	1,4	3 meses	64,7 (–4,90)

TABLA 2. **Determinaciones hormonales**

	Caso 1		Caso 2		Caso 3	
	Basal	Pico	Basal	Pico	Basal	Pico
GH (clonidina) ng/ml	1,2	3,6	0,3	0,9	1,1	2,5
GH (insulina) ng/ml	0,4	4,4	0,3	4,2	–	–
GH (propranolol + glucagón) ng/ml	–	–	–	–	0,2	0,9
IGF-1 ng/ml	23,5	22,8	6,2			
IGFBP-3 mg/l	–	1,4	0,7			
TSH (TRH) mcU/ml	4,6	19,2	3,09	–	2,37	–
T4L ng/dl	0,6	0,93	1,55			
LH (GnRH) UI/l	0,01	2	0,2	1,2	–	–
FSH (GnRH) UI/l	0,4	6	0,7	5	–	–
Cortisol (insulina) mcg/dl	21,8	32,7	25,7	29,1	12,5	–

13
TRATAMIENTO CON GH EN ENFERMEDAD DE BEHÇET

M.P. Bahíllo Curieses, P. Solís Sánchez, I. Díez López, P. Álvarez Mingorance y M.J. Martínez Sopena
Servicio de Pediatría. Hospital Clínico Universitario de Valladolid.

Introducción: La enfermedad de Beçhet es poco común en la infancia y su diagnóstico, eminentemente clínico, se caracterizada por aftosis buco-genital, manifestaciones oculares y cutáneas y asociación con otras alteraciones sistémicas. El crecimiento longitudinal puede verse afecto, de forma secundaria a la malnutrición que determina, así como a los efectos iatrogénicos de la medicación suministrada.

Caso clínico: Varón sin antecedentes personales de interés diagnosticado a los 5 años de edad de enfermedad de Beçhet ante la presencia de aftas bucales, úlceras genitales, artralgias, lesiones cutáneas (foliculitis, eritema nodoso), uveítis y fenómeno de patergia positivo. La consulta endocrinológica se realiza a los 11 años de edad por velocidad de crecimiento disminuida, con pérdida de 2,33 DS de talla en el intervalo (–0,36 DS a los 6 años, –2,69 DS a los 11 años), velocidad de crecimiento entre 1,5 y 2,5 cm/año a lo largo de seis años de evolución. El empleo de corticoides (0,25-2 mg/kg/día) e inmunosupresores (clorambucil, metotrexate) se había efectuado en secuencias de tiempo variables, efectuando tratamiento en aquel momento con Dapsona y reserva de corticoides para brotes y episodios de uveítis.

La talla diana es de 168,5 ± 10 cm y destacan antecedentes familiares de talla baja en la rama materna. Presenta edad ósea de 7 años 1 mes, para 11 años 5 meses de edad cronológica (–4 años 4 meses). Las pruebas de estímulo de GH (insulina y clonidina) son patológicas con incremento de GH de 3,84 y 3,63 ng/ml respectivamente. IGF-1: 107 ng/ml e IGFBP3: 2,81 mcg/ml. Anticuerpos antigliadina y antiendomisio negativos y hormonas tiroideas y TSH normales.

Se inicia tratamiento compasivo con GH a dosis inicial de 0,025 mg/kg/día a los 11 años 7 meses, registrándose efecto beneficioso del tratamiento con ganancia de 0,42 DS de talla en el primer año del tratamiento (7,5 cm/año) y de 0,79 DS en el segundo año (7,95cm/año). Ha precisado la administración de suplementos energéticos. No se ha apreciado efecto trófico de la GH sobre la aftosis buco-genital.

Conclusión: Las indicaciones actuales del tratamiento con GH en enfermedades crónicas graves con repercusión sobre la nutrición y el crecimiento longitudinal, deben ampliarse, puesto que pacientes con patologías sindrómicas poco frecuentes se benefician de forma ostensible del tratamiento sustitutivo con hormona de crecimiento.

14
DÉFICIT DE GH. REEVALUACIÓN Y TRANSICIÓN A LA CONSULTA DE ADULTOS DEL PACIENTE DIAGNOSTICADO EN LA INFANCIA

L. Castro-Feijóo[1], C. Quinteiro[2], R. Peinó[3], M. Lage[4], P. Cabanas[1], L. Loidi[2], T. Arévalo[1], J. Barreiro[1], D. Diéguez[5], F.F. Casanueva[3,4] y M. Pombo[1]
Unidades de [1]Endocrinología Pediátrica, [2]Medicina Molecular, [3]Trastornos Alimentarios. Endocrinología, [4]Laboratorio de Endocrinología Molecular y [5]Departamento de Fisiología. Complejo Hospitalario Universitario y Universidad de Santiago de Compostela.

Introducción: En la actualidad, sabemos que no todas las estructuras y funciones corporales dependientes de la hormona de crecimiento (GH) se normalizan paralelamente al crecimiento. Ello hace necesaria la reevaluación del déficit de GH diagnosticado en la infancia ya que, antes de reconocer este déficit como una enfermedad crónica, los niños sólo recibían tratamiento hasta conseguir la normalización de la talla adulta.

Objetivo: Reevaluación clínica, hormonal y estudio del gen GH1 en un grupo de pacientes diagnosticados de déficit de

Comunicaciones pósters 20/4/04 16:26 Página 113

GH en la infancia que han alcanzado talla final y transición a la consulta de adultos.

Metodología: Serán reevaluados en forma conjunta por los especialistas de endocrinología pediátrica y de adultos los pacientes diagnosticados de déficit de GH diagnosticado en la infancia que han alcanzado talla final con más de 6 meses sin tratamiento, previo consentimiento informado. Se realizará A) Valoración basal de las diferentes hormonas del eje hipofisario. B) Evaluación del eje GH-IGF-1: dos pruebas de estimulación de GH: *1*. GHRH + GHRP-6. *2*. Hipoglucemia insulínica. *3*. Determinación de IGF1 e IGFBP-3. C) Estudio molecular de los gen GH1 mediante amplificación por PCR y posterior secuenciación cíclica de toda la región codificante del gen, así como sus zonas de corte y empalme.*. Una vez reevaluados se efectuará la transición a la consulta de adultos en los casos en que persista el déficit hormonal.

Resultados: Han sido reevaluados 15 pac (9 varones y 6 mujeres) con una media de edad de 21,8 ± 2,7 años. En cuanto al diagnóstico inicial (infancia) 9 presentaban déficit aislado de GH (DAGH) dos de los cuales asociaron en su evolución otros déficits; 1 déficit combinado de hormonas hipofisarias (DCHH); 1 disfunción neurosecretora y 4 GH biológicamente inactiva (GHbi). La reevaluación ha mostrado que 5 (33,3%) de estos pac cumplen criterios de déficit de GH en la edad adulta (véase tabla). Los valores de IGF1 en todos estos casos fueron bajos (56,03 ± 22,8 ng/mL). Además, 4 de ellos presentaron algún tipo de alteración en la RNM. En el gen GH1, 4 pac presentaron el cambio P1 del intrón 4 que se asociado con una menor secreción de GH. Encontramos, también en uno de ellos, el cambio + 7 (A > G) que origina la sustitución de una alanina por treonina en el codón 3 del exón 1 (T3A), no descrito con anterioridad. Los pac con diagnóstico inicial de GHbi presentan valores de IGF1 discretamente disminuidos en la reevaluación y además el cambio P1 del intrón 4 en el gen GH1. Los pac en los que se mantiene el déficit de GH se realizó la transición a la consulta de adultos en forma conjunta entre los dos grupos con buena aceptación por parte de ellos.

D. inicial/D. reevaluación	RNM	Gen GH1
DAGH/DCHH	Neurohipófisis ectópica Ausencia de tallo	P1 del intrón 4
DAGH/DAGH	Sin alteraciones	P1 del intrón 4
DAGH/DCHH	Neurohipófisis ectópica	P1 del intrón 4 T3A
DCHH/DCHH	Neurohipófisis ectópica	P1 del intrón 4
DAGH/DAGH	Neurohipófisis ectópica Ausencia de tallo	–4

Conclusión: Los resultados presentados son de carácter preliminar. No obstante, demuestran la importancia de la reevaluación del déficit de GH diagnosticado en la infancia y que la transición del paciente desde la consulta de endocrinología de pediatría a la de adultos debe realizarse, para una buena práctica clínica, en estrecha colaboración entre ambos grupos.

Resaltamos entre los hallazgos: *a)* Los resultados en los pacientes con Ghbi que nos hacen plantearnos la profundización del estudio de este tipo de pacientes. *b)* El hecho de que en el 80% de los pacientes en los que persiste el déficit encontramos alteraciones a nivel del gen GH1, incluso un cambio no descrito previamente (T3A). *c)* Qué el déficit de GH puede, en algunos casos, ser la primera manifestación de un DCHH y que evolutivamente observaremos otros déficits. *d)* La importancia de herramientas como la RNM y la genética molecular, así como, el valor de la IGF1 en el diagnóstico (todos los pacientes sin déficit en la pruebas de estimulación mostraban IGF-1 en rangos de la normalidad y sólo los déficits presentaban valores disminuidos).

Seleccionado para premio póster.

15
HIPERCRECIMIENTO DE COMIENZO PRENATAL, LIPOMATOSIS MÚLTIPLE, QUISTES RENALES, ANOMALÍAS ESQUELÉTICAS Y FENOTIPO PECULIAR

J. Ferragut, J. Rosell, D. Heine, M. Caimari, M. Herrera y S. Miralbés

Servicios de Pediatría, Genética y Radiología. Hospital Universitario Son Dureta. Mallorca.

Caso clínico: Paciente de 13 años que consulta por talla alta. Embarazo y parto normales. RN: Peso: 4.500 g. Longitud: 55 cm. Crecimiento postnatal > p97. Retraso de lenguaje. A los 5 años se detecta sordera conductiva por otitis serosa y se implanta prótesis auditiva. A los 6 años presenta tumoración paravertebral izquierda de 15 × 7 cm, que por RMN se diagnostica de lipoma. El tumor desaparece espontáneamente. Padre 51 años, 163 cm; madre 44 años, 165 cm. Hermanos de 22 y 21 años, miden 179 y 180 cm. *Exploración:* Peso: 65,8 kg (+ 1,8 SDS) Talla: 182,4 cm (+ 3,2 SDS) PC:59 cm (+ 2,5 SDS) TA:120/62. Cráneo normoconfigurado. Cara larga. Hendiduras palpebrales pequeñas. Estrabismo. Orejas grandes, aladas, antehélix hipoplásica. Filtro largo. Boca pequeña, labios finos. Prognatismo. Surco supramentoniano. Paladar elevado. Tórax asimétrico. Pectum excavatum. Doble relieve acromial. Escápula alada. Cifoescoliosis. Auscultación cardíaca normal. No visceromegalias. Genitales: G3.P3. Testes 10 ml. Neurológico normal. Manos y pies grandes, ligera camptodactilia. Sindactilia cutánea de los dedos II-III-IV-V de las manos y II-III de los pies. Hallux valgus izquierdo, con dedo I sobre el II. Pies planos.

Exámenes complementarios: Hb: 12,8 gm/dl Htc: 35,8%. Leucocitos: 5300/mm^3, fórmula normal. Plaquetas: 178.000/mm^3. T. protrombina: 99%. APTT: 32,5 sg. INR: 1,1. Antitrombina III: 111,5%. Glucosa: 80 mg/dl. Ac. úrico: 5,5 mg/dl. Colesterol: 150 mg/dl. Triglicéridos: 31 mg/dl. AST: 22 U/L. ALT: 14 U/L. Aldolasa: 6,6 U/L. LDH: 374 U/L. CPK: 178 U/L. Testosterona: 4,88 ng/mL. FT4: 1,0 ng/dL. TSH: 2,51 μUI/mL. IGF-1: 444,2 ng/ml. Sobrecarga oral con glucosa: glucemias e insulinemias normales. Serie ósea: aumento de impresiones digitales craneales; ángulo mandibular disminuído; escoliosis; scalloping de la cara posterior de la columna lumbar; alteración en la tubulación de los huesos cortos; hallux valgus izquierdo. TAC cerebral normal. RMN craneal: hipófisis normal; hiperplasia linfoide de cavum. Ecografía abdominal: riñones de tamaño normal; quiste en polo renal superior derecho, y varios subcorticales en el izquierdo. TAC abdominal: hígado,bazo y páncreas normales; múltiples quistes en riñón izquierdo de 0,5-1,7 cm de diámetro; calcificación en polo renal inferior izquierdo; lipoma multilobulado y septado en músculo cuadrado lumbar derecho; pequeños lipomas en cara interna de ambos psoas; columna con hernias de Schmorl. RMN de abdomen y columna: marcada lipomatosis en la masa sacrolumbar, ambos psoas y compartimento epidural anterior; múltiples

Comunicaciones pósters 20/4/04 16:26 Página 114

TABLA 1.

Sexo	Long. RN cm (> P90)	Edad dco.	P. Craneal cm (> P90)	Talla (s.d.s.)	Talla para TG (s.d.s.)	EO-EC	C.I.	FRA X	NSD 1
Varón	56,5	1	51	+ 0,4	+ 1,7	+ 1,5	–	–	Mutación
Varón	52	2	54	+ 3,6	+ 3,6	+ 0,5	–	–	–
Varón	50,7	3	54	+ 1,7	+ 2,9	+ 0,0	0,9	–	–
Varón	51,5	5,2	53,8	+ 2,0	+ 2,6	+ 1,5	0,7	–	–
Varón	52	5,6	55,5	+ 2,2	+ 2,2	+ 2,0	0,5	–	–
Varón	52	9,4	56	+ 2,8	+ 2,2	+ 0,0	0,8	–	–
Varón	51	9,5	56,5	+ 0,5	+ 1,6	+ 1,5	0,5	–	–
Mujer	54	9,9	57	+ 0,9	+ 0,7	+ 0,0	0,3	–	–

Long. RN: longitud al nacer; Edad dco.: edad 1.ª consulta; P. Craneal: perímetro craneal; TG: talla genética; EO-EC: edad ósea-edad cronológica; C.I.: cociente intelectual; FRA X: frágil X.

quistes renales, más en riñón izquierdo. Estudio cardiológico normal. Tests de inteligencia (Raven,WISC): CI global = 98. Examen oftalmológico: hipermetropía y astigmatismo. Audiometría: hipoacusia conductiva bilateral, reservas cocleares conservadas, con pérdida de 60 dB pantonales en ambos oídos. Cariotipo: 46,XY. Estudio molecular del gen FMR1 (cromosoma X frágil): negativo. Estudio del gen GPC3: no se identifican deleciones ni mutaciones.

Discusión: La asociación de hipercrecimiento, lipomatosis múltiple, quistes renales y anomalías esqueléticas de este paciente no coincide con ninguno de los síndromes de comienzo prenatal conocidos (Beckwith-Wiedemann, Marshall-Smith, Weaver, Wilson, Sotos, MOMO, Perlman, Nevo, Simpson-Golabi-Behmel, etc. Lo más llamativo de este caso es la lipomatosis abdominal y pélvica, que puede asociarse a los síndromes Proteus, Bannayan-Riley-Ruvalcaba, Schwachman-Diamond, óculo-cerebro-cutáneo, hemihipertrofia, angiolipomatosis familiar y lipodistrofia familiar, pero en nuestro paciente faltan los signos característicos de estos cuadros, y en ninguno de ellos están descritos quistes renales. Estos, a su vez, se han descrito en la esclerosis tuberosa, enfermedad de Von Hippel-Lindau, síndromes de Meckel, Goldston, Zellweger, orofacial-digital tipo I y en las trisomías 13,18 y 21, en las que no puede encuadrarse nuestro caso.

Conclusiones: Creemos que este paciente reune una serie de manifestaciones clínicas heterogéneas no descritas en la literatura, y por ello pensamos que puede tratarse de un síndrome nuevo. Para confirmarlo, y pese a las diferencias clínicas que existen, pensamos extender el análisis molecular a otros cuadros incluídos en el diagnóstico diferencial (síndromes de Beckwith-Wiedemann, Proteus o Bannayan-Riley-Ruvalcaba). La lipomatosis podría deberse a un gen HMG1-C truncado, como ha sido demostrado en lipomas humanos asociados a gigantismo.

16
ESTUDIO DEL GEN NSD1 EN OCHO PACIENTES CON CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE SÍNDROME DE SOTOS

M.G. Bueno, F. Ramos, I. Bueno, C. Martín, J. del Valle, M. Urgel, X. Alonso y J.M. Garagorri

Departamento de Pediatría. Hospital Clínico de Zaragoza.

Introducción: Los hipercrecimientos de origen genético incluyen un amplio grupo de trastornos que van desde la talla alta constitucional hasta los síndromes dismórficos. El Síndrome de Sotos es uno de los más frecuentemente diagnosticados (1:25.000 recién nacidos), caracterizándose por: hipercrecimiento pre y postnatal (con normalización de la talla al llegar la pubertad), macrocefalia, retraso mental leve-moderado y rasgos faciales característicos (frente prominente, dolicocefalia, prognatismo). El 60-80 % de los casos presenta edad ósea acelerada, sobre todo durante los dos primeros años de la vida. Recientemente, se ha publicado que la mayor parte de pacientes con dicho síndrome asocian haploinsuficiencia del gen NSD1 localizado en la región 5q35 (Kurotaki et al. Nature Genet 2002; 30: 365-66).

Objetivo: Presentar los datos clínicos más relevantes y los resultados del estudio del gen NSD1 en un grupo de 8 pacientes (7 varones y 1 mujer) con hipercrecimiento pre/postnatal, macrocefalia, retraso mental y/o madurativo y alteraciones craneofaciales compatibles con Síndrome de Sotos.

Pacientes: (Tabla 1).

Comentarios: *1.* Conviene resaltar la heterogeneidad clínica de los pacientes y las peculiaridades evolutivas de su crecimiento. *2.* El estudio molecular del gen NSD1 es necesaria en todo hipercrecimiento con características sindrómicas, con el objeto de determinar los datos clínicos más relevantes que permitan el diagnóstico diferencial. *3.* El hecho de no haber encontrado mutaciones en el gen NSD1 en 7 de los 8 casos presentados, no descarta definitivamente el diagnóstico de Síndrome de Sotos, ya que los estudios disponibles actualmente no excluyen aquellos con mutaciones fuera de los exones.

DIABETES

17
DÉFICIT DE GLUCOKINASA Y DIABETES TIPO MODY 2: DIAGNÓSTICO MOLECULAR

G.A. Martos Moreno, A. Campos-Barros, J. Pozo, M.T. Muñoz, L. Soriano-Guillén y J. Argente

Servicio de Pediatría. Endocrinología Pediátrica. Hospital Infantil Universitario Niño Jesús. Madrid.

Introducción: La diabetes tipo MODY constituye un grupo heterogéneo de alteraciones del metabolismo de los hidratos de carbono, de herencia autosómica dominante, que puede resultar de la mutación de, al menos, uno de los seis genes ya

Comunicaciones pósters 20/4/04 16:26 Página 115

conocidos. En la raza caucásica, el subtipo más frecuente es la diabetes tipo MODY 2, ocasionada por una disfunción del enzima glucokinasa y de cuyo gen (CKG) se han descrito más de 160 mutaciones.

Caso clínico: Varón de raza caucásica, de 3 años y 10 meses de edad, que presentaba glucemias basales preprandiales entre 110 y 124 mg/dl, en ausencia de síntomas acompañantes. El paciente había nacido a término con un peso adecuado a la edad gestacional y no contaba con antecedentes patológicos de interés. Entre los antecedentes familiares, destacaba la existencia de hiperglucemia no sintomática en el padre y en su único hermano varón (fruto de un embarazo controlado por diabetes gestacional). La exploración física y las pruebas complementarias realizadas fueron normales: Hb A1c: 5,3% (VN: 4-6%), sobrecarga oral de glucosa (glucemia basal 102 mg/dl; a los 120 minutos 128 mg/dl) y anticuerpos contra las células de los islotes (ICA) negativos. Se instauró una dieta con restricción de hidratos de carbono y seguimiento periódico. A la edad de 12 años y 4 meses se observó una respuesta alterada a la sobrecarga oral de glucosa (glucemia basal 125 mg/dl; a los 120 minutos 163 mg/dl), con incremento en los niveles plasmáticos de hemoglobina glicosilada (7,2%).

Metodología: El estudio molecular dirigido a detectar mutaciones en el gen de la glucokinasa, responsable del mayor porcentaje de casos de diabetes tipo MODY 2 en la raza caucásica, se efectuó en nuestro laboratorio. Se procedió a la amplificación de todos los exones del gen CKG en muestras de ADN obtenidas de leucocitos de sangre periférica del paciente, el hermano y ambos progenitores, y a su procesamiento mediante dHPLC.

Resultados: Mediante dHPLC se constató la presencia de heteroduplex en el exón 7 del índice, padre y hermano. La secuenciación del fragmento reveló la presencia de una mutación puntual (c763 G > A, Glu 255 Lys) en heterocigosis. Dicha mutación abole hasta en un 97% la actividad de la enzima glucokinasa.

Conclusión: La práctica total abolición de la actividad de la enzima glucokinasa por una mutación puntual (c763 G > A, Glu 255 Lys) en heterocigosis, en la región codificante del exón 7 es responsable de un cuadro clínico de diabetes tipo MODY 2.

18
ESTUDIO DE LOS GENES HNF-4ALPHA (MODY1), GCK (MODY2) Y HNF-1ALPHA (MODY3) EN 77 FAMILIAS CON DIABETES TIPO MODY

I. Estalella, L. Castaño, J.R. Bilbao, P. Martul, J.A. Vázquez y Grupo Diabetes MODY

Grupo de Investigación en Endocrinología y Diabetes. Hospital de Cruces. Bilbao.

Introducción: La diabetes tipo MODY (Maturity Onset Diabetes of the Young) es un tipo de diabetes monogénica caracterizada por una herencia autosómica dominante, por diagnosticarse a una edad temprana (antes de los 25 años) y por ausencia de marcadores de autoinmunidad pancreática. Hasta la fecha se han identificado alteraciones en 6 genes asociadas con las distintas variantes de MODY (MODY1-MODY6) descritas. De ellas, las formas MODY1, MODY2 y MODY3 ligadas respectivamente a los genes HNF-4α, glucokinasa o GCK y HNF-1α son las más frecuentes, representando hasta 70% de los casos de diabetes tipo MODY.

Material y métodos: Se estudiaron los genes HNF-4α, GCK y HNF-1α en 77 familias que cumplían criterios clínicos de diabetes tipo MODY. Se amplificaron todos los exones a partir de ADN extraído de sangre periférica mediante primers específicos. En el caso de los genes HNF-4α y HNF-1α se analizaron todos sus exones por secuenciación directa. Para el gen GCK, en cambio, se utilizó en primer lugar una técnica de cribado, el SSCP para luego analizar sólo aquellos exones alterados por secuenciación directa.

Resultados: De las 77 familias estudiadas se ha encontrado mutación en GCK en 53 de ellas (68,8%). La caracterización de los cambios en la secuencia nos permitió identificar 38 mutaciones diferentes, 11 de ellas descritas previamente y 27 nuevas. En las 24 familias MODY sin alteración en GCK se analizó el gen HNF1α encontrando mutación en 8 de ellas (10,4%) e identificando a su vez 6 mutaciones diferentes, 1 de ellas nueva. Hasta la fecha se ha analizado el gen HNF-4α en 12 de las 16 familias que no han presentado alteración en ninguno de los dos genes estudiados previamente, sin encontrar ninguna mutación.

Conclusiones: *1.* El 79,2% de las diabetes tipo MODY estudiadas se deben a mutaciones en los genes GCK (MODY2) y HNF-1α (MODY3). *2.* No se ha encontrado ninguna mutación en HNF-4α (MODY1). *3.* Se describen 27 mutaciones nuevas para el gen GCK y 1 para el gen HNF-1α.

Seleccionado para premio póster.

19
HIPERGLUCEMIA ASINTOMÁTICA FAMILIAR. ESTUDIO GENÉTICO

M.V. Borrás Pérez[1], I. Estalella[2], L. Castaño[2], M. Gispert[1] y V. Yetano[1]

[1]Servicio de Pediatría. Hospital de Granollers. Barcelona.
[2]Unidad de Investigación. Hospital de Cruces. Bilbao.

La diabetes tipo MODY (DM MODY) se caracteriza por una disfunción primaria de la célula beta pancreática de comienzo precoz y de herencia autosómica dominante. Es genéticamente heterogénea y resulta de mutaciones en estado heterocigoto en al menos seis genes distintos. Las mutaciones del gen de la glucoquinasa (GCK) que interviene como sensor de glucosa en la regulación de la secreción de la insulina dan lugar al MODY 2. Las alteraciones metabólicas del MODY 2 están presentes desde el nacimiento, suelen ser leves, sin precisar en general tratamiento medicamentoso y con una incidencia muy baja de complicaciones crónicas.

Caso clínico: Niño de 12,5 años que consulta por hiperglucemia en analítica de rutina. *Antecedentes familiares:* padre diagnosticado de intolerancia a los hidratos de carbono, abuelo materno y dos tías maternas con DM tipo 2, dos primos hermanos con hiperglucemia aislada en ayunas. *Antecedentes personales:* 2.º embarazo a término, peso al nacer: 2.380 g. No antecedentes patológicos de interés. Exploración física normal. *Analítica:* Glucemias basal: 123 mg% con insulinemia de 10,3 μU/ml (VN: 5-25); HbA1C: 4,8% (VN: 2,9-4,6); Sobrecarga oral de glucosa: 0′: 114 mg%; 30′: 217 mg%; 60′: 235 mg%; 120′: 233 mg%; Marcadores inmunidad: Anticuerpos anti-GAD, anti-IA2 e ICAS: Negativos.

Comunicaciones pósters 20/4/04 16:26 Página 116

Se estudia el gen de la Glucokinasa (brazo corto del cromosoma 7) mediante análisis por SSCP y secuenciación directa.
Resultados: Mutación en heterocigosis (THR228Met); cambio de base en el codón 228, exón7, resultando la sustitución del AA treonina por metionina. El estudio familiar muestra la misma mutación en heterocigosis en otros seis miembros de la familia, todos ellos presentaban alteraciones del metabolismo hidrocarbonato.
Comentarios: El estudio genético del MODY contribuye a mejorar los conocimientos sobre la regulación de la secreción de insulina, así como permite diferenciar el tipo de diabetes, identificar a los familiares no diagnosticados y dar un pronóstico adecuado al tipo de enfermedad.

20
¿TIENE LA HIPERCALCIURIA DE LOS PACIENTES DIABÉTICOS TIPO 1 TAMBIÉN UN COMPONENTE GENÉTICO?

E. Barrios[1], V. García Nieto[2], M. Suárez Hernández[1], M. Monge Zamorano[1], C. Quintana[1], E. Civantos[1], I. Rodríguez[3] y J.M. Rial[3]

[1]Centros de Salud de Atención Primaria de Tenerife. [2]Unidades de Nefrología y [3]Endocrinología Pediátricas. Hospital Universitario Nuestra Sra. de Candelaria. Tenerife.

Introducción: Está descrito que los pacientes con diabetes tipo 1 presentan eliminación urinaria incrementada de calcio entre un 22,7% y un 50% de los casos, la etiología de la misma se sugirió que era de origen renal, debido al efecto osmótico de la glucosuria; no obstante, otros estudios han demostrado una absorción intestinal de calcio incrementada en niños diabéticos tipo 1. Ambos mecanismos se han descrito en la hipercalciuria idiopática, enfermedad hereditaria muy frecuente en nuestro medio. Estos mecanismos comunes a ambas entidades y la alta frecuencia de las dos en Canarias, nos hizo plantear la hipótesis de que la hipercalciuria de los pacientes con diabetes tipo 1 puediera tener también un componente genético.
Pacientes y métodos: *a)* Se estudió los antecedentes familiares (padres, abuelos y tíos) de litiasis renal en 100 pacientes afectos de diabetes tipo 1 y 82 controles sanos. *b)* Se determinó el cociente calcio/creatinina (UCa/UCr) en orina aislada en 40 pacientes diabéticos tipo 1 y sus padres. Al determinarse la calciuria ninguno de los pacientes estaba en situación crítica o cetoacidosis. Todos los progenitores estaban sanos en el momento del estudio. Se diagnosticó hipercalciuria si el cociente entre las concentraciones urinarias de calcio y creatinina fue superior a 0,2.
Para el análisis estadístico se utilizó el test de la "Chi-2".
Resultados: *a)* Entre los padres controles 7/164 han sufrido litiasis renal (4,2%), mientras que de los padres de los niños con diabetes tipo 1 27/200 la han presentado (13,5%) ($p = 0,004$). Cuando se reunieron todos los familiares estudiados que han presentado litiasis entre los controles 20/82 familias la han presentado (24,3%), mientras que 51/100 familias de los niños diabéticos (51%) tenían antecedentes ($p < 0,001$). *b)* El 50% de los 40 niños diabéticos tipo 1 a los que se determinó el UCa/UCr presentaron hipercalciuria. En 16 familias (40%) se observó hipercalciuria en ambos o en uno de los padres de los pacientes. De los progenitores a los que se determinó el UCa/UCr 19/73 (26%) presentaron hipercalciuria.
Conclusiones: Existe una tasa elevada de hipercalciuria y/o litiasis renal en familiares de niños con diabetes tipo 1, esto sugiere que la hipercalciuria de los mismos puede tener un componente genético.

21
ESTUDIO DE LA ELASTASA PANCREÁTICA EN NIÑOS CON DIABETES MELLITUS TIPO 1

A. Del Pino De La Fuente, M.J. García Arias, J.P. López Siguero, J. Blasco, C. Sierra Salinas y M.J. Martínez-Aedo Ollero

Servicio de Pediatría. Hospital Materno-Infantil. Carlos Haya. Málaga.

Introducción: Hasta un 30% de los niños afectos de diabetes mellitus tienen alteración de la función pancreática exocrina, fundamentalmente aquellos con larga evolución de la enfermedad. La medida de la elastasa pancreática fecal (E1) es un método no invasivo para valorar la función del páncreas exocrino.
Objetivo: Valorar la función pancreática exocrina en niños afectos de diabetes mellitus tipo 1, y correlacionar los niveles de E1 con los valores de hemoglobina glicada (HbA1c), tiempo de evolución de la enfermedad y perfil nutricional.
Material y método: Se seleccionaron al azar 100 niños menores de 14 años, afectos de diabetes mellitus tipo 1 en seguimiento en la Unidad de Endocrinología Pediátrica del Hospital Materno-Infantil de Málaga. En cada paciente se recogieron los siguientes datos: edad, sexo, años de evolución de la diabetes, HbA1c, índice de masa corporal y necesidades de insulina. Tras un aporte estándar de grasa se determinó la concentración de E1 (mediante ELISA) y el contenido graso en heces recogidas durante 24 horas. En los pacientes con concentración de E1 mayor de 200 mcg/g se consideró que la función pancreática exocrina estaba conservada; a los que presentaban cifras entre 100 y 200 mcg/g se les repitió la analítica de heces; y a los que presentaban una concentración de E1 menor de 100 mcg/g en la primera o segunda medición, se les realizó un test del sudor para despistaje de fibrosis quística.
Resultados: De los 100 pacientes seleccionados 94 (44 niños y 50 niñas) completaron el estudio. De ellos 86 (38 niños y 48 niñas) tuvieron valores de E1 mayores de 200 mcg/g en el primer test; 4 (todos varones) presentaron E1 entre 100 y 200 mcg/g en el primer test, y de ellos todos tuvieron valores mayores de 200 mcg/g tras repetir la analítica; en 4 pacientes (2 niños y 2 niñas) E1 fue menor de 100 mcg/g, todos ellos tuvieron esteatorrea y test del sudor negativo. Las medias de los parámetros considerados se expresan en la siguiente tabla:

	Edad	Evolución	IMC	HbA1c	Dosis de insulina
E1 > 100 mcg/g	10 años	4,2 años	21,1	7,8%	0,91 U/kg/día
E1 < 100 mcg/g	11,5 años	4,75 años	19,8	7,75%	0,94 U/kg/día

Comentario: La afectación pancreática exocrina en niños afectos de diabetes mellitus tipo 1 podría explicarse por la atrofia pancreática debida a la falta del tropismo de la insulina sobre las células acinares. Son necesarios más estudios para comprobar si los niños afectos de diabetes mellitus tipo 1 con afectación pancreática exocrina tienen más edad y más años de evolución de la enfermedad. Se recomienda realizar determinaciones rutinarias de E1 a estos pacientes para comprobar si progresan a una insuficiencia pancreática exocrina.

Comunicaciones pósters 20/4/04 16:26 Página 117

22
MODIFICACIONES AUXOLÓGICAS Y DE DENSIDAD MINERAL ÓSEA EN ADOLESCENTES CON DIABETES MELLITUS TIPO 1

J.A. Bermúdez de la Vega, M.A. Váquez Gámez,
M. Granero Asencio, E. Saavedra Chaves y M. Jiménez Tejada
Servicio de Pediatría. Hospital Universitario Virgen Macarena. Sevilla.

Objetivo: Identificar las modificaciones de talla, Índice de Masa Corporal (IMC) y densidad mineral ósea (DMO), en un grupo de adolescentes afectos de diabetes mellitus tipo 1 (DM 1), con desarrollo puberal avanzado (estadios IV-V de Tanner) y con posterioridad al debut clínico.

Pacientes y métodos: Estudio de diseño longitudinal. La población incluyó 25 adolescentes españoles, de raza caucásica, con pubertad avanzada (IV-V de Tanner), 12 hombres y 13 mujeres, de 16,2 ± 2,5 años de edad (rango, 13 a 23 años) afectos de DM 1. Se había realizado una evaluación inicial a la población, al menos un año después del debut clínico, a la edad de 9,4 ± 3,2 años (rango 4 a 16 años). El tiempo transcurrido entre la 1.ª y la 2.ª evaluación fue de 6,8 ± 1,4 años (intervalo de confianza –IC– del 95 %: 6,2-7,4 años).

En cada valoración se registraron los siguientes parámetros: talla, peso, IMC, estadio de desarrollo puberal (Tanner), tiempo de evolución de la enfermedad, control metabólico (valor medio de HbA1c del año previo) y DMO de columna lumbar (L2-L4) mediante DEXA (Hologic QDR-1000). Se expresaron en SDS (Standard Deviation Score) la talla y el IMC respecto a población de referencia española (Hernández y cols.). La DMO se expresó en SDS y % respecto a un grupo control sano de similar edad, raza, género, entorno geográfico y estadio de Tanner (en casos de estadios IV-V). Las modificaciones de los parámetros se analizaron usando el test de la t de Student para datos pareados. Se estudió la relación lineal de la DMO y las variables independientes mediante coeficientes de correlación de Pearson y su significación estadística.

Resultados: La talla media aumentó 25,2 ± 13,6 cm (de 135,21 ± 18,78 a 160 ± 117,2 cm). La talla media disminuyó 1,80 ± 1,45 SDS (de 0,70 ± 0,83 a –1,10 ± 1,43 SDS), de forma significativa ($p < 0,0001$; IC 95 % de 1,20 a 2,40 SDS). El IMC medio aumentó 3,53 ± 3,16 kg/m^2 (de 18,91 ± 3,57 a 22,44 ± 2,20 kg/m^2). El IMC medio disminuyó 0,12 ± 1,06 SDS (de 0,61 ± 1,41 a 0,49 ± 1,02 SDS), de forma no significativa. La DMO media aumentó 0,23 ± 0,11 g/cm^2 (de 0,72 ± 0,14 a 0,95 ± 0,12 g/cm^2). La DMO media disminuyó 0,536 ± 1.002 SDS (de 0,523 ± 1.148 a –0,14 ± 0,94 SDS), de forma significativa ($p = 0,013$; IC 95 % de 0,122 a 0,950). La DMO media disminuyó un 10,93 ± 11,76 % (de 107,20 ± 12,62 a 96,27 ± 11,28 %), de forma significativa ($p = 0,0001$; IC 95 % de 6,08 a 15,79 %)

Conclusiones: En adolescentes afectos de DM 1, con pubertad avanzada (Tanner IV-V), y con posterioridad al debut clínico de la enfermedad, se produce una pérdida de las expectativas de talla adulta y de masa ósea.

Parte de este estudio se incluye en un proyecto de investigación subvencionado por el Sistema Sanitario Público de Andalucía.

23
EVOLUCIÓN DE LA NEUROPATÍA DIABÉTICA ASINTOMÁTICA EN NIÑOS Y ADOLESCENTES: ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS, BIOQUÍMICOS Y ENDOCRINOS

N. Marta Díaz, F. Abad, Ildefonso Rodríguez, F. Barroso,
J.A. Delgado y M. Feria
Escuela Universitaria de Enfermería y Fisioterapia de la Universidad de La Laguna. Tenerife.

La polineuropatía diabética (PND) sintomática en niños y adolescentes con diabetes mellitus tipo 1 (DM1) es poco frecuente; sin embargo, diversos métodos exploratorios (neuroelectrofisiológicos, pruebas sensitivas cuantitativas) revelan la presencia de trastornos de la conducción nerviosa y de la sensibilidad cutánea en un porcentaje no desdeñable de pacientes. Las implicaciones pronósticas de estos hallazgos, su valor como indicadores precoces de neuropatía diabética sintomática y los factores que contribuyen a su debut y evolución no han sido aún completamente dilucidados.

Objetivo: Determinar la prevalencia e incidencia de PND asintomática en niños y adolescentes diagnosticados de DM1, y estudiar un conjunto de variables que pueden influir en su inicio y progresión, con especial atención a los Insulin-like growth factors (IGF) por su papel como factores neurotróficos.

Material y métodos: Se llevó a cabo un estudio de cohortes prospectivo, ejecutando dos mediciones de umbrales de sensibilidad cutánea y parámetros clínicos y bioquímicos, a la entrada en el estudio y entre los 3,5 y 4,5 años de seguimiento. Se obtuvo una muestra de 49 pacientes con DM1 (24 varones, 25 hembras; rango de edad 8-18 años), en tratamiento con insulina, neurológicamente asintomáticos y sin complicaciones diabéticas. La detección de neuropatía se realizó empleando un termoestimulador de tipo Peltier, determinando los umbrales sensitivos cutáneos para enfriamiento, calentamiento, y dolor por calor, en dorsos de la mano y del pie. Cuarenta y nueve sujetos sanos, de similares características demográficas se utilizaron como controles, definiendo como umbrales de percepción cutánea patológicos a los situados por encima del percentil 95 o por debajo del percentil 5 de la muestra de individuos sanos. Se definió la existencia de neuropatía diabética como la presencia de dos o más umbrales de percepción patológicos, considerando cualquiera de las áreas estudiadas. Como factores pronósticos y de riesgo para neuropatía diabética se analizaron edad, género, talla, edad de comienzo, duración de la enfermedad, valor medio de hemoglobina glicosilada en los últimos doce meses, dosis media diaria de insulina, concentraciones séricas del insulin-like growth factor-1 (IGF-1), y de las proteínas transportadoras IGF BP-3 e IGF BP-1.

Resultados: La mediana del intervalo entre los registros inicial y final de los pacientes diabéticos fue de 4,2 años. Se detectaron 11 casos de neuropatía diabética en la valoración inicial. Dos de ellos no completaron el seguimiento (pérdidas), y otros dos experimentaron una normalización de sus registros. Otro de los casos está pendiente de la segunda evaluación. Los seis restantes se clasificaron nuevamente como pacientes con neuropatía diabética en la evaluación final. En la segunda evaluación se detectaron 5 nuevos casos de neuropatía en pacientes con registros previos normales. Doce pacientes no han completado aún el seguimiento. La densidad de inciden-

Comunicaciones pósters 20/4/04 16:26 Página 118

cia fue de 6/100 personas-año. Comparados con los diabéticos sin neuropatía, los 16 casos diagnosticados de neuropatía diabética asintomática mostraron valores significativamente mayores en las concentraciones de IGF BP-3 ($p < 0,05$) y duración de la enfermedad ($p < 0,05$), y una edad menor al comienzo de la diabetes ($p < 0,01$). No se observó diferencia para el resto de las variables estudiadas.

Conclusiones: La persistencia a largo plazo de los trastornos neuropáticos en la mayoría de los pacientes en los que se detectó inicialmente subraya el valor de la valoración cuantitativa de la sensibilidad cutánea como herramienta de diagnóstico precoz, y descarta un carácter transitorio de las anomalías. Al completar el seguimiento de todos los pacientes se podrá determinar más claramente la influencia de factores tales como la concentración plasmática de IGF BP-3, la duración de la enfermedad y la edad de comienzo.

24
ESTUDIO DGS EN DIABETES MELLITUS 1: VALORES DE REFERENCIA

A. Rodríguez, B. Tellaetxe, M. Oyarzabal, P. Martul, G. Unanue, B. Sobradillo, I. Martínez, B. Orive, S. Urcelay e I. Salcedo

Unidades de Endocrinología Pediátrica del Hospital de Txagorritxu. Vitoria, Hospital Vírgen del Camino. Pamplona, Hospital de Cruces. Cruces-Baracaldo, Hospital de Donosti. San Sebastián, Hospital de Basurto. Bilbao. Servicio de Pediatría y Neurofisiología de Txagorritxu.

Introducción: La neuropatía diabética es una complicación frecuente de la Diabetes Mellitus. Se prevalencia se asocia con la mayor duración y peor control metabólico de la enfermedad. Existen escasas publicaciones de esta complicación en niños; la mayoría valoran la neuropatía subclínica mediante estudios de Velocidad de Conducción Motora (VCM) y Sensitiva (VCS), así como la neuropatía autonómica (fundamentalmente la función parasimpática). La función simpática es difícil de evaluar dado que la mayoría de los nervios inervan órganos internos, de acceso limitado. Una excepción son las glándulas sudoríparas por su localización superficial que permite cuantificar el número de glándulas secretoras y su volumen de secreción. Hasta el momento, los únicos valores de referencia publicados en menores de 30 años se han realizado en un grupo reducido de 32 controles sanos.

Material y métodos: Hemos evaluado la Densidad de Glándulas Sudoríparas (DGS) por el método de "la impresión de gotas de sudor en molde de silicona" en dorso de mano y pie, induciendo la activación de las GS por iontoforésis con pilocarpina (5 minutos, a 2 mA); a los 20 minutos se aplica una fina capa de silicona que polimeriza en unos minutos, pudiendo examinar posteriormente con microscopio de 20X la DGS por cm^2. *Sujetos:* 191 niños y adolescentes con Diabetes Mellitus (DM) tipo 1 de 5 hospitales y 121 controles sanos (tabla 1). Se han estratificado según el estadío puberal: I Prepuberal, II Pubertad Inicial (estadios 2 y 3 de Tanner) y III Pubertad Final (4 y 5 Tanner). En los pacientes valoramos la duración de la DM, control metabólico (HbA1c media de todo el seguimiento [tabla 2] y la HbA1c previa a la prueba, en desviaciones estándar DE) y la glucemia antes de la prueba. Los controles sanos fueron reclutados en 3 colegios, en ellos se descartó neuropatía aplicando un "Cuestionario de Afectación Neurológica".

Diseño: Estudio de prevalencia con obtención previa de valores de referencia.

TABLA 1. **Características Demográficas de los pacientes con DM tipo 1 y Grupo Control**

		Pacientes	Controles
N		191	121
Sexo	M/F	102/89	68/53
Edad	Media (min-máx)	12,9 (4-20)	11,0 (5-15)
IMC	Media ± DE	20,5 ± 3,6	18,4 ± 3,1
Superficie	Media ± DE	1,44 ± 0,32	1,28 ± 0,29
Estadío puberal	Pre/Inicial/Final	48/43/94	56/27/38

TABLA 2. **Características de los pacientes con DM1**

Hospital	N	Sexo (M/F)	Edad media (mín-max)	Duración media (mín-max)	HbA1c media (media ± DE)
1	40	21/19	13,3 (4,8-20,9)	6,1 (2,0-14,0)	6,0 ± 2,2
2	80	43/37	13,6 (4,1-19,8)	5,1 (0,1-17,7)	6,0 ± 2,6
3	39	23/16	11,6 (5,0-16,0)	4,5 (0,1-13,0)	7,1 ± 3,8
4	16	6/10	12,2 (8,5-15,5)	5,5 (0,5-12,2)	5,9 ± 2,6
5	17	10/7	12,7 (7,0-16,0)	5,3 (1,2-12,0)	6,9 ± 3,0

Resultados: Se ha diagnosticado neuropatía diabética subclínica (15,2%) en aquellos pacientes con valores de DGS inferiores al percentil 5 ($p < 5$). Los valores de la DGS estratificados por estadío puberal (DGS media ± DE) se muestran en la tabla 3.

TABLA 3. **Valores de referencia**

	Prepub Media ± DE	p5	Pub. Inicial media ± DE	p5	Pub. Final media ± DE	p5
DGS-Mano	347 ± 126	209	325 ± 99	106	266 ± 59	176
DGS-Pie	283 ± 84	157	241 ± 62	125	226 ± 63	143

Existe correlación significativa entre valores DGS en mano/pie y edad ($p < 0,001$), estadío puberal ($p < 0,001$), talla ($p < 0,001$), peso ($p < 0,001$), IMC ($p < 0,001$); sin diferencias con la variable sexo. En el grupo de pacientes no encontramos asociación significativa con ninguna de las variables estudiadas [Prueba de Levene para la igualdad de varianzas]: Duración DM ($p < 0,616$), DE HbA1c media ($p < 0,104$), DS Hb prueba ($p < 0,502$) y Glucemia prueba ($p < 0,647$).

Conclusiones: *1.* Los valores de referencia (p5) de *DGS en mano y pie* son respectivamente: Prepuberales = 347 y 284; Pubertad inicial = 325 y 241; Pubertad final = 266 y 226. *2.* La *prevalencia de neuropatía diabética subclínica*, diagnosticada mediante el estudio de DGS en niños y adolescentes de nuestra área, *es del 15,2%. 3.* No se demuestra asociación significativa, en el grupo de pacientes, con los datos antropométricos (IMC, Superficie corporal) ni con el control metabólico (HbA1c) o duración de la DM tipo1.

Proyecto de Investigación financiado por el Gobierno Vasco.

Comunicaciones pósters 20/4/04 16:26 Página 119

25
METABOLISMO DE LOS HIDRATOS DE CARBONO EN LA FIBROSIS QUÍSTICA

A. Domínguez García, S. Quinteiro González, M. Castillo de Vera, G. Cabrera Roca, F. Machado Fernández y L. Peña Quintana

Servicio de Pediatría y Unidad de Endocrinología Pediátrica. Hospital Universitario Materno Infantil de Canarias. Gran Canaria.

Introducción: La Fibrosis Quística (FQ) es el defecto genético letal más frecuente en la raza blanca, se pesenta en alrededor de 1/2000 RN vivos. La afectación respiratoria crónica es la principal causa de morbimortalidad.

La incidencia de las alteraciones del metabolismo de los Hidratos de Carbono (AMHC)aumenta con la edad y actualmente el 80% de estos pacientes supera los 20 años. La Intolerancia a los Hidratos de Carbono (IHC) es un factor de riesgo para la diabetes mellitus relacionada con la fibrosis quística (DMRFQ), pero es un predictor limitado de la misma, ya que el índice de reversión a la normalidad oscila entre el 28 y el 67% según distintos estudios.

Objetivos: Determinar la prevalencia de IHC y DMRFQ en los pacientes con FQ diagnosticados en nuestro Hospital. Comparar edad, sexo, genotipo, índice de masa corporal (IMC), imagen de tórax, espirometría, función pancreática exocrina, glucemia (Glu) y hemoglobina glicosilada A1C (HbA1C), en pacientes con FQ y AMHC y los que no las presentan. Comparar en relación a la edad de los fibróticos los siguientes parámetros: área bajo curva de glucosa (ABCGlu), de insulina (ABCIns), de péptido C (ABCPPC), Glu e insulina (Ins) basal, pico glucemia (PGlu), de insulina (PIns), tiempo de pico glucemia (TPGlu), de pico insulina (TPIns), función de las células beta (FCB), índice insulinogénico (Indice Ins), sensibilidad, resistencia a la Ins (HOMA) y lípidos.

Pacientes y métodos: Estudio transversal de 30 pacientes de un total de 42 diagnosticados de FQ en nuestro Hospital de 1,5 a 26 años de edad. Determinación de Glu, Ins y PPC a los 0, 30, 60, 90 y 120 minutos trás Test de tolerancia oral de Glu (TTOGL) en 23 pacientes, Glu basal y a los 120 min tras TTOG (TTOGC) en 10 pacientes, ambos (TTOGC y TTOGL) en 5 pacientes. No TTOG en 2 pacientes diagnosticados previamente de DMRFQ. Diagnóstico de IHC y DMRFQ según Comité de Expertos del Consenso Madrid 2000. Se recogieron edad, sexo, IMC, genotipo, presencia de homozigosis DeltaF508, imagen de tórax, valores de la HbA1C y lípidos.

En los 23 pacientes con el TTOGL se correlacionaron con la edad los siguientes parámetros: la concentración basal y el pico de Glu e Ins, así como el TPGlu y TPIns, durante el TTOG; ABCGlu, ABCIns y ABCPPC; FCB; Indice Ins; HOMA y la sensibilidad a la Ins.

Resultados: 3 pacientes (10%) fueron diagnosticados de IHC (todos con TTOGC) y 2 de DMRFQ tras la sobrecarga oral de Glu (1 con TTOGC, 1 TTOGL), con lo que son 4 los diabéticos en nuestro grupo de FQ (13,3%). Los individuos con DMRFQ e IHC presentaron una mayor edad (media [DE]) (18,8 [4,4] frente a 9,6 [7,1], $p < 0,006$) que los pacientes con tolerancia normal (TNG), así como tiempo transcurrido desde el diagnóstico y desde la primera colonización del esputo (14,4 [4,8]) frente a 9,6 (7,1), p 0,001 y 13,4 (4,2) frente a 5,8 (4,0), $p < 0,001$, respectivamente. La presencia de homozigósis DeltaF508 fue mayor y estadísticamente significativa en el grupo con AMHC, p 0,001. De los 8 pacientes con función pancreática exocrina conservada, 7 tuvieron TNG. Sin embargo no hubo diferencias significativas entre los dos grupos en el resto de las variables estudiadas.

En cuanto al análisis de los 23 pacientes con TTOGL encontramos en relación a la edad: una tendencia en el ABCGlu, no estadísticamente significativa y una tendencia en el ABCIns estadísticamente significativa, $p < 0,001$; el HOMA no tuvo diferencias estadísticamente significativas; la FCB e Indice Ins fue decreciente con la edad, estadísticamente significativo.

Conclusiones: Un 23,3% de enfermos con FQ presentaron AMHC. La edad, el tiempo transcurrido desde el diagnóstico de la FQ y desde la primera colonización del esputo, el hecho de ser homozigótico para la mutación DeltaF508 y la insuficiencia pancreática exocrina son los parámetros que se relacionan con la presencia de estas alteraciones.

La resistencia periférica a la Ins (HOMA) no fue significativo. Sin embargo la función de las células beta en la FQ disminuye con la edad, así la insulinopenia juega un papel fundamental en la patogénesis de las AMHC.

Seleccionado para premio póster.

26
ALTERACIONES AUTOINMUNES TIROIDEAS Y ENFERMEDAD CELÍACA EN DIABETES MELLITUS TIPO 1 EN GALICIA

J. Barreiro Conde, J.L. Chamorro, A. Cepedano, P. Fariña, A. Pavón, P. Lazo, M. Martínez, I. Quintela, M.J.Pita, M.M.Rodicio, M. Caramés, M. Santos, A. Novo y A. Martínez

Unidad de Endocrinología, Crecimiento y Adolescencia. Departamento de Pediatría. Facultad de Medicina de Santiago (USC). Grupo de Diabetes Infantil de Galicia.

Introducción: La diabetes mellitus tipo 1 (DMt1) es la enfermedad autoinmune más frecuente en la infancia. Está descrita su asociación con otras enfermedades autoinmunes. De estas, las alteraciones tiroideas son las más comunes, sin embargo su frecuencia varía según los países desde el 15% al 35%. La prevalencia de enfermedad celíaca (EC) es aproximadamente del 3,5%, siendo excepcional el desarrollo de esta previa a la diabetes.

Objetivo: Conocer la prevalencia de patología tiroidea autoinmune y enfermedad celíaca en nuestra población de niños y adolescentes con DMt1.

Material y métodos: Se realiza un estudio transversal, en el cual se incluyeron niños menores de 15 años con DMt1 que acuden a la consultas de los Hospitales del Sergas. En el protocolo de recogida de datos, se incluía: edad, sexo, edad del diagnóstico de DMt1, de EC y de patología tiroidea autoinmune, antecedentes familiares, parámetros analíticos: ac. antitiroglobulina (ATG), ac. antiperoxida (TPO), TSH, T4L y T3L determinados al debut de DMt1 y anualmente y anticuerpos antitransglutaminasa (tTG), antiendomisio EMA), anticuerpos antigliadina (AGA) de tipo IgA e IgG al inicio y periódicamente.

Resultados: Se estudiaron 163 pacientes menores de 15 años. La distribución por sexo es 49,1% niños (81 casos) y 50,9% niñas (82 casos). La edad media actual es de 10,7 ± 3,08 años. El diagnóstico de DMt1 fue efectuado a los 7,1 ± 3,4 años de edad y con una media de evolución de 3,4 años. La EC aso-

Comunicaciones pósters 20/4/04 16:26 Página 120

ciada la presentan siete niños (4,3%). De los cuales 5 pacientes (71,4%) fueron diagnosticados al debut de DMt1, uno ya estaba diagnosticado previamente y otro a los dos años de evolución de la misma. Los anticuerpos antitiroideos eran positivos en 22 pacientes (13,5%), 12 niñas (54,5%) y 10 niños (45,4%). De los cuales 8 pacientes (36,3%) presentaban hipotiroidismo y recibían tratamiento con tiroxina. El diagnostico de tiroiditis fue realizado a los 2,3 ± 2,1 años de media de evolución de la DMt1. Al debut tres pacientes presentaban anticuerpos positivos y de estos dos hipotiroidismo. En los 8 pacientes con hipotiroidismo el 100% tenían anticuerpos TPO positivos y solo 5 tenían ATG positivos.

Conclusiones: Nuestros pacientes con DMt1 tienen un riesgo más elevado de padecer enfermedad celíaca. La asociación de alteraciones autoinmunes tiroideas en nuestro estudio no es elevado, pero es necesario realizar una determinación anual de anticuerpos para un diagnostico precoz.

27
AUTOINMUNIDAD TIROIDEA EN NIÑOS CON DIABETES TIPO 1

P. Cortés Mora, R. Sánchez, P. Aguilera, E. López-Ruzafa, M. Rodríguez-Martínez y E. García García

Unidad de Endocrinología Pediátrica. Complejo Hospitalario de Torrecárdenas. Almería.

Objetivos: Calcular la prevalencia de autoinmunidad tiroidea en niños con diabetes tipo 1. Estudiar las variables relacionadas con la presencia de esta autoinmunidad y su repercusión clínica.

Pacientes y métodos: Estudio transversal de los niños y adolescentes diagnosticados de diabetes tipo 1 antes de los 14 años que se siguen en nuestra consulta, y se han realizado en el último año analítica que incluya función tiroidea y anticuerpos antitiroideos (antiperoxidasa y antitiroglobulina). Recopilación de variables clínicas y analíticas de la historia clínica. Pruebas estadísticas t de Student y chi-cuadrado, significación si $p < 0,05$.

Resultados: Se incluyen en el estudio 127 niños (57 mujeres), de edad al debut entre 1,0 y 13,6 años y edad en el momento del estudio entre 2,33 y 16,75 años. 13 pacientes presentan anticuerpos antitiroideos positivos (10,2% del total). Los niños con esta autoinmunidad no se diferencian de los que no la presentan en cuanto a edad, edad al debut, forma de debut, presencia de celiaquía u otra enfermedad autoinmune (en el niño o en sus familiares de primer grado), evolución pondoestatural, evolución del control metabólico, requerimiento insulínico, aparición de luna de miel. La única variable relacionada con la positividad de la autoinmunidad tiroidea fue el sexo femenino (12/13, $p < 0,001$). De los 13 pacientes con anticuerpos antitiroideos positivos, 4 han desarrollado hipotiroidismo primario.

Conclusiones: La prevalencia de autoinmunidad tiroidea en niños diabéticos tipo 1 es del 10,2%. El sexo es la única variable relacionada, siendo su frecuencia mayor en mujeres. La autoinmunidad tiroidea no tiene repercusión sobre la evolución de la diabetes, pero sí un alto riesgo de aparición de hipotiroidismo.

28
¿DIABETES TIPO 1 O TIPO 2?

M. Bonet Alcaina, N. López Segura, V. Seidel Padilla, A. Diz Ardiz, J. Lozano Blasco y P. Segura

Servicio de Pediatría. Hospital Nuestra Sra. del Mar. Barcelona.

Introducción: La diabetes tipo 1 y tipo 2 pueden compartir formas similares en el momento del debut, lo que dificulta su distinción. La historia familiar, la existencia de obesidad o de acantosis nigricans, la presencia de autoanticuerpos y la evolución de la enfermedad, pueden ayudarnos en el diagnóstico.

Caso clínico: Adolescente de 12 años de edad remitida por su pediatra por debut diabético. La enfermedad actual se inicia 10 días antes con polidipsia, poliuria y polifagia. Pérdida de peso discreta. En el ambulatorio se detecta hiperglucemia, con glucosuria y cetonuria.

Antecedentes: a) No historia familiar de diabetes. *b)* Corresponde a una 1.ª gestación de madre politoxicómana. Parto pretérmino, eutócico. Apgar 7-9. Peso al nacimiento 2.000 g. Talla 44 cm. *c)* Ingresada en el período neonatal por prematuridad y síndrome de abstinencia. Asma leve intermitente. A los 8 años de edad en el estudio de obesidad se detecta hipotiroidismo autoinmune (TSH 429 mcUI/ml, T_3 total 37 ng/dl, $T_4 < 0,3$ ng/dl, Ac antitiroglobulina 3565 UI/ml, Ac antiperoxidasa 1741 UI/ml) siguiendo desde entonces tratamiento sustitutivo con tiroxina. Unos 6 meses antes del debut diabético, se detecta acantosis nigricans e hiperinsulinismo.

Exploración física: Peso 58,4 kg (P 97). Talla 147 cm (P 50). IMC 27 (+ 3 DE). Exploración física por aparatos normal, a excepción de estrías cutáneas en abdomen. Estadío puberal: S1 P2 A2

Exploraciones complementarias: a) Analítica sanguínea: glucemia 328 mg/dl, creatinina 0,7 mg/dl, Na 137, K 3,6, Cl 102. Gasometría venosa: pH 7,32 pCO2 51, HCO3 25,8. Hemograma normal. VSG 5. *b)* Labstix en orina: glucosuria + + + , cuerpos cetónicos + + . *c)* Analítica hormonal: Hemoglobina glicosilada 10,5% (N 4-6). Fructosamina 401 mcmo/l. Ac anti GAD 41 (N 0-1) IA2 4,6 (N 0-1). Ac antiinsulina 5,6 (N 0-8,5). TSH 2,2 mcUI/ml (N 0,35-5), T_4 libre 1,39 ng/dl (N 0,70-1,48). Ac antiperoxidasa 1.156 UI/ml. Ac. antitiroglobulina 120 UI/ml. *d)* Test de glucagon (a la semana del debut) basal: glucosa 119 mg/dl, Péptido C 2 ng/ml. A los 6 minutos: glucosa 141 mg/dl, Péptido C 3,3 ng/ml. *e)* Ac antigliadina y antiendomisio negativos.

Evolución: Dada la presencia de cetosis se inicia insulinoterapia con pauta de múltiples dosis. Control metabólico perfecto a pesar de una dieta no correcta y dosis bajas de insulina (0,45 UI/kg/d). A los dos años del debut se decide valorar de nuevo las reservas pancreáticas (Test de glucagon. basal: glucosa 86 mg/dl, Péptido C 1,4 ng/ml. A los 6 minutos glucemia 103 mg/dl, Péptido C 1,8 ng/ml) y se suspende el tratamiento con insulina. Tres meses más tarde se comprueba pérdida de 3 kg de peso e incremento de la hemoglobina glicosilada (7,9%) por lo que se decide reintroducir la insulina.

La paciente inicia pérdida voluntaria de peso, abandonando el tratamiento insulínico. En la actualidad con una edad de 15 años y medio y un peso de 56,6 kg (IMC 23) lleva 8 meses sin insulina, siendo la hemoglobina glicosilada de 5%, con una glucemia en ayunas de 98 mg/dl y un Péptido C 1,8 ng/ml.

Conclusiones: *1.* La presencia de obesidad, hiperinsulinemia los meses previos al debut y la evolución, inclinan nuestro

Comunicaciones pósters 20/4/04 16:26 Página 121

diagnóstico hacia una diabetes tipo 2. *2.* El debut con cetosis, la presencia de una enfermedad autoinmune previa y la positividad de autoanticuerpos, si bien más propios de una diabetes tipo 1, no excluyen nuestra hipótesis diagnóstica.

29
CORRELACIÓN FENOTIPO-GENOTIPO EN UN CASO DE SÍNDROME DE LIPODISTROFIA CONGÉNITA GENERALIZADA (BERARDINELLI-SEIP)

A.L. Gómez Gila y C.J. del Valle Núñez

Unidad de Endocrinología Pediátrica. Hospital Infantil Universitario de Sevilla.

Introducción: La lipodistrofia congénita generalizada es un raro trastorno de herencia autosómica recesiva caracterizado por ausencia total de tejido adiposo e intensa resistencia insulínica, acompañadas de otras alteraciones.
Se han descrito 2 loci, AGPAT 2 (9q34) y BSCL-2 (11q13), responsables de algunos casos de este síndrome, con similares alteraciones metabólicas, aunque con algunas diferencias fenotípicas.
Objetivo: Describir la correlación entre el fenotipo y el genotipo en un caso de Berardinell-Seip y compararla con la literatura.
Caso clínico: Niña remitida con 4,3 años por delgadez extrema. Presenta un fenotipo característico, con ausencia total de tejido adiposo, acantosis nigricans, hepatomegalia e hipertrigliceridemia.
Edad de diagnóstico de la diabetes: 9,61 años.
Retraso mental moderado.
Miocardiopatía ausente.
Estudio genético: Mutación en el exón 4 de BSCL-2 con un cambio de un nucleótido (756C → T) que conduce a una mutación (Arg138X) de la seipina, lo que conlleva una disrupción severa de la secuencia proteica.
Conclusiones: *1.* Se comunica una mutación en el gen BSCL-2. *2.* Se observa la correlación fenotipo-genotipo descrita en la literatura.

30
VALORACIÓN DEL USO DE LA INSULINA GLARGINA EN UN GRUPO DE NIÑOS Y ADOLESCENTES DIABÉTICOS

E. Gastaldo Simeon, M.J. López García, L. Blasco González y R. Alpera La Cruz

Servicios de Pediatría. Hospital de la Ribera. Alzira, Hospital Clínico de Valencia y Hospital de Sagunto.

Lograr una buena "Calidad de Vida" en el contexto de una terapéutica eficaz constituye hoy en día un desafío para pediatras diabetólogos. El uso de análogos de insulina de acción prolongada puede ayudar a este fin.
Objetivo: Estudiar la utilidad de la Insulina glargina en la mejoría del control metabólico y valorar el grado de aceptación por parte de los pacientes.
Pacientes: Se propone cambio a 21 pacientes motivados con los siguientes criterios de inclusión: *a)* HbA1c media anual > 8% a pesar de tratamiento intensivo. *b)* Presencia de hipoglucemias frecuentes. *c)* Hiperglucemias matutinas. *d)* Pacientes con horarios erráticos. Aceptan 18 pacientes, 3 de los pacientes son prepuberales. La edad media del grupo es de 15,8 ± 2,33 a. con un tiempo de evolución de 5,6 ± 3,4 años. La HbA1c media del grupo es de 7,84% ± (1,38 DS). Las necesidades de insulina son de 1,19 U ± 0,26 (0,79 U/kg de NPH + 0,40 U/kg de Regular) Ninguno tiene antecedentes de hipoglucemia grave en el último año. La incidencia de hipoglucemias leves es de 3,5/semana.
Todos los pacientes realizan al menos 4 controles de glucemia al día y llevan régimen de insulina con 3-4 dosis de NPH + Rápida (6-7 inyecciones/día).
Métodos: Se propone cambio a una dosis diaria antes de acostarse de insulina glargina disminuyendo un 20% la cantidad total de NPH, asociando análogos de rápida (4-5/día) antes de las comidas con ingesta superior a 2 raciones de H.C: Pauta: R + R + R + R + Glargina o R + R + R + R + R + Glargina. Después de 3 meses se valoran las características clínicas, HbA1c, necesidades de insulina, incidencia de descompensaciones y grado de aceptación.
Resultados: Con el uso de insulina Glargina la incidencia de hipoglucemias leves permanece similar. Dos de los pacientes presentaban hipoglucemias al despertar, que desaparecen al cambiar la inyección por la mañana. El resto administraba insulina Glargina antes de acostarse. No hubo ningún caso de hipoglucemia grave. Todos los pacientes incrementan el número de controles de glucemias en 1/día.
Los requerimientos totales de insulina diaria son menores con el uso de insulina Glargina (0,97 U/kg/d v.s. 1,19 U/kg/d) Aumenta ligeramente las necesidades de análogo de rápida (0,42 U/kg/d v.s 0,40 U/kg/d).
Aunque todavía no se dispone del control de HbA1c de todos los pacientes, de aquellos de los que se tienen datos existe disminución de su nivel aunque no de manera significativa.
El grado de satisfacción y sensación de "bienestar" preguntado directamente es alto o muy alto.
Conclusiones: *1.* El uso de insulina Glargina puede contribuir a mejorar el control metabólico de los niños y adolescentes diabéticos, aunque probablemente se precisen más estudios para confirmarlo. *2.* En el grupo de pacientes estudiados se reducen las necesidades de insulina y parece mejorar su calidad de vida.

31
INSULINA GLARGINA EN NIÑOS Y ADOLESCENTES CON DM1

M. Torres, S. Artigas, A. Jaramillo, A. Ferrer y F. Rodríguez-Hierro

Servicio de Pediatría. Endocrinología Pediátrica. Hospital Universitario de Sant Joan de Deu. Barcelona.

Introducción: La insulina glargina (Lantus®) es un nuevo análogo de insulina recombinante humana de acción prolongada. Múltiples estudios clínicos han demostrado su eficacia y seguridad en niños y adultos con DM1.
Objetivo: El objetivo de este estudio es valorar el impacto del tratamiento con insulina glargina sobre el control metabólico de un grupo de niños y adolescentes diabéticos tratados con terapia intensiva y mal control glucémico.
Métodos: Se estudian 20 pacientes (12 mujeres y 8 varones) con edad media al inicio del tratamiento (Diciembre-03) de 13,9 años (rango: 8,9-17) en los que se instaura tratamiento con insulina glargina. Tiempo de evolución medio de la DM1 de 5,4 años (rango: 1,2-11,6): 4 pacientes presentaban patolo-

Comunicaciones pósters 20/4/04 16:26 Página 122

gía asociada (2 enf.celíaca, 2 tiroiditis). HbA1c media al inicio del tratamiento: 9,1% (rango: 6,2-10,9). Todos los pacientes recibían tratamiento con pauta intensiva de insulina (11 con análogos). Dosis media de insulina: 1,1 ± 0,3 U/kg/d. Indicación del cambio de tratamiento: dificultad para mejorar el control metabólico (HbA1c), hiperglucemia basal matinal (fenómeno del alba), diabetes lábil (episodios frecuentes de CAD y cetosis), perfil nocturno inadecuado con hipoglucemias inadvertidas, falta de cumplimiento del tratamiento, necesidad de flexibilizar el tratamiento. Los pacientes reciben dosis pre-prandiales de análogo de insulina rápida (lispro o aspártica) más insulina glargina 1 dosis al día inyectada después de la cena (22 h) o por la mañana (8 h) en una zona diferente al análogo de acción rápida. Los efectos del tratamiento se evalúan por parámetros analíticos (HbA1c) y clínicos.
Resultados: Los resultados iniciales de la HbA1c muestran una mejoría inicial del control metabólico poco significativa. Los requerimientos de insulina varían poco respecto a la dosis previa: 1,01 ± 0,19 U/kg/d. La dosis inicial de insulina glargina fue entre un 10-15% inferior a la insulina NPH/NPL previa siendo el porcentaje medio de insulina glargina al día de 54% (rango: 42,6-62,3%). En 15 pacientes la dosis la dosis se administra después de la cena. El dato más constatado es la mejoría de los valores de las glucemias basales matinales. Los requerimientos del análogo rápido administrado previo a las comidas varía según el momento del día siendo la dosis más baja habitualmente la del desayuno; 2 pacientes han presentado descompensación cetoacidótica (que no ha requerido ingreso) coincidiendo con proceso infeccioso. El número e intensidad de las hipoglucemias en pacientes que previamente ya las presentaban ha disminuido. La mayoría de los pacientes no refieren molestias en la zona de inyección de la insulina glargina, sólo una paciente presentaba lesiones eritematosas y dolorosas en el lugar de inyección al inicio del tratamiento que desaparecieron al inyectarla en el abdomen.
Conclusiones: La mayoría de los pacientes tratados con insulina glargina refieren una mejoría en su calidad de vida por la flexibilidad del tratamiento y una mejor adaptación a sus horarios. Los datos analíticos iniciales (HbA1c) presentan una discreta mejoría sin embargo clínicamente todos los pacientes presentan menos problemas de compensación. Nuestra valoración inicial es positiva y creemos que el grado de cumplimiento del tratamiento en los adolescentes es bueno. Hace falta un mayor seguimiento para valorar la efectividad a largo plazo.

32
BOMBA DE INSULINA EN NIÑOS

E. García García, N. La Fuente, I. Talavera, J. Ramos-Lao y A. Granados

Unidad de Endocrinología Pediátrica. Complejo Hospitalario de Torrecárdenas. Almería.

Objetivo: Comprobar la efectividad y tolerancia a corto plazo de la bomba de insulina en niños y el grado de satisfacción de los pacientes y sus padres con este nuevo tratamiento.
Pacientes y métodos: Presentamos 9 niños con diabetes tipo 1, (5 mujeres), 6 púberes y 3 impúberes, edad media 10,1 años (rango 1,7-13,6), tiempo de evolución medio 4,7 años (rango 0,6-10,7). Las indicaciones de la bomba fueron optimización del control metabólico en los púberes, elección de los padres en los dos escolares y no reconocimiento de las hipoglucemias y escasa velocidad de crecimiento en un niño preescolar. Todos los padres están muy motivados y capacitados. Se utilizaron bombas "Disetronic" en 7 casos y "Minimed" en 2.
Resultados: El tiempo medio de tratamiento con bomba fue de 6,5 meses (rango 4,0-12,5). Las variables se expresan como media (desviación típica). Con la bomba disminuyó el nivel de hemoglobina glicosilada (7,04% (0,72) frente a 7,50% (0,52)) ($p < 0,05$) y aumentó el grado de satisfacción con el tratamiento según la escala de Boot (+ 81,4 (19,5) puntos frente a –47,8 (37,2)) ($p < 0,001$). De forma no significativa disminuyeron la dosis de insulina (0,85 (0,09) U/kg/día frente a 0,94 (0,22)) y el número de hipoglucemias/mes (2,67 (3,67) frente a 4,44 (7,25)) y aumentó el índice de masa corporal (21,33 (4,23) frente a 21,09 (4,17)). Todos los niños toleran la bomba y no han presentado ninguna hipoglucemia grave ni cetosis.
Conclusiones: En niños seleccionados la bomba es bien tolerada, mejora el control metabólico a corto plazo (sin aumentar la frecuencia de hipoglucemia) y el grado de satisfacción con el tratamiento.

33
BOMBA DE INSULINA EN NIÑOS Y ADOLESCENTES CON DM1

M. Torres, S. Artigas, A. Jaramillo, A. Ferrer y F. Rodríguez-Hierro

Servicio de Pediatría. Endocrinología Pediátrica. Hospital Universitario de Sant Joan de Deu. Barcelona.

Introducción: El tratamiento con bomba de infusión contínua de insulina es la opción terapéutica que reproduce de forma más fisiológica la secreción de insulina y es una alternativa al tratamiento intensivo con dosis múltiples de insulina tanto en adultos como en niños.
Objetivo: El objetivo de este estudio es evaluar los hallazgos clínicos y metabólicos en un grupo de pacientes pediátricos, antes y después de instaurar la bomba de insulina.
Material y métodos: Hemos evaluado 11 pacientes afectos de diabetes mellitus tipo 1 en los que se instauró tratamiento con bomba de insulina a partir de Noviembre-01. Las indicaciones del tratamiento con bomba en nuestros pacientes fueron: imposibilidad del control con terapia intensificada, fenómeno del alba marcado, hipoglucemias graves o inadvertidas, dificultad para el control nocturno, sensibilidad aumentada a la insulina y alergia cutánea por inyección de insulina. 9/11 pacientes fueron estudiados mediante sensor continuo de glucosa intersticial previo a la colocación de la bomba. Edad media al inicio del tratamiento con bomba: 12,6 años (rango: 9,8-15,3). Tiempo de evolución de la diabetes: 4 ± 2,2 años. Distribución por sexos: 6 mujeres/5 varones; 4 pacientes habían requerido más de un ingreso hospitalario el año previo; 3 pacientes presentaban patología autoinmune asociada: 1 hepatitis y 2 tiroiditis. Todos los pacientes fueron sometidos a un programa educativo previo a la colocación de la bomba. Se han estudiado los datos clínicos, metabólicos (HbA1c) y las dosis de insulina requeridas antes y después del inicio del tratamiento con bomba.
Resultados: Los requerimientos de insulina al día no se han modificado de forma significativa (pre-bomba: 1,1 ± 0,23 U/kg/d: 6 meses post-bomba: 0,9 ± 0,3 U/kg/d, 12 meses post-bomba: 0,85 ± 0,21 U/kg/d). La dosis basal representa aproximadamente el 60% de la dosis total diaria. Las modifi-

Comunicaciones pósters 20/4/04 16:26 Página 123

caciones de los bolus pre-prandiales se realiza según una tabla individualizada para cada paciente. Los niveles de HbA1c experimentaron un descenso significativo (p = 0,002) durante el primer año siendo el control más variable a partir del segundo. HbA1c pre: 9 ± 1,9%, 6 meses post: 7,5 ± 0,7%, 12 meses post: 7,4 ± 0,3%, 18 meses post: 8,3 ± 0,5%. Todos los pacientes presentaban al inicio del tratamiento un índice de masa corporal adecuado a su edad y sexo no detectándose cambios significativos al año de tratamiento. Durante los meses de tratamiento 3 pacientes han ingresado por cetoacidosis. Ningún paciente ha presentado hipoglucemias graves. En 2 pacientes ha habido complicaciones locales en la zona de inserción de la cánula subcutánea (infección). Ningún paciente ha abandonado el tratamiento. El grado de satisfacción y aceptación de la bomba es similar en todas las edades.

Conclusiones: La terapia con bomba de insulina es una alternativa terapéutica efectiva y segura en la edad pediátrica y puede mejorar el control metabólico en este grupo de edad. En nuestra experiencia el éxito del tratamiento depende de su correcta indicación, de la aceptación por parte del paciente y de un buen soporte por parte del equipo diabetológico.

Seleccionado para premio póster.

34
¿SE BENEFICIAN TODOS LOS PACIENTES PEDIÁTRICOS CON EL TRATAMIENTO CON BOMBAS DE INFUSIÓN CONTINUA DE INSULINA?

E. Colino Alcol, M. López-Capapé, MA. Alvarez, A. Coca, M. Alonso y R. Barrio

Unidad de Diabetes Pediátrica. Hospital Ramón y Cajal. Madrid.

Introducción: El tratamiento con bombas de infusión continua de insulina (BICI) en la edad pediátrica ha aumentado de forma notable en los últimos años. No existen amplias series de pacientes pediátricos con seguimiento a largo plazo y además, la mejoría del control metabólico no se ha evidenciado en todos los estudios. Las principales indicaciones de dicho tratamiento son las hipoglucemias graves repetidas y la diabetes inestable, aunque también hay que destacar la mejoría en la calidad de vida. Esto último es lo que ha sido constante en los 22 pacientes tratados con BICI de nuestra Unidad de Diabetes Pediátrica.

Objetivos: *1.* Estudiar la eficacia del tratamiento con BICI sobre el control metabólico a los 12 meses. *2.* Determinar los factores pronósticos de buena respuesta metabólica en estos pacientes.

Material y métodos: 12 pacientes con DM tipo 1 (6 varones/6 mujeres) que iniciaron tratamiento con BICI entre Abril de 2001 y Marzo de 2002, con un mínimo de 12 meses de seguimiento. La edad media al diagnóstico de la DM fue de 9,6 años (2-15), el tiempo de evolución de la DM hasta el inicio del nuevo tratamiento 5,5 años (1-14) y la edad media al inicio del tratamiento con BICI 15,11 años (3-20). Las indicaciones para este tratamiento fueron: fenómeno del alba en un caso, diabetes inestable en nueve, hipoglucemias graves en un caso y mejoría de la calidad de vida en otro. El control metabólico se valoró mediante la determinación de HbA1c por HPLC (vn: 5,31 ± 0,31%). Dividimos los pacientes en 2 grupos: Grupo 1: aquellos que mejoran la HbA1c en más de 0,5% a los 12 meses o la mantienen < 7,2%; y Grupo 2: aquellos que no mejoran la HbA1c. Análisis estadístico informatizado con SPSS, t de Student para muestras pareadas e independientes.

Resultados: Tablas 1 y 2. (ns): no significativo; *: significación estadística p < 0,05.

TABLA 1.

	Inicio BICI	3 meses	6 meses	12 meses
HbA1c (%)	7,93	7,76 (ns)	7,55 (ns)	7,8 (ns)
Dosis insulina (U/kg/día)	0,93	0,74*	0,73*	0,79 (ns)
IMC (DE)	0,68	0,79 (ns)	0,9 (ns)	0,97 (ns)

(n = 12)

TABLA 2.

	Grupo 1 (n = 6)	Grupo 2 (n = 6)
Edad (años)	13,9	15,9
Sexo	4V 2M	2V 4M
HbA1c inicial (%)	8,16	7,7 (ns)
Dosis Insulina inicial (U/kg/día)	0,9	0,95 (ns)
IMC inicial (DE)	0,54	0,81 (ns)

Conclusiones: *1.* El 50% de los pacientes se benefician de este tipo de tratamiento en cuanto al control metabólico y todos ellos en cuanto a mejoría en su calidad de vida. *2.* Se produce un aumento del IMC y una disminución de las necesidades de insulina de más del 20%. *3.* No hemos encontrado factor pronóstico, estadísticamente significativo, en cuanto a mejoría del control metabólico con BICI, pero hay cierta tendencia a mejorar en pacientes con mal control previo y bajo IMC.

35
DIABETES MELLITUS TIPO 1 (ÁREA SUR DE PONTEVEDRA): 1999-2003

C. Luaces Méndez[1], J.L. Chamorro Martín[1], N. Balado Insunza[1], E. Álvarez García[2], D. González Lestón[1] y J. Antelo Cortizas[1]

Servicio de [1]Pediatría y [2]Servicio de Análisis Clínicos. Complexo Hospitalario Universitario Xeral-Cíes. Vigo-Pontevedra.

Objetivos: Conocer las características clínicas, analíticas y epidemiológicas de los nuevos casos de Diabetes Mellitus tipo 1 (DM1) en niños de 0-14 años diagnosticados en el Hospital de referencia del área de salud (Complexo Hospitalario Universitario Xeral-Cíes de Vigo) desde el 1 de Enero de 1999 hasta el 31 de Diciembre de 2003.

Pacientes y métodos: Se incluyeron los nuevos casos de niños menores de 14 años que ingresaron en nuestro centro en el período de estudio y que cumplen los criterios diagnósticos de DM1. En el protocolo de recogida de datos, formalizado al ingreso, se incluyó: edad, sexo, procedencia (rural o urbana), antecedentes personales y familiares de patología autoinmune asociada, síntomas previos al inicio de la enfermedad y su duración así como parámetros bioquímicos y marcadores de autoinmunidad.

Resultados: Se diagnosticaron en total 57 nuevos casos (año 1999: 8; año 2000:7; año 2001:13; año 2002: 15; año 2003: 14). La distribución por grupos de edad es: a) 0-4 años: 18 casos (31,6%); b) 5-9 años: 13 casos (22,8%); c) 10-14 años: 26 casos (45,6%). La tasa de incidencia estimada es de 21,4/100.000 habitantes/año. La distribución por sexo es de 34 niños (59,6%) y

Comunicaciones pósters 20/4/04 16:26 Página 124

TABLA 1.

Epidemiología		**Grupos de edad %**			**Incidencias**
N	29 niños < 15 a.	0-4 años		7 niños (24,13%)	16,52/10^5
Niñas	9 (31%)	5-9 años		12 niños (41,37%)	34,23/10^5
Niños	20 (69%)	10-14 años		10 niños (34,48%)	22,76/10^5
Edad m.	7,31 años	**Incidencia global:** 24,50/105 **IC** (16,41-35,28)			
M. rural	12 (41,37%)	**Parámetros bioquímicos**		**Estación al debut**	
M. urbano	17 (58,62%)	Glucemia	408 mg/dl	Primavera	24%
		HbA1C	10,99%	Verano	21%
Clínica al debut %		Fructosamina	592 µmol/L	Otoño	24%
Poliuria	93,10	Colesterol	168 mg/dl	Invierno	31%
Polidipsia	79,31	Triglicéridos	102 mg/dl	**pH medios**	
Polifagia	62,06	pH	7,29	0-4 años	7,21 (20,68%)
Dism. Peso	62,06			5-9 años	7,31
Cansancio	34,48			10-14 años	7,33
Enuresis	20,68	**Insulina iv debut** 20,68%			
Nicturia	34,48	**Insulina sc debut** 79,31%		**Insulina alta** = 100% análogos	

24 niñas (40,4%). En cuanto a la variación estacional: Invierno: 36,8%; Primavera: 17,6%; Verano: 22,8%; Otoño: 22,8%. La media de edad de inicio es de 7,6 años. La incidencia estimada por zonas: urbana (36,8%) y rural (63,2%). El tiempo medio de diagnóstico fue de 18,1 días (2-60 días). Los síntomas previos al inicio fueron polidipsia (94,7%), poliuria (94,7%), pérdida de peso (82,4%), enuresis (52,6%), anorexia (49,1%), polifagia (36,8%) y vómitos (22,8%). La glucemia media al ingreso fue de 453,6 mg/dL (214-814), la HbA1c media fue: 11% (7,8-16), la glucosuria la presentaron el 98% y la cetonuria un 93%. En 15 casos la presentación fue en forma de cetoacidosis (26,3%).
Conclusiones: Se aprecia un progresivo aumento en el número de nuevos casos de DM1 en todos los grupos de edad a lo largo de estos 5 años. La mayor incidencia de DM1 se observa entre los 10 y 14 años. Un 26% de los casos presentan Cetoacidosis a su ingreso. Los síntomas más frecuentes fueron polidipsia, poliuria y pérdida de peso.

36
INCIDENCIA EN DIABETES MELLITUS TIPO 1 EN NIÑOS MENORES DE 15 AÑOS EN LA PROVINCIA DE SALAMANCA. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS AL DEBUT (2001-2003)

F. Manzano Recio, M. Martín Alonso, J. Prieto Veiga, J. Cedeño Montaño y E. Álvarez Aparicio

Servicio de Endocrinología Pediátrica. Hospital Universitario de Salamanca.

Introducción: La incidencia de Diabetes Mellitus (DM) tipo1 varia de unas áreas geográficas a otras, y no siempre se confirma el gradiente Norte-Sur descrito en diversos estudios. Tampoco se confirma en todas las zonas, el aumento rápido y significativo de la incidencia descrito en el grupo de niños de menor edad. Los estudios epidemiológicos pretenden conocer mejor la influencia que tienen los factores ambientales sobre el individuo predispuesto genéticamente para padecer la enfermedad.

Objetivos: *1.* Determinar siguiendo la metodología internacional recomendada, la incidencia de DM tipo1 en pacientes < 15 años en la Provincia de Salamanca, durante los años 2001, 2002 y 2003. *2.* Determinar la incidencia por grupos de edad. *3.* Determinar aspectos clínicos y bioquímicos en el momento del diagnóstico.
Pacientes y metodología: El censo del año 2001 aporta para Salamanca una población de 341.035 habitantes de los que 41.286 son niños < 15 años (12%). Es un estudio prospectivo que incluye a todos los niños < 15 años residentes en la provincia de Salamanca y diagnosticados de DM tipo1 entre Enero de 2001 y Diciembre de 2003. Se ha utilizado el método de captura-recaptura y empleado dos fuentes independientes: Archivos existentes en los hospitales públicos (Fuente 1ª), y registros de las diferentes Asociaciones de Diabéticos (Fuente 2ª). Las tasas de incidencia se expresan con el intervalo de confianza del 95%, calculado mediante la distribución de Poisson.
Resultados: Tabla 1.
Conclusiones: *1.* Tomando como referencia un estudio previo en nuestro medio, de 12 años de duración, la incidencia en diabetes tipo1 en Salamanca, ofrece un incremento progresivo (14,89-24,50/10^5). *2.* En el grupo de 5-9 años, dicho incremento es más estable y homogéneo. *3.* El debut en forma de cetoacidosis ha disminuido de 33,3% a 20,68%, y sólo se presenta en el grupo de niños más pequeños.

37
INCIDENCIA DE DIABETES MELLITUS 1 MENORES DE 5 AÑOS. CATALUÑA 89-02

M.V. Borrás Pérez[1], E. Sánchez[2], N. de Lara[3] y C. Castell[3]

[1]Servicio de Pediatría del Hospital de Granollers, [2]Agencia de Evaluación de Tecnología e Investigación Médica, y [3]Dirección General de Salud Pública. Barcelona.

Introducción: La incidencia de Diabetes Mellitus tipo1 (DM1) se ha incrementado en las últimas décadas principalmente a

Comunicaciones pósters 20/4/04 16:26 Página 125

TABLA 1.

Tasas de incidencia global				Período en grupo de edad			
Período	**Niños**	**Niñas**	**Total**	**Período**	**5-9 años**	**10-14 años**	**0-14 años**
1989-1993	5,02 (3,53-6,92)	4,07 (2,70-5,89)	4,56 (3,50-5,82)	1989-1993	13,02 (11,36-14,86)	19,08 (17,32-20,97)	13,32 (12,36-14,33)
1994-1997	8,20 (6,00-10,95)	8,30 (6,03-11,14)	8,25 (6,63-10,14)	1994-1997	13,43 (11,39-15,72)	17,66 (15,54-20,00)	13,51 (12,35-14,76)
1998-2002	6,14 (4,51-8,16)	6,85 (5,06-9,06)	6,48 (5,25-7,91)	1998-2002	14,56 (12,62-16,61)	18,85 (16,69-21,21)	13,25 (12,19-14,38)
1989-2002	6,30 (5,26-7,48)	6,26 (5,19-7,48)	6,28 (5,33-7,11)	1989-2002	13,64 (12,55-14,80)	18,62 (17,46-19,84)	13,35 (12,74-13,98)

expensas de los niños menores de 5 años. Los estudios de incidencia de DM1 son una de las líneas prioritarias de investigación en diabetes a nivel mundial.
Objetivos: Describir y evaluar la evolución de la incidencia de DM1 en niños menores de 5 años en Cataluña durante el período 1989-2002. Comparar la incidencia en menores de 5 años con otros grupos de edad 5-9, 9-14 y global de 0-14 años. Evaluar la evolución de la incidencia en tres períodos.
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 es del 98%. Se calculan incidencias globales (1989-2002) y para los períodos (1989-1993; 1994-1997 y 1998-2000), utilizando como denominadores la media de la población de menores de 5 años de cada período. Para el cálculo del intervalo de confianza al 95% (IC 95%) se ha utilizado la distribución de Poisson.
Resultados: Durante los años 1989-2002 se han registrado 251 nuevos casos de DM1 en menores de 5 años: 130 niños y 121 niñas. En las tablas adjuntas se reflejan las tasas de incidencia de DM1 (IC 95%) por 100.000 habitantes y año, por período y sexo en los menores de 5 años y las tasas de incidencia global y por período en los otros grupos de edad (tabla 1).
Conclusiones: En menores de 5 años se observa un aumento significativo de incidencia de DM1 en el segundo período comparado con el primero, siendo la incidencia global por sexo similar, aunque destaca un incremento significativo de incidencia en las niñas en el segundo período respecto al anterior. La incidencia global de DM1 en menores de 15 años se mantiene estable, observándose una tendencia ascendente en el grupo de menores de 5 años.

38
DM 1: DEBUT EN MENORES DE 5 AÑOS EN NUESTRO CENTRO

J. Mesa Fumero, C. Villafruela Álvarez, J. Fernández Sarabia, R. López Almaraz, C. León Quintana, B. Martínez Pineda, R. Cabrera Rodríguez, A. Montesdeoca Melián, R. Perera Soler, J. Feo González y J.P. González Díaz

Servicio de Pediatría. Endocrinología Pediátrica. Hospital Universitario de Canarias. La Laguna. Tenerife.

Objetivos: Analizar las características al debut de DM 1 en pacientes menores de 5 años durante el período comprendido entre 1999-2004 en nuestro hospital.
Material y métodos: Revisamos, de forma retrospectiva, los pacientes que debutaron durante este período de tiempo. Analizando: edad, sexo, procedencia, antecedentes familiares, media de duración de los síntomas previos, estación, forma de presentación (hiperglucemia y/o cetoacidosis),si precisó ingreso en UCI-p, tiempo de desaparición de cuerpos cetónicos. Anticuerpos frente a DM (AAI, IA2, GAD), frente a celiaquía (ATG), antitiroideos (TSI, APO), HbA1c y cuantificación del péptido C. Insulina: dosis al ingreso, alta y diluciones. Tiempo de hospitalización.
Resultados: De los 59 pacientes ingresados, 16 (27,2%) tenían menos de 5 años, con una edad media de 02,11 años (00,11-04,10 años). Predominio de varones (67%), con antecedentes familiares de primer grado en el 50% de los casos, siendo la estación de verano (50%) la de mayor incidencia y el tiempo medio de sintomatología previa de 17 días (01-60 días). El 37,5% ingresaron en CAD, precisando el 83,3% de ellos ingreso en UCI-P.
1. Índices analíticos:

Glucemia inicial:	467 mg/dL (130-990 mg/dL)
HbA1c:	9,05% (5,10-12,7%)

2. Autoanticuerpos:

	Positividad	
AAI	55,5%	(5/9)
IA2	36,3%	(4/11)
GAD	66,6%	(4/6)
Transglutamidasa	0%	(16/16)
Antitiroideos	0%	(16/16)

3. Insulina:

	Ingreso	Alta	Diluída
Dosis total	0,79 UI/kg/día (2,16-0,4 UI/kg/día)	0,39 UI/kg/día (0,6-0,2 UI/kg/día)	41,2%

4. Estancia media hospitalaria: 10,5 días (8-14 días).
Conclusiones: *1.* En este grupo poblacional hay un predominio de varones y su debut fue más frecuente en época estival. *2.* El alto índice de CAD al debut, implica un menor reconocimiento de la sintomatología previa en este grupo de edad. *3.* Ninguno de estos pacientes asoció otra enfermedad autoinmune concomitante. *4.* Entre los anticuerpos estudiados, el GAD fue quien manifestó mayor positividad. *5.* Las necesidades de insulina al alta con respecto al ingreso se ven reducidas en un 50% y de ellos el 41,2% precisan de dilución insulínica.

Comunicaciones pósters 20/4/04 16:26 Página 126

39
TRASTORNOS DE LA CONDUCTA ALIMENTARIA EN DM1

N. García, S. Gussinyer, M. Gussinyer, R. Rosa, J. Bel, P. Ventura, T. Josep y A. Carrascosa

Servicio de Endocrinología Pediátrica. Hospital Materno Infantil Valle de Hebrón. Hospital Germans Trías i Pujol. Facultad de Psicología Universidad Autónoma de Barcelona.

Objetivo: Determinar la prevalencia de trastornos de la conducta alimentaria (TCA) en adolescentes con y sin diabetes mellitus tipo 1 (DM1).
Sujetos: Adolescentes de ambos sexos de 12 a 16 años, 98 con DM1 (60 varones y 38 mujeres) y 575 sin diabetes (321 varones y 254 mujeres).
Métodos: Eating Attitudes Test-40 y Eating Disorders Examination. Peso, talla, índice de masa corporal, hemoglobina glicosilada (HbA1c), manipulación de insulina como método de control de peso.
Resultados: No se encontraron casos de anorexia nerviosa o bulimia nerviosa en ninguna de las cuatro poblaciones. Sin embargo La prevalencia de TCA no especificados (TCANE) fue mayor en adolescentes diabéticos: varones (1,7% frente a 0,9%, razón odds (RO) 1,7; CI95%: 0,2 a 17,6); mujeres (5,3% frente a 1,6%, RO 3,2; CI95%: 0,6 a 17,2). En varones diabéticos los TCA-subclínicos fueron más frecuentes que en los no diabéticos (10% frente a 4,4%, RO 2,4; CI95% 0,9 a 6,6); aunque sin diferencia estadísticamente significativa. Los valores de HbA1c fueron mayores en adolescentes diabéticos con TCANE y TCA-subclínicos (9,7% (1,5); 5,6 (2,8)DE; n = 13) que en aquellos sin trastorno (8,4% (1,5); 5,1 (2,7)DE; n = 85), p = 0,049. Nueve pacientes (9,1%) manipulaban dosis de insulina para controlar el peso.
Conclusiones: La prevalencia de TCANE en adolescentes diabéticos de ambos sexos fue mayor que en los adolescentes no diabéticos. La prevalencia de TCA-subclínicos fue mayor en varones diabéticos que los no diabéticos.

40
EVALUACIÓN DE UN CICLO DE CHARLAS DE INFORMACIÓN MÉDICA A PADRES DE NIÑOS CON DIABETES TIPO 1

M.R. Jiménez Liria, P. Aguilera, E. López-Ruzafa, M. Rodríguez-Martínez y E. García García

Unidad de Endocrinología Pediátrica. Complejo Hospitalario de Torrecárdenas. Almería.

Objetivos: Evaluar la asistencia, las repercusiones en el control de la enfermedad y la opinión de los usuarios tras un ciclo de charlas de información médica a padres de niños con diabetes tipo 1.
Pacientes y métodos: A los padres de los niños con diabetes tipo 1 seguidos en nuestra consulta se les invitó a un ciclo de 8 charlas sobre manejo de esta enfermedad. Se consideró "buena asistencia" si al menos uno de los progenitores había asistido a más de cuatro charlas. Al final del ciclo los padres contestaron un cuestionario de satisfacción. En el año siguiente se valoraron los niveles de hemoglobina glicosilada y la tasa de ingresos hospitalarios por complicaciones agudas (hipoglucemia grave y cetosis) que se compararon con los previos al ciclo. Las variables se expresan como media (desviación típica). Test de Wilconson y chi-cuadrado.
Resultados: Se invitaron al ciclo de charlas a los padres de 114 niños (54 mujeres) diagnosticados de diabetes tipo 1 antes de los 14 años de edad. 16 niños eran menores de 6 años, 56 tenían entre 6 y 12 y 42 eran mayores de 12 años. El tiempo de evolución de la diabetes era de 5,0 (3,1) años. 31 familias vivían a más de 50 km del hospital. Cumplieron una buena asistencia 54 familias (47,4%), siendo ésta mejor en el grupo de los preescolares (11/16; p = 0,03).

Grupo buenos asistentes (n = 54)	Antes del ciclo	Año tras el ciclo	Significación
Hemoglobina glicosilada %	7,44 (0,6)	7,35 (0,9)	NO
Hipoglucemia grave/ paciente/año	0,07 (0,18)	0,00 (0,00)	p = 0,003
Cetosis/paciente/año	0,11 (0,36)	0,02 (0,14)	NO
Total hospitalizaciones por complicación aguda/ paciente/año	0,18 (0,39)	0,02 (0,14)	p = 0,008

Sólo 19 familias entregaron el cuestionario de satisfacción y todas ellas valoraron positivamente los diversos aspectos de forma y contenido de las charlas.
Conclusiones: La asistencia puede considerarse buena, siendo los padres más motivados los de niños preescolares. Tras el ciclo de charlas el control metabólico de los diabéticos no cambió significativamente pero sí disminuyó la tasa de ingreso hospitalario por complicaciones agudas, sobre todo por hipoglucemia grave. Los padres se manifestaron satisfechos con esta actividad.

41
EDUCACION DIABETOLOGICA DEL PROFESORADO: UNA NECESIDAD

F.J. Herrero Espinet, E. Pons Almecellas y T. Ventura Fajeda

Corporació de Salut del Maresme i La Selva. Calella. Barcelona.

Objetivos: Poner en marcha un plan de formación para los profesores de las escuelas de nuestra área de influencia que tengan a su cargo la educación de niños diabéticos controlados en nuestro centro con los siguientes objetivos: *1*. Adquirir conocimientos básicos de la enfermedad. *2*. Explicar las bases del manejo dietético y su repercusión en la vida escolar. *3*. Reconocer los signos y síntomas de las alteraciones de la glucemia (en particular la hipoglucemia) y como actuar en cada caso. *4*. Conocer las potenciales repercusiones de la diabetes en el proceso educativo. *5*. Entender las implicaciones psicológicas del proceso. *6*. Poner las bases para evitar la discriminación del diabético en la escuela.
Material y métodos: Equipo diabetológico formado por 1 pediatra endocrinólogo y 1 enfermera educadora, soporte audiovisual, material didáctico diverso y salas adecuadas para impartir las sesiones.
Se contacta por correo con los directores de las escuelas a las que asisten nuestros pacientes diabéticos invitándoles a asistir al curso.
El curso consiste en 1 sesión de 4 horas en horario de mañana, que incluye una exposición teórica y un taller práctico.
Al inicio se realiza una evaluación de los conocimientos generales sobre diabetes mediante 2 cuestionarios (1,2). Al fina-

Comunicaciones pósters 20/4/04 16:26 Página 127

lizar se evalúan los conocimientos adquiridos con una segunda encuesta que se compara con la inicial.
Se hace entrega de un dossier para la escuela con fichas que dan información destinada a facilitar el manejo de las situaciones especiales del diabético en ésta (salidas, ejercicio, fiestas...).
Al final se realiza una encuesta de satisfacción a los asistentes.
Resultados: Se contacta con 16 centros escolares y realizamos dos sesiones (marzo 2002 y noviembre 2003). Asisten un total de 23 profesionales (4 maestros, 7 tutores, 4 coordinadores, 2 jefes de estudios, 2 profesores de actividades extraescolares, 2 profesores de educación física, 1 de educación especial, 1 psicopedagoga). La encuesta inicial manifiesta los escasos conocimientos sobre la diabetes que tiene el profesorado, sobre todo en los aspectos referentes a la dieta y los relacionados con las descompensaciones del diabético y su manejo en al ámbito escolar.
La encuesta final destaca el elevado grado de satisfacción y, en el apartado de sugerencias, la demanda de sesiones de este tipo para patologías como el asma o epilepsia.
Conclusiones: Sería interesante incluir dentro de los programas de formación del profesorado contenidos dirigidos a mejorar sus conocimientos en diabetes (y muy probablemente en otras patologías de elevada prevalencia e implicación escolar) y, mientras esto no se solucione, ofrecer alternativas como la presentada. Creemos que estas intervenciones deberían realizarse desde un ámbito próximo a los interesados pues de lo contrario van abocadas al fracaso.
1. Bradbury et al. An assessment of the diabetes knowledge of schoolteachers. Arch Dis Chil. 1983;53:692-6. *2.* Diabetes knowledge test. Diabetes and Hormone Center of the Pacific. Honolulu.

42
EVALUACIÓN DE UN PROGRAMA DE TRANSFERENCIA DE PACIENTES CON DIABETES MELLITUS TIPO 1 DESDE UN CENTRO PEDIÁTRICO DEL ÁREA DE BARCELONA A UNO DE ADULTOS

F. Rodríguez Hierro, C. Anguita, A. Gómez, C. González, M.L. Torres, S. Artigas y A. Ferrer

Sección de Endocrinología Pediátrica y División de Enfermería. Hospital Sant Joan de Déu. Barcelona.

Objetivo: Evaluar un programa de transferencia de pacientes adolescentes diabéticos tipo 1 desde un centro pediátrico a uno de adultos, las condiciones en las que se efectúa el traspaso y determinar la repercusión que este hecho tiene sobre los pacientes.
Método y resultados: Encuesta anónima efectuada a 34 pacientes (17 hombres y 17 mujeres) del área de influencia de Barcelona dados de alta de la sección de endocrinología pediátrica del Hospital Sant Joan de Déu entre los años 2000-2002. Iban a ser transferidos a un Hospital de Barcelona no Pediátrico (Hospital Clínic Provincial) con el que previamente se había confeccionado un programa de traspaso integral. Edad media de 17 ± 1 años. Tiempo de evolución de la diabetes de 7,3 ± 1,5 años. La mayoría de estos pacientes (75 %) nunca había requerido hospitalización por descompensaciones. Ninguno de ellos se perdió en el acto de transferencia. Todos los pacientes se entrevistaron antes por el equipo de educación diabetológica de nuestro centro –donde se les facilitó: información sobre el centro receptor y el nuevo equipo médico, los informes de alta y los días y horas de visita en el centro de adultos–, y fueron seguidos posteriormente. El 71 % de los pacientes prefería que la información del traslado se realizase de forma grupal. La valoración del equipo de Endocrinología que les había atendido hasta ese momento y de la formación recibida fue muy buena. Su mayor preocupación era el cambio de equipo médico-educadora. La edad que consideraron más oportuna para realizar el traspaso fue de 17 años (95 %). Todos los pacientes consideraron satisfactoria la forma en que se realizó la transferencia.
Conclusiones: La transferencia de los pacientes diabéticos adolescentes debería realizarse de forma integrada entre los centros pediátricos y de adultos. Los pacientes no deberían percibirla como una brusca interrupción en su régimen de vida y tratamiento. Consideramos satisfactorio nuestro programa de transferencia, aunque se ha de seguir trabajando en esta línea con el objeto de minimizar el impacto que este hecho tiene en sus vidas ya que este período es ya de por sí de difícil control.

GÓNADAS

43
MUTACIONES EN EL EXÓN 1 DEL GEN DEL RECEPTOR DE ANDRÓGENOS (AR) EN PACIENTES CON SÍNDROME DE RESISTENCIA COMPLETA Y PARCIAL A LOS ANDRÓGENOS: VARIABILIDAD MUTACIONAL Y FENOTÍPICA

M. Fernández[1], C. Esteban[1], P. Andaluz[1], M. Albisu[1], M. Gussinyé[1], C. Piró[1], N. Torán[1], A. Blanco[2], M.L. Granada[2], I. Hernández-de-la-Calle[1], A. Carrascosa[1] y L. Audí[1]

[1]Unidad Investigación Endocrinología Pediátrica. Hospital Vall d'Hebron. Barcelona. [2]Hospital Germans Trias-Pujol. Badalona (2).

La diferenciación genital masculina durante la vida fetal precisa el metabolismo de testosterona (T) a dihidrotestosterona (DHT) mediante el enzima 5alfa-reductasa tipo 2 (SRD5A2), la unión de T y de DHT al receptor de andrógenos (AR) y la interacción de AR con los elementos de respuesta de los genes regulados por andrógenos. Las mutaciones en los genes SRD5A2 y AR provocan un síndrome de pseudohermafroditismo masculino (PHM) con genitales externos femeninos (formas completas de resistencia a andrógenos, CAIS, por mutaciones en AR) o ambiguos (formas parciales de resistencia a andrógenos, PAIS, por mutaciones en AR o déficit de 5alfa-reductasa por mutaciones en SRD5A2).
En una serie de 50 pacientes con PHM se han detectado mutaciones en AR en 26 de ellos (19 CAIS y 7 PAIS) que presentan un total de 27 mutaciones distintas, 17 de las cuales no han sido descritas en la literatura y una sola se repite en 2 pacientes no relacionados. El exón 1 es el que presenta menor frecuencia de mutaciones en todas las series publicadas, a pesar de ser el de mayor tamaño y dan lugar a un síndrome completo (CAIS) en casi todos los casos. En nuestra serie, 7 pacientes (27 %) presentan una mutación en el exón 1, repartiéndose las demás mutaciones de forma uniforme por los 7 exones restantes y 2 de ellas en intrones. El síndrome es completo en 6 de los 7 pacientes (CAIS), consistiendo las mutaciones en 2 codones de parada (Q76X y Q84X), 3 microdeleciones de 1, 2 o 10 pb (81del10pb-168X, 218delC-T223X y

Comunicaciones pósters 20/4/04 16:26 Página 128

345delCT-T498X) y un cambio puntual (C453S) que se combina en esta paciente con otro cambio puntual en el exón 2 (Y571C). El único paciente que presenta un síndrome parcial (PAIS) con sexo masculino asignado presenta un mutación puntual única (P378R). De interés es la observación de que 2 de los 7 pacientes presentan genitales internos femeninos (vagina, útero y trompas) con testes intra-abdominales fuera del conducto inguinal (Q84X y P378R). Aunque se referencia la presencia de restos müllerianos en un escaso porcentaje de pacientes con resistencia a los andrógenos, se desconoce la relación que esto pueda tener con el mecanismo de acción de los andrógenos, aunque se ha descrito que durante la pubertad, la T regula negativamente la síntesis de MIF por el testículo. Ambos pacientes presentan en común la consanguinidad de los padres (primos hermanos).

Aunque de más difícil análisis (por tamaño y por la presencia de 2 regiones polimórficas), el exón 1 del gen AR debe ser estudiado en los pacientes con síndrome de CAIS o de PAIS, pues son frecuentes las mutaciones en él. Entre ellos predominan los CAIS pero algunos pueden ser PAIS. Es importante referenciar la presencia de restos müllerianos, quedando por dilucidar las bases fisiopatológicas de su persistencia en algunos casos.

Seleccionado para premio póster.

44
RESISTENCIA PARCIAL A LOS ANDRÓGENOS POR MUTACIÓN EN EL GEN PARA EL RECEPTOR DE ANDÓGENOS EN EXON 8 (S888S): A PROPÓSITO DE DOS CASOS

J. Sánchez del Pozo[1], M. Fernández Cancio[2], L. Audí Parera[2], M.E. Gallego Gómez[1] y G. Lledó Valera[1]

[1]Unidad de Endocrinología Pediátrica. Departamento de Pediatría. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid.
[2]Unidad Investigación Endocrinología Pediátrica. Hospital Vall d'Hebron. Barcelona.

La resistencia parcial a los andrógenos es una causa frecuente de genitales ambiguos; presentamos dos pacientes con fórmula cromosómica 46 XY y genitales externos femeninos con ciertos grados de virilización, portadoras de la misma mutación en el exón 8 del gen del receptor de andrógenos, (cambio de Citosina por Timina).

Caso 1: S.S.B. niña que consulta a los cuatro meses por presentar clitoromegalia. No presentaba pubarquia, ni telarquia, ni axilarquia. Crecimiento y desarrollo psicomotor normal. Embarazo: inseminación artificial tras estimulación ovárica. Metrorragia en primer trimestre que cede tras reposo. No signos de virilización materna. Parto eutócico, cefálico, a término. Peso RN: 2.960 g. Longitud: 48 cm. PC: 33,5 cm. Período neonatal: normal.

Antecedentes familiares: Padre: 37 años y madre 36 años sanos, no consanguíneos. Un hermano sano. Un aborto tras embarazo ectópico.

Exploración: Peso: 6.400 g (M); longitud: 64 cm (+ 2 DS) Genitales externos femeninos con clítoris o microfalo de 1,5 cm de longitud y 1cm de diámetro, con introito vaginal normal, sin fusión de labios. No se palpan gónadas. No malformaciones somáticas.

Análisis complementarios: Hemograma y bioquímica sanguínea general normal. Estudio hormonal: FSH: 1,6 mU/ml; LH: 4,1 mU/ml. Estradiol: 11 pg/ml. Testosterona: 158 ng/dl.

Cariotipo: 46 XY (WCP + , SRY +). Eco Abdominal: No se identifican útero, ni anejos resto normal.

RMN pélvica: estructuras ovoideas de tamaño y característica testicular, a nivel de anillo inguinal interno. Se observa la presencia de estructura fálica de pequeño tamaño. Morfología uretral femenina. No se objetivan útero, trompas, ovarios, vagina muy hipoplásica.

Se realizó gonadectomía por laparoscopia a los 5 y medio meses. El estudio histopatológico corresponde a parénquima testicular con discreto edema de corion sin lesiones histológicas relevantes. El seguimiento ha transcurrido sin incidencias, pendiente de realizar clitoroplastia.

Caso 2: M. M. Paciente que consulta a los ocho meses y medio por presentar sinequia de labios mayores; sin incidencias en período neonatal; crecimiento y desarrollo psicomotor normal. Embarazo: Hiperglucemia tratada con dieta, no medicación androgénica, ni signos de virilización materna. *Antecedentes familiares:* padres de origen ucraniano, jóvenes, sanos, no consanguíneos.

Madre: dos abortos: uno de 5 meses, varón; y otro de 2 y medio meses. Única hija. Sin antecedentes de malformaciones genitales.

Exploración: microfalo de 2 cm, asociado a hipoplasia labios mayores y sinequia cutánea en zona posterior de labios mayores, introito vulvar pequeño (Prader III). Se palpan gónadas en labios mayores con aspecto de testículo. No otros estigmas malformativos.

Análisis complementarios: Hemograma. Bioquímica general: normal. Estudio hormonal: Test de HCG (1000 U.I. × 3 dosis): basal: FSH: 1,6 mU/ml; LH: 1,2 mU/ml. Testosterona: 117 ng/dl; DHEAS: 11 μg/dl; Δ-4-Andostendiona: 0,2 ng/ml. Tras estímulo: Testosterona: 544 ng/dl.

Cariotipo: 46 XY, fra (17) (p12). Ecografía abdómino-pélvica: No se identifica útero, ni anejos, ni porción superior de vagina. Se realizó gonadectomía por laparoscopia a los 15 meses. Pendiente de corrección de genitales externos.

Estudio molecular: Se realizó estudio molecular del gen del receptor de andrógenos, en ambos casos, presentando una mutación en el exón 8, cambio de Citosina por Timina, que no predice en la proteína ningún cambio de aminoácido en la posición 888 (Serina), pero que puede originar una alteración en la transcripción del RNA mensajero. Se realizó biopsia de piel genital en el caso n.º 2 para proseguir el estudio bioquímico y molecular.

El interés de estos casos es relacionar esta alteración molecular con una resistencia parcial a los andrógenos.

45
PSEUDOHERMAFRODITISMOS MASCULINOS: REVISIÓN

I. González Casado, M.A. Molina Rodríguez, A. Alcalde de Alvaré, E. Martín Campagne, L. Deiros Bronte, R. Gracia Bouthelier y L. Audí

Unidad de Endocrinología Pediátrica. Hospital infantil La Paz. Madrid.

Se han estudiado 17 pacientes vistos en nuestro Servicio de Endocrinología infantil, que han consultado en los últimos 8 años por pseudohermafrodistismo masculino. *Edad de consulta:* 9 casos en período neonatal (uno de ellos diagnosticado en período prenatal), 5 casos en la infancia y 3 en edad peripuberal.

Comunicaciones pósters 20/4/04 16:26 Página 129

El *motivo* de consulta ha sido: 12 pacientes (70,5%) por genitales ambiguos, 3 pacientes por hernia inguinal y 2 por amenorrea. A la exploración los genitales externos eran: femeninos en 4 casos, Prader II en 4 casos, Prader III en 7 casos y asociados a otras malformaciones anorrectales 2 casos.
Exploraciones complementarias: se ha realizado en todos los casos cariotipo, resultando en todos 46 XY, y además en un caso se encontró una delección terminal del brazo corto del cromosoma 9 (implicado gen MDRT1-2). Ecografía abdómino-pélvica: en todos los casos no se han visualizado restos müllerianos. Los estudios hormonales no fueron significativos. Según los casos se ha realizado: genitografía, laparoscopia-cistoscopia, biopsia gonadal (esta última en 12 pacientes). En cuanto a los genitales internos: en 1 caso se observó dos cintillas fibrosas, en 1 caso una cintilla y un testículo, 2 casos con 2 testículos disgenéticos, uno de ellos con neoplasia intratubular, y en el resto de pacientes dos testículos aparentemente normales,
Se ha solicitado estudio genético de receptor de andrógenos en 14 pacientes, encontrando mutación en 4 (dos hermanas y 2 primas), resultando normales en 8 y pendiente de resultados en 2. Se ha realizado estudio genético de 5 α-reductasa en 8 casos, resultando todos normales. Pendiente estudio de 17 esteroide-reductasa en un paciente.
Los diagnósticos establecidos han sido: *1.* Síndrome de resistencia androgénica confirmado genéticamente en 4 casos (23,5%), y en otros 4 sospecha sin confirmación genética (pendiente en 1 de ellos de estudio de 17-esteroide-reductasa). *2.* Pseudohermafroditismo masculino malformativo en 5 casos (29,4%). *3.* Un caso con síndrome de Denys-Drash. *4.* Un caso con disgenesia gonadal pura.dos casos con disgenesia testicular.
Asignación de sexo: se ha asignado sexo masculino a 5 pacientes (los malformativos), y al resto sexo femenino. Se han extirpado gónadas a 9 pacientes. En la actualidad están con terapia hormonal estrogénica 5 pacientes.

46
SÍNDROME DE INSENSIBILIDAD COMPLETA A ANDRÓGENOS DIAGNOSTICADO EN EL PERÍODO NEONATAL

M.C. Torres Torres, M.J. González García, M. Herranz Llorente, M. Fernández Cancio, L. Audí Parera y F.J. Arroyo Díez

Sección de Endocrinología Pediátrica. Hospital San Pedro de Alcántara. Cáceres.
Unidad Investigación Endocrinología Pediátrica. Hospital Vall d'Hebron. Barcelona.

El síndrome de Resistencia a los Andrógenos es la causa más frecuente de Pseudohermafroditismo masculino (PHM), (50-70% de todas las causas de PHM). Se produce por una falta de respuesta a los andrógenos, testosterona o DHT debido a anomalías en el gen que codifica el receptor para los andrógenos, localizado en el cromosoma Xq11-12. Existe una gran heterogeneidad clínica y bioquímica en esta enfermedad. Presentamos un caso de Insensibilidad completa a Andrógenos diagnosticado en el período neonatal.
Caso clínico: Recién nacida, primera hija de padres no consanguíneos, con genitales externos femeninos normales. Previamente, la madre de 38 años, había solicitado durante el embarazo la realización de amniocentesis, obteniéndose como resultado cariotipo 46,XY. Ante esta discordancia entre sexo cromosómico y de genitales externos, se inicia estudio de intersexo.
Pruebas complementarias: a) Estudio hormonal: Test de hCG: Testosterona basal: < 0,08 ng/ml; 72 h postestímulo: 1,91 ng/ml; Dihidrotestosterona basal: 0,09 ng/ml, 72 horas postestímulo: 0,27 ng/ml. Test de LHRH: FSH basal: 3,04 mUI/ml; 30′: 12,01 mUI/ml; 60′: 14,54 mUI/ml; 90′: 13,62 mUI/ml; 120′: 12,94 mUI/ml. LH basal: < 0,07 mUI/ml; 30′: 6,83 mUI/ml; 60′: 4,99 mUI/ml; 90′: 3,22 mUI/ml; 120′: 2,20 mUI/ml. *b)* Ecografía Pélvica: A nivel de canal inguinal derecho existe una estructura de 1,2 cm de diámetro que podría tratarse de un testículo. En el lado izquierdo, otra imagen similar. *c)* Genitografía: Imagen en fondo de saco ciego correspondiente a tercio externo de vagina. *d)* Estudio genético (en fibroblastos de piel genital): Mutación puntual (cambio de C por T en el codon 774 del exón 6) que predice en la proteína el cambio del aminoácido arginina por cisteína (R774C).
A la edad de 4 años se realiza gonadectomía. Informe anatomopatológico: Testes inmaduros constituidos por túbulos seminíferos que en su mayor parte están revestidos por células de Sertoli y tan sólo se observan algunas células germinales. Entre ellos, escaso estroma fibroso laxo y en áreas fibroso colagenizado.
Comentarios: El diagnóstico prepuberal es poco frecuente. En este caso se diagnosticó en el período neonatal gracias a la realización de cariotipo prenatal.
Las gónadas deben ser extirpadas por el riesgo de malignización después de la pubertad.

47
GENITALES AMBIGUOS Y MASA ABDOMINAL. A PROPÓSITO DE UN CASO DE PSEUDOHERMAFRODITISMO MASCULINO

A. Belén Camina Gutiérrez, F. Hermoso López, P. Bahillo Curieses, L. Serrano Vázquez, J. Tovar y L. Castaño

Servicio de Pediatría. Hospital Clínico Universitario de Valladolid.

Introducción: Las alteraciones de la diferenciación sexual siguen constituyendo un reto para el profesional médico por su escasa incidencia, su dificultad diagnóstica y los problemas planteados para la asignación correcta del sexo civil. Así mismo es importante el seguimiento evolutivo ante la posibilidad de asociarse con complicaciones nefrourológicas.
Caso clínico: Recién nacido con somatometría normal, sin antecedentes familiares de interés, con tubérculo genital de 1,5cm,rafe medio fusionado, pliegues genitales rugosos de aspecto escrotal, hipospadias, meato proximal y gónadas no palpables en bolsas ni región inguinal (genitales ambiguos grado III-IV de Prader). Analítica sanguínea y urinaria normal. Valores de 17OHP de 19,8,16,7 y 1,22 ng/ml en la primera semana de vida (VN 0,8-4,2), LH basal a los 11 días de vida de 17,84 mUI/ml (VN 4,85-10,02), cortisol, desoxicortisol, ACTH, aldosterona, progesterona, FSH, testosterona, DHT, androstendiona, estradiol y SHBG normales. Cariotipo 46XY. Radiografía de torax, ecografía renal y cerebral sin hallazgos.
Uretrocistografía: seno urogenital común, que desemboca por delante en uretra y en utrículo prostático por detrás, sin evidenciarse cuello uterino. RMN: engrosamiento del diámetro

Comunicaciones pósters 20/4/04 16:26 Página 130

uretral (próstata hipoplásica) y cavidad posterior (posible quiste del utrículo). Laparoscopia: pelvis masculina: se localizan dos conductos deferentes que llevan a dos testículos intraabdominales de pequeño tamaño sin evidencia alguna de estructuras müllerianas. Se realiza test corto de estimulación con Beta-HCG:aumento de la cifra de T. total de 1,11 a 3,25 ng/ml, T. Libre de 2 a 2,8 pg/ml y cociente T/DHT de 2,84 a 6,22. Tras prueba de estímulo con testosterona con crecimiento del falo hasta 3cm la sospecha diagnóstica es de PSHM por déficit de 5alfa-reductasa. El estudio del gen 5RDA2 (5p15) negativo y el hallazgo a los 10 meses de edad de masa abdominal compatible con tumor de Wilms orienta el diagnóstico hacia síndromes que asocian anomalías genitourinarias y renales (Denysh-Drash,Frasier) por lo que se está realizando estudio del gen WT1 (11p13).

Discusión: Dada la infrecuencia de esta patología nos parece interesante comunicar este caso y la problemática planteada en el diagnóstico diferencial (tabla 1).

La proteína WT1 es un factor de transcripción que participa en la diferenciación celular renal y gonadal, y como factor supresor de tumores; dicha proteína consta de dos regiones, una región reguladora (codificada por exones 1 al 6) y una región de unión al DNA (exones 7 al 10). En el síndrome de Denysh. Drash el 80-90 % de las mutaciones descritas asientan en los exones 8 y 9 del gen con delecciones puntuales de aminoácidos que son cruciales para mantener la estabilidad de esta región proteica de unión al DNA.

Sin embargo el síndrome de Frasier se debe a mutaciones específicas a nivel del intrón 9 lo que altera la proporción de isoformas KTS positivas y negativas de la proteína alterándose también la función proteica (figura 1).

TABLA 1.

Sd. Denysh-Drash	Sd. Frasier
Genitales ambiguos	Genitales ambiguos
Esclerosis mesangial difusa	Glomeruloesclerosis segmentaria y focal
Presentación: 0-3 años	Presentación: 10-20 años
Gonadoblastoma	Gonadoblastoma
Alto riesgo de T. de Wilms	No riesgo de T. de Wilms

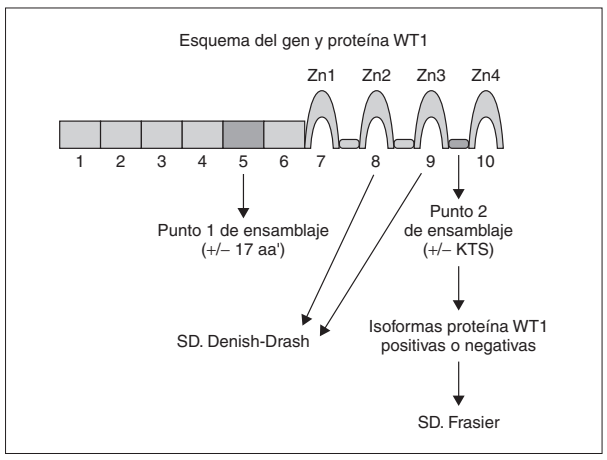


Figura 1.

48
BARDET-BIELD SÍNDROME TIPO I: BBS1. EVOLUCIÓN A LARGO PLAZO

J.A. Nieto Cuartero, L. Flores, C. Martínez Cantarero y S. Vila Dupla

Servicios de Endocrinología, Cirugía, Psiquiatría, Laboratorio (RIA). Hospital Niño Jesús. Madrid.

Introducción: El nombre incorrecto de LMBB (Sindrome de Laurence Moon Bardet-Bield) hoy se denomina Bardet-Bield Sindrome, tipo IBBS1 cuando no está ligado al cromosoma 16 y presenta el cuadro clínico de retraso mental corioretinitis pigmentaria, polidactilia, obesidad e hipogenitalismo. Se ha demostrado una frecuencia de 1/13.500 en la población árabe de Kuwait y una menor incidencia en Europa y EE.UU. Presentamos un varón de 25 años de edad seguido desde el año de vida ya que es excepcional en la literatura médica el estudio de estos pacientes, a tan largo plazo, así como reseñar la presencia de una neurohipófisis ectópica y ausencia de adenohipófisis en la resonanacia cerebral.

Material y métodos: Presentamos un varón de 25 años afecto de polidactilia, colioretinitis pigmentaria, retraso mental severo, retraso de talla severo, hipogonadismo, hipotonía y sin obesidad en la actualidad.

AF: Talla padre 1,68 y 82 kg, talla madre 1,55 y 61 kg.
Una hermana de 27 años 1,75 m.

AP: Embarazo 9 meses, parto normal, PRN 4,2 kg, TRN 49 cm. Hipotonía, obesidad, hipogenitalismo, con testes en OICI que no bajan a bolsas muy hipoplásicos, micropene, polidactilia de 6 dedos en los pies. Corioretinitis pigmentaria, retraso psicomotor, no anomalías cardiacas ni renales.

El estudio endrocrinológico mostró un hipogonadismo hipogonadotrópico con normalidad del ACTH, Cortisol, T4 total y TSH. El TAC craneal mostró dilatación de los ventrículos cerebrales con atrofia cerebral difusa. A los 25 años tiene un talla de 1,43 m –5,5 SDS con una edad talla de 11 años un retraso de talla de 32 cm y un peso de 39,4 kg leve sobre peso de 4,4 kg, hipogenitalismo severo, con pene de 5 cm, testes de 1 ml en orificio interno de conducto inguinal que no pasan la ingle. La resonancia cerebral nos muestra una neurohipófisis ectópica y ausensia practicamente total de adenohipófisis con malformación del hipotálamo inferior y colpocefalia.

Conclusiones: *1.* Queremos resaltar en nuestro caso las anomalías de la adeno y neurohipófisis en este síndrome de Bardet-Bield BBSI. *2.* La prologanda supervivencia, así como su evolución a largo plazo que aporta nuestro caso a la literatura médica mundial en este síndrome de Bardel-Bield BBSI.

49
SÍNDROME DE KALLMANN LIGADO AL CROMOSOMA X: HETEROGENEIDAD INTRA E INTERFAMILIAR

E. Colino Alcol, L. Loidi, M. Miranda, M. Alonso, M. López-Capapé y R. Barrio

Unidad de Endocrinología y Diabetes Pediátrica. Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid.

Introducción: El síndrome de Kallmann (SK) incluye la asociación de hipogonadismo hipogonadotropo y anosmia/hiposmia, con herencia autosómica dominante, recesiva o ligada al cromosoma X, aunque también se han referido casos espo-

Comunicaciones pósters 20/4/04 16:26 Página 131

rádicos. La forma de SK ligado al X es causada por mutaciones en el gen KAL1 (Xp22.3) que codifica la proteína anosmina que interviene en la migración de las neuronas GnRH y nervios olfatorios hasta el hipotálamo. Se han encontrado mutaciones en prácticamente todos los exones del gen KAL1. Recientemente, se ha demostrado que la forma ligada al X es poco frecuente y que existe una gran variabilidad fenotípica en portadores de la misma mutación.

Caso clínico: Describimos una familia con SK con afectación en tres generaciones. En la última generación los tres hermanos afectos presentaban mutación en el exón 5 y tenían historia de hipogonadismo hipogonadotropo, criptorquidia bilateral, micropene y alteración de la olfacción (dos anosmia y uno hiposmia). Dos de ellos con agenesia renal unilateral, en uno de los casos asociado a megauréter segmentario. En la RMN se observó ausencia bilateral del bulbo olfatorio con hipoplasia hipofisaria en dos de los pacientes e hipoplasia del bulbo olfatorio con hipófisis normal en el otro. Entre los antedecentes familiares encontramos: tío abuelo materno con ausencia de desarrollo puberal, criptorquidia y sincinesia; tío materno con falta de desarrollo puberal, criptorquidia, anosmia, agenesia renal unilateral y sincinesia. La madre con alteración de la olfacción e irregularidades menstruales.

Metodología del análisis genético: Se extrajo el ADN a partir de leucocitos de sangre periférica utilizando técnica estándar. Se amplificó por PCR cada uno de los 14 exones del gen KAL1 así como de las regiones intrónicas flanqueantes. Se purificó los productos de amplificación con posterior secuenciación por el método del didesoxi.

Resultados: Los tres hermanos afectos presentaban la mutación R191X. Dicha mutación consiste en una transición de C a T en el nucleótido 721 del exón 5 del gen KAL1 que resulta en la sustitución del condón 191, que codifica para arginina, por un codón de terminación. La madre es portadora en heterocigosis de la misma mutación.

Discusión: La mutación R191X ha sido detectada previamente sólo en dos casos esporádicos de SK. Estos pacientes presentaban hipogonadismo hipogonadotropo con criptorquidia unilateral sin micropene y sin evidencia de agenesia renal ni sincinesia.

Conclusión: Demostramos la variabilidad fenotípica en nuestra familia así como con los dos casos previamente referidos afectos de la misma mutación pero con presentación esporádica. Todo ello sugiere la posibilidad de que otros genes o factores epigenéticos intervengan en la expresividad del SK ligado al X.

50
TRATAMIENTO QUIRÚRGICO EN LAS GINECOMASTIAS PUBERALES

E. Caro Cruz[1], F. Jiménez Armenteros[2], B. Dueñas[2] y A. Caro Jaén[1]

[1]Servicio de Pediatría. Complejo Hospitalario de Jaén.
[2]Servicio de Cirugía. Complejo Hospitalario de Jaén.

La ginecomastia es una patología frecuente en nuestro medio. Las causas que la producen son diversas, causando en la pubertad un gran complejo en el adolescente masculino, impidiendo en la mayoría de los casos realización social completa y satisfactoria. Con bastante frecuencia, las medidas dietéticas (favorables en la lipomastia) o el tratamiento médico no son eficaces. Por lo que presentamos nuestra experiencia en colaboración con el Servicio de Cirugía entra los años 2001 y el actual, con el estudio psicológico, clasificación de la patología mamaria, la descripción detallada de la técnica quirúrgica y los resultados obtenidos en 28 chicos. Todos tenían indicación quirúrgica después de dos años de evolución. Sus edades oscilaron entre los 14 y 17 años catalogados según la clasificación de Ginecomastias *Grado IIb y III*.

La técnica quirúrgica empleada fue descrita por *Sadd and Key*, con reducción del complejo areola-pezón y la exéresis de la piel redundante, lo que proporciona un resultado estético muy aceptable. El índice de satisfacción de los niños fue muy alto, tras ser a los 6 meses postcirugía.

51
ASPECTOS ANTROPOMÉTRICOS EN NIÑAS CON PRECOCIDAD SEXUAL

C. Hernández Zurbano, R. Páez González, R. Torres Peral, M.D. García García, S. González de la Gándara, E. Álvarez Aparicio y J. Prieto Veiga

Servicio de Pediatría. Unidad de Endocrinología Pediátrica. Hospital Universitario de Salamanca.

Objetivos: Conocer el crecimiento y el desarrollo de las niñas en las distintas formas de precocidad sexual (PS).

Pacientes y métodos: Se estudian 56 niñas que consultaron por PS: Telarquias prematuras (TP)-7; pubertades precoces o adelantadas (PPA)-20; menarquias prematuras (MP)-5; pubarquias prematuras (PuP)-24. Se valora talla, peso, talla diana (TD), cociente edad ósea/edad cronológica (EO/EC), pronósticos de talla adulta (PTA).

Resultados: *1.* TP: edad media de inicio del botón mamario 7,2 años, Valores medios antropométricos: Talla + 0,69 SDS (–0,6 + 1,16); Peso + 0,22 SDS (0 + 0,5); EO/EC 1,07 (0,9-1,12); PTA 158,9 cm (152-165); edad media menarquia de la madre 11,9 años. *2.* PPA: edad media de inicio de signos clínicos 8,24 (7,3-9 años). Antropometría: Talla + 1,62 SDS (–0,78 + 3,31); Peso + 1,18 (–0,3 + 3); EO/EC 1,18 (1-1,13); TD 158,7; PTA 162,4; menarquia de las madres 11,83 años (10-13 años). *3.* MP: edad media de comienzo de los síntomas 7,86 años (5,5-9,5 años), edad media menarquia 9,48 años (8,7-10 años). Antropometría: Talla + 3,08 SDS (+ 2,8 + 3,31); Peso + 2,54 SDS (+ 1,9 + 3); EO/EC 1,21 (1,16-1,3); TD 160,7 cm (155,1-164,5); PTA 168,9 cm (164,4-172,1); edad de la menarquia de la madre 11,5 años (10,5-13 años). *4.* PuP: edad media de inicio 6,9 años (5-8 años), diagnósticos: Hiperplasia suprarrenal funcional-9 casos, hiperplasia suprarrenal congenita no clásica 2, teratoma ovárico 1, otras pubarquias 12. Antropometría: Talla + 1,27 SDS (–0,77 + 2,58); Peso + 1,2 SDS (+ 0,2 + 2,7); EO/EC 1,1 (1-1,21); TD 161,4 cm; PTA 162,3 cm (156,1-171,9). Menarquia de la madre 12,58 años (10-14 años), madres con menarquia antes de los 11 años 4.

Conclusiones: En el momento del diagnóstico las tallas más elevadas en SDS eran las de MP y posteriormente y por este orden: PPA, PuP y TP; estos datos se correspondían con el mayor o menos avance de la edad ósea. En todos los casos los PTA mejoran las TD. La distribución de los pesos es similar a la de la talla.

Comunicaciones pósters 20/4/04 16:26 Página 132

52
LA ECOGRAFÍA PÉLVICA EN EL DIAGNÓSTICO DE LAS PRECOCIDADES SEXUALES

C. Hernández Zurbano, R. Páez González, R. González García, M.A. Arias Consuegra, L. San Feliciano Martín, J. Cedeño Montaño y J. Prieto Veiga

Servicio de Pediatría. Unidad de Endocrinología Pediátrica. Hospital Universitario de Salamanca.

Objetivos: Estudiar los volúmenes y la ecoestructura ovárica como prueba complementaria para el diagnóstico y el control evolutivo de las distintas precocidades sexuales (PS).
Pacientes y métodos: Se incluyen 56 niñas diagnosticadas de PS: Telarquias prematuras (TP)-7; pubertades precoces o adelantadas (PPA)-20; menarquias prematuras (MP)-5; pubarquias prematuras (PuP)-24.
La valoración en cada caso incluyó: historia clínica, estudio analítico y hormonal y ecografías pélvicas y suprarrenal.
Resultados: *1.* TP: El volumen medio de los ovarios fue de 0,7 y 0,8 ml (dcho e izdo, respectivamente); en un caso se apreció un quiste ovárico y en otro líquido en fondo de saco de Douglas. *2.* PPA: Volumen de ovario derecho e izquierdo 3,5 ml, aspecto microfolicular, relación cuerpo/cuello uterino superior a 1 en todos los casos. *3.* MP: Volumen ovario derecho 6,04 ml, izquierdo 6,15 ml, endometrio proliferado en 2 casos. *4.* PuP: Ovario dcho inferior a 1 ml en 10 casos, superior en 14; ovario izquierdo inferior a 1 ml en 7 casos, superior en 17; 2 casos patrón poliquístico, 1 caso teratoma de 2,5 cm de diámetro.
Conclusiones: La ecografía pélvica realizada por personal experto contribuye de una manera importante al diagnóstico etiológico de las precocidades sexuales. Los volúmenes ováricos más grandes se encuentran en las MP con pubertad completa; este dato permite el diagnóstico diferencial con otras causas de sangrado vaginal. En las TP los ovarios son de volumen prepuberal; a veces se aprecia algún quiste ovárico. Las PPA presentan ovarios de volumen intermedio entre los de las TP y las MP y en la PuP los ovarios pueden ser prepuberales o, si se encuentran algo más grandes, deberán ser vigilados por la posibilidad de que evolucionen a un hiperandrogenismo ovárico.

53
ASPECTOS HORMONALES TERAPÉUTICOS Y EVOLUTIVOS DE LAS PRECOCIDADES SEXUALES

P. Prieto Matos, R. Páez González, C. Hernández Zurbano, A. Hernández Fabián, J. Cedeño Montaño, E. Álvarez Aparicio y J. Prieto Veiga

Servicio de Pediatría. Unidad de Endocrinología Pediátrica. Hospital Universitario de Salamanca.

Objetivos: Estudiar las modificaciones hormonales que se producen en las distintas formas de precocidades sexuales (PS) y que, junto a otros exámenes complementarios, permiten el diagnóstico etiológico.
Pacientes y métodos: Se incluyen 56 niñas diagnosticadas de PS: Telarquias prematuras (TP)-7; pubertades precoces o adelantadas (PPA)-20; menarquias prematuras (MP)-5; pubarquias prematuras (PuP)-24.
La valoración en cada caso incluyó: historia clínico, técnicas de imagen, estudio bioquímico y hormonal y test de estimulacion.
Resultados: *1.* TP: edad de inicio 7,1 años, volúmenes medios ováricos 0,7 ml, un caso líquido en fondo de saco de Douglas, un caso quiste ovárico. Test de LHRH valores medios: basal 0,15 mlU/ml, pico máximo 3,27 mlU/ml. FSH 2,9 y 12,1 mU/ml. Estradiol inferior a 10 pg/ml en todos los casos, excepto uno (57 pg/ml) (esta niña fue diagnosticada de quiste ovárico funcional y evolucionó a la regresión del desarrollo mamario). En 2 niñas se produjo la regresión del desarrollo mamario; el resto evolucionó a pubertad algo adelantada (edad media de inicio 9,1 años) (diagnóstico por ecografía y test LHRH). No se realizó tratamiento en ningún caso. *2.* PPA: Edad media de inicio 8,24 años, volúmenes ováricos 3,5 ml. Test de LHRH-valores medios: LH basal 1,4 mU/ml, respuesta máxima 9,22 mU/ml. FSH 5,8 y 9,9 mU/ml, estradiol 4 casos valores elevados de 10 pg/ml. El 50% de las niñas fueron frenadas con Triptorelina. *3.* MP: Edad media de inicio: 7,86 años, ecografías volúmenes ováricos medios 6 ml. Test LHRH valores medios: LH 4,8 y 16,4 mU/ml, FSH 6,2 y 10,3 mU/ml. Una de las niñas, la que presentó la menarquia más precozmente, fue frenada con triptorelina. *4.* PuP: Diagnósticos: hiperandrogenismo suprarrenal funcional (HSF) 9, hiperplasia suprarrenal congénita no clásica (HSCNC) 2, teratoma ovárico 1, pubarquia prematura sin alteración hormonal 12. Valores basales de 17 hidroxiprogesterona superiores a 2 ng/ml 14, test de Synacthen-respuesta superior a a 4 ng/ml 14, androstendiona elevada para su edad 10, DHEA-s 8, aumento de cortisol y 11-DOC 5, test de frenación con DXM normales en todos los casos realizados, valores de glucemia/insulina inferiores a 3. Cinco niñas evolucionaron a PPA o PP, 2 casos fueron tratados con Triptorelina; una de estas niñas fue también tratada con HCS a 5 mg/m^2 por evolución rápida de su edad ósea consiguiendo frenarse la maduración. Una niña con teratoma fue intervenida. Las 2 niñas con HSC se trataron con hidrocortisona.
Conclusiones: El test LH-RH es de gran interés para el diagnóstico. En las TP la respuesta de LH es escasa, no así la FSH. En PPA hay mayor respuesta de LH con valores pico similares de LH y FSH. La mayor respuesta de LH se produce en las MP. En la PuP la respuesta de la 17-hidroxiprogesterona al test de Synacthen permite el diagnóstico de HSCNC, HSF o pubarquias sin alteraciones hormonales; estos resultados, junto a los datos de la ecografía pélvica, contribuyen a predecir la evolución.

54
PUBERTAD PRECOZ PERIFÉRICA DE ORIGEN TUMORAL

A. Ferrer, L. Ibáñez, S. Artigas, A. Jaramillo, O. Cruz y F. Rodríguez-Hierro

Unidades de Endocrinología y Oncología Pediátrica. Hospital Sant Joan de Déu. Barcelona.

Introducción: La pubertad precoz (PP) se define como la aparición de los caracteres sexuales secundarios antes de los 8 años en las niñas y de los 9 en los niños. Una minoría de los casos de PP se debe a una producción autónoma de gonadotrofinas o de hormonas sexuales y, por tanto independiente de la activación del eje hipotálamo-hipófiso-gonadal (pubertad de origen periférico). Presentamos 2 casos de pu-

Comunicaciones pósters 20/4/04 16:26 Página 133

bertad precoz periférica secundarios a procesos tumorales: un disgerminoma cerebral (caso 1) y un teratoma maduro mediastínico (caso 2)

Caso n.º 1: Niño de 4 años de edad. Acude por aumento de tamaño del pene de 3 meses de evolución, pubarquia, erecciones frecuentes y cambio del tono de voz. Examen físico: Talla y peso en percentil 75 y 90, respectivamente. Acné en cara, vello oscuro en área del bigote. Tanner II (G2 P2-3 A1); volumen testicular bilateral 4cc. Testosterona basal 829 ng/dl (vn < 25 ng/dl), β-hCG 35 U/L (vn < 0,8 U/L). Se solicitaron pruebas de imagen objetivándose una tumoración de 2 cm de diámetro en lámina cuadrigémina. Con el diagnóstico de pubertad precoz periférica secundaria a disgerminoma cerebral se inició quimioterapia que controló la línea celular secretora, mejorando el cuadro clínico de hiperandrogenismo. Posteriormente se realizó resección quirúrgica de la lesión residual, que histológicamente correspondió a un teratoma maduro.

Caso n.º 2: Niño de 8 años y 4 meses. Acude por aumento de tamaño del pene y brote de crecimiento de 8 meses de evolución. *Antecedentes personales:* moderado retraso psicomotor y del habla no filiados. Examen físico: peso en percentil 75 y talla en percentil 97. Estadío III-IV de Tanner. (G3-4 P3 A2) Volumen testicular bilateral 4cc-5cc. Estudio genetico: 48XXYY (variante del Síndrome de Klinefelter); marcadores tumorales positivos (β-hCG: 6,8 U/L vn < 0,8 U/L). La RMN de tórax evidenció una masa de 2 × 2 cm en mediastino anterior. Con el diagnóstico de pubertad precoz periférica secundaria a tumor mediastínico se practico exéresis de tumoración dependiente del lóbulo izquierdo del timo. Diagnóstico anatomopatológico: Teratoma maduro.

Discusión: Los tumores secretores de gonadotropina coriónica humana (β-hCG) son raros y producen pubertad precoz de origen periférico prácticamente sólo en los varones, por estimular la secreción de testosterona en las células de Leydig del testículo. Estos tumores incluyen los de localización en el *SNC* (siendo el más frecuente el *disgerminoma* –caso 1–) o en otras situaciones (hepatoblastona, *teratoma* –caso 2–, seminoma). La sintomatología derivada es superponible a la hiperplasia primaria de células de Leydig. Las manifestaciones secundarias a la producción de testosterona (PP periférica) se controlan actuando sobre el proceso primario. Estos 2 casos de pubertad precoz periférica de origen tumoral presentan gran interés clínico por su escasa incidencia, su forma de presentación y su diverso pronóstico.

55
HIPERPLASIA UNILATERAL DE CÉLULAS DE LEYDIG, UNA RARA CAUSA DE PUBERTAD PRECOZ

A. Jaramillo, S. Artigas, A. Ferrer, L. Ibáñez y F. Rodríguez-Hierro
Unidad de Endocrinología Pediátrica. Hospital Sant Joan de Déu. Barcelona.

Introducción: La pubertad precoz se define como la la aparición de los caracteres sexuales secundarios antes de los 8 años en las niñas y de los 9 en los niños. La producción de testosterona en los casos de hiperplasia de células de Leydig cursa con signos de desarrollo sexual precoz, y en algunos casos, ginecomastia. La presencia de una asimetría marcada del volumen testicular obliga a descartar la existencia de neoformaciones a este nivel.

Observación clínica: Niño de 9 años y 2 meses de edad. Acude por aumento de tamaño del testículo izquierdo, crecimiento del pene y pubarquia de 6 meses de evolución.

Examen físico: peso en percentil 75-90. Talla en percentil 97. Estadío III de Tanner (G3P3A1). Volumen testicular izquierdo: 40cc, derecho: 6cc. Ginecomastia bilateral. La ecografía testicular mostraba un aumento de tamaño difuso del teste izquierdo sin neoformaciones. Se determinaron los niveles de testosterona basal que mostraron valores muy elevados (444 ng/dl, vn < 25 ng/dl). El test de estimulación con agonistas de GnRH mostró un patrón puberal (LH a las 3 h: 32,4 U/L, testosterona a las 24 h: 665 ng/dl). Los marcadores tumorales (β-hCG y α-Feto proteína) fueron negativos. Biopsia testicular: hiperplasia de células de Leydig. Se inició tratamiento con acetato de ciproterona, con escasa mejoría, por lo que se decidió administrar agonistas de GnRH, con regresión de los caracteres sexuales secundarios y disminución del volumen testicular.

Discusión: La hiperplasia primaria de células de Leydig es una entidad clínica poco frecuente en Pediatría. Cursa con sintomatología de pubertad precoz, inicialmente periférica. Sin embargo, la producción de testosterona de forma autónoma por el testículo puede conducir a una activación del eje hipotálamo-hipófiso-gonadal con la aparición de una pubertad precoz de origen central (como en el caso que se presenta). Lo excepcional del caso es la asimetría del proceso y el gran volumen testicular, que obligó a descartar la coexistencia de una tumoración.

56
PUBERTAD PRECOZ SECUNDARIA A TUMOR DE CÉLULAS DE LA GRANULOSA

M.C. Sánchez, V. Tenorio, I. Rovira* y M.V. Marcos
Servicio de Pediatría. Hospital de Terrassa. *Cap Terrassa Nord.

Los tumores de las células de la granulosa (TCG) son una causa infrecuente de pubertad precoz en la infancia. Sólo el 5 % de ellos se diagnostican en edades prepuberales y en la mayoría de los casos por presentar pubertad precoz isosexual. Debido a la baja incidencia de estas neoplasias en la infancia presentamos una niña con pubertad precoz secundaria a TCG.

Caso clínico: Niña de 16 meses de edad remitida para estudio por telarquia de un mes de evolución. A la exploración física destacaba somatometría en P90, telarquia con areolas mamarias hiperpigmentadas y discreta hipertrofia de labios mayores. A la inspección el abdomen estaba distendido y se podía palpar una masa en hemiabdomen inferior derecho. En los estudios analíticos destacaban unos niveles bajos de LH y FSH (0,1 mUI/mL), con cifras muy elevadas de 17 βestradiol, 935 pg/mL, inhibina B, 362 pg/mL (VN < 15) e inhibina A, 59 pg/mL (VN < 5). Los valores de βHCG y αFP fueron normales. La ecografía pélvica mostró un útero de morfología puberal y una tumoración de origen ovárico. Ante la sospecha de tumor ovárico funcionante se realizó intervención quirúrgica con anexectomía y salpingoforectomía ipsilateral. El

Comunicaciones pósters 20/4/04 16:26 Página 134

estudio anatomopatológico de la tumoración fue diagnóstico de TCG. Durante los días previos a la intervención la paciente presentó sangrado vaginal con resolución del mismo tras cirugía, involución de telarquia y normalización de las cifras de estradiol e inhibina. Durante los meses de seguimiento no se ha detectado recurrencia de la tumoración.

Comentarios: Aunque los TCG son muy raros en niñas prepuberales, constituyen el grupo más importante de los tumores funcionantes de ovario. La aparición de signos puberales a estas edades permite su diagnóstico precoz y tratamiento adecuado, lo que mejora los índices de curación. Destacamos el valor de las determinaciones hormonales en el diagnóstico inicial y de posibles recurrencias.

57
VALORACIÓN DE LA ADRENARQUIA EN LA POBLACIÓN ESCOLAR ALICANTINA

A. Zubiaur Cantalapiedra, L. Ruiz, M. Zapico, F.J. Sánchez, A. Pico, J. Flores, R. Alfayate y J. Sánchez

Servicio de Pediatría. 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.

La maduración sexual acontece durante la pubertad bajo la influencia de las hormonas esteroideas de origen suprarrenales 0 adrenarquia), (fundamentalmente a expensas de sulfato de dehidroepiandrosterona [DHEAS]), fenómeno conocido como la adrenarquia y gonadales o gonarquia.

Objetivos: *1*. Obtener valores de referencia de la DHEA-S, Androstendiona, cortisol, en la población sana escolar alicantina de 6-11 años de edad. *2*. Relación del Indice de Masa Corporal (IMC) e IGF-I (Insulin like Growth Factor I) con los estadios de pubarquia de Tanner en la población sana escolar alicantina de 6-11 años de edad.

Método: Se examinaron en una muestra representativa elegida de forma aleatoria de 468 niños/as, de los que participaron 394 (204 niños y 190 niñas) escolarizados de 6 a 11 años de toda la provincia de Alicante, las siguientes variables: edad, sexo, estadio de Tanner, Talla, Peso, IMC; así como las concentraciones séricas de: IGF-I, Cortisol, Androstendiona, DHEAS, testosterona (en niños), Estradiol (en niñas) mediante Radioinmunoanálisis.

Análisis estadístico realizado: los resultados obtenidos se expresan como Media ± desviación estándar (SD), el test de la t de Student para comparación las medias, la pueba de Anova de un factor para la comparación entre las medias de varias variables, los coeficientes de correlación de Pearson y de Spearman y la prueba H de Kruskal-Wallis.

Resultados: Tablas 1 a 4.

Hemos encontrado diferencias significativas entre la concentraciones séricas de: DHEA-DS, Androstendiona, Testosterona (niños) y Estradiol (niñas) para cada estadio de pubárquia de Tanner en los dos sexos, como queda reflejado en las tablas adjuntas, excepto para los niveles séricos de cortisol. Asimismo existe una correlación positiva y estadísticamente significativa entre el estadio de pubarquia y el IMC.

TABLA 1.

Estadio puberal	IMC					
	Sexo masculino			Sexo femenino		
	n	Mediana	Desv. típica	n	Mediana	Desv. típica
P1	175	17,97*	3,34	142	17,92*	3,03
P2	26	21,17*	3,60	32	20,71*	4,54
P3-P5	3	19,82*	4,52	16	20,49*	3,38
Total	204			190		

*p < 0,05.

TABLA 2.

Estadio puberal	Cortisol µg/dl					
	Sexo masculino			Sexo femenino		
	n	Media	Desv. típica	n	Media	Desv. típica
P1	175	11,30	5,19	142	12,11	5,79
P2	26	10,56	4,20	32	10,47	6,02
P3-P5	3	12	2,27	16	10,12	6,54
Total	204			190		

TABLA 3.

Estadio puberal	DHEAS µg/dl					
	Sexo masculino			Sexo femenino		
	n	Media	Desv. típica	n	Media	Desv. típica
P1	175	0,53*	0,50	142	0,48*	0,43
P2	26	0,76*	0,59	32	0,84*	0,64
P3-P5	3	1,32*	1,18	16	0,77*	0,42
Total	204			190		

*p < 0,05.

TABLA 4.

Estadio puberal	Testosterona ng/ml			Estradiol		
	Sexo masculino			Sexo femenino		
	n	Media	Desv. típica	n	Media	Desv. típica
P1	175	0,18*	0,51	142	6,12*	10,30
P2	26	1,02*	4,07	32	23,37*	16,9
P3-P5	3	0,37*	0,14	16	22,68*	23,6
Total	204			190		

*p < 0,05.

Conclusiones: No disponíamos hasta este momento de valores de referencia hormonales de la función corticosuprarrenal para la población infantil alicantina. Cortes-Blanco (1999) et al publicaron valores de referencia para la población de niños zaragozanos, con el que hemos encontrado similitudes en nuestros resultados. En conclusión, se han encontrado diferencias significativas de concentración de todos los parámetros hormonales para cada estadio de pubarquia en ambos sexos, excepto para el cortisol. Asimismo existe correlación positiva entre el IMC y el estadio de pubárquia en ambos sexos.

Comunicaciones pósters 20/4/04 16:26 Página 135

58
SÍNDROME DE TURNER (ST) 1970-2001. ESTUDIO GENÉTICO

M.P. Sanjuán Casamayor[1], M. Bassecourt[2], M.T. Calvo[2], M. Tamparillas[2], M.J. Alcaine[2], E. Mayayo[1], J.I. Labarta[1] y A. Ferrández Longás[1]

[1]Unidad de Endocrinología Pediátrica y [2]Genética Molecular. Hospital Infantil Miguel Servet. Zaragoza.

Se describe la fórmula cromosómica de 77 pacientes con ST detectados en el hospital durante el período 1970-2001. El diagnóstico se basó en la sospecha clínica en 67 casos y en el screening neonatal (masa de Barr) que se llevó a cabo durante el período 1980-1992 en 10 casos. Asimismo se resume la experiencia en la investigación de material Y por técnicas de biología molecular (FISH y/o PCR) que se introdujeron en el Hospital en el año 1994.

A. *Cariotipo* (1970-2001). Fórmula cromosómica (n:77):

Línea celular pura: 41 (53,2%)			
45X:	31 (40,2%)		
46Xi (Xq):	8 (10,4%)		
46XXp-:	1 (1,3%)		
46Xdel X (q13-qter):	1 (1,3%)		
Mosaico de dos líneas celulares: 33 (42,8%)			
45X/46XX:	17 (22,1%)	45X/45X + mar:	1 (1,3%)
45X/46Xi (Xq):	5 (6,5%)	45X/46Xmar + :	1 (1,3%)
45X/46Xr (X):	2 (2,6%)	45X/46Xt (X,3):	1 (1,3%)
45X/46XY:	2 (2,6%)	45X/46XX (q-):	1 (1,3%)
45X/47XXX:	2 (2,6%)	46Xi (Xq)/46XX:	1 (1,3%)
Mosaico con tres líneas celulares: 3 (3,4%)			
45X/46Xi Yq/46X min + :	1 (1,3%)		
45X/46Xi (Xq)/46XX:	1 (1,3%)		
45X/46Xi (Xq)/47XXX:	1 (1,3%)		

B. *Screening neonatal* (1980-1992): RN estudiadas. 34.406.
Nº de casos detectados: 10. Incidencia: 1/3.440 RN.
Fórmula cromosómica: 45X: 6 casos; 45X/46XX: 4 casos.
Falsos positivos en anomalías de la cromatina X: 29 casos (Incidencia: 1/1187 casos).

C. *Estudio de material Y:*
Cariotipo convencional (1970-2001): En 3 pacientes se detectó cromosoma Y: 3,8%.
Estudio molecular (1994-2001): Se estudiaron 23 pacientes (10 con FISH y 19 con PCR).
En 2 pacientes (8,6%) se detectó material Y con ambas técnicas, siendo positivo el estudio del gen SRY y en una de ellas además el TDF. Dado que en una paciente se había detectado material Y en el cariotipo convencional, la prevalencia de material Y oculto obtenida es del 4,5%. En una paciente con sospecha en el cariotipo de material Y, con FISH y PCR no se confirmó siendo la fórmula cromosómica definitiva 46X/46XX (q-).

Conclusiones: *1.* La monosomía 45X es la más frecuente. La presencia de mosaicismos se ha detectado en el 46%, y del cariotipo 46Xi (Xq) en el 10%. *2.* El estudio mediante screening neonatal de la masa de Barr, confirmado por cariotipo, ha detectado un caso de ST por cada 3.440 recién nacidas. *3.* La prevalencia de material Y en el ST ha resultado ser del 8,6%. La existencia de dicho material debe ser investigada y confirmada mediante técnicas moleculares.

59
SÍNDROME DE TURNER (ST) 1970-2001. DATOS CLÍNICOS

M.P. Sanjuán Casamayor[1], E. Mayayo[1], J.I. Labarta[1], M.T. Calvo[2], M. Bassecourt[2], M. Tamparillas[2] y A. Ferrández Longás[1]

[1]Unidad de Endocrinología Pediátrica y [2]Genética Molecular. Hospital Infantil Universitario Miguel Servet. Zaragoza.

Se describen las características clínicas de 77 pacientes con ST detectadas en el hospital, durante el período 1970-2001, a la edad media de 8,4 + 3,5 años (rango:0-29 años).

Patología neonatal: Un total de 28 pacientes (36,4%) presentaron patología neonatal que precisó ingreso hospitalario o consulta especializada. De ellos, se diagnosticaron 9 de ST (32%) a partir del estudio realizado, lo que representa un 11,6% de la muestra total. El motivo del ingreso fue: Fenotipo ST: 6; Bajo Peso/CIR: 5; Estancamiento ponderal: 3; Vómitos: 2 (2 E. hipertrófica de piloro); Ictericia: 2; P. renal: 2; Soplo cardiaco: 2; Nefromegalia: 1; Fisura palatina: 1; Lux. congénita cadera: 1; Diarrea: 1; Mastitis: 1.

Motivo de consulta: Talla Baja: 58 (75,3%); Fenotipo ST. 12 (15,6%); Patología asociada: 4 (5,2%); Dismorfia inespecífica: 2 (2,6%); Infantilismo sexual: 1 (1,3%).

Datos clínicos:

	n	%
Talla < -1,5DE*	76	98,7
Talla < -2,0 DE*	70	90,9
Paladar ojival	62	80,5
Cúbito valgo	61	79,2
Mamilas separadas	58	75,3
Hábito robusto	52	67,5
Tórax ancho	38	49,3
Pelo implantación baja	37	48,0
Efélides abundantes	34	44,2
Boca en carpa/labio superior fino	30	38,9
Facies típica	18	23,4
Pabellones auriculares alados	17	22,1
Segmento inferior corto	16	20,8
Pectus excavatum	15	19,5
Pterigium colli	14	18,2
Tórax en coraza	13	16,9
Manos gruesas/toscas	13	16,9
Pabellones auriculares implant. baja	12	15,6
Oblicuidad antimongoloide	11	14,3
Epicantus	9	11,7
Pezones hipoplásicos	9	11,7
Pies gruesos/toscos	9	11,7
Linfedema	9	11,7
Ptosis palpebral	9	11,7
Uñas cóncavas	7	9,1
Uñas hipoplásicas	5	6,8
Facies de esfinge	4	5,2
Acort. 4º metacarpianos	4	5,2
Frente prominente	3	3,9
Retromicrognatia	2	2,6
Dientes supernumerarios	2	2,6
Cuello corto	2	2,6
Pectus carinatum	1	1,3
Escapulas aladas	1	1,3
Surco simiesco	1	1,3

*Estándares Centro "Andrea Prader". Zaragoza.

Comunicaciones pósters 20/4/04 16:26 Página 136

Conclusiones: *1.* En el período neonatal ha existido clínica que ha permitido la sospecha diagnóstica en el 11,6% de las recién nacidas con ST. *2.* La talla baja ha sido el signo clínico más frecuente. Paladar ojival, cúbito valgo y mamilas separadas los presentan más del 75% de las pacientes con ST. El fenotipo típico de ST se ha apreciado en casi el 70% de las pacientes. La mitad de las niñas con ST presentó hábito robusto, tórax ancho e implantación baja del cabello.

60
SÍNDROME DE TURNER (ST) 1970-2001. PATOLOGÍA ASOCIADA

E. Mayayo[1], M.P. Sanjuán[1], J.I. Labarta[1], M. Bassecourt[2], M.T. Calvo[2], M. Tamparillas[2] y A. Ferrández Longás[1]

[1]Unidad de Endocrinología Pediátrica y [2]Genética Molecular. Hospital Infantil Universitario Miguel Servet. Zaragoza.

Se revisa retrospectivamente la patología asociada de 77 pacientes con ST detectadas en el período 1970-2001 en el hospital, desde su diagnóstico a la edad de 8,3 ± 3,5 años (rango: 0-29 años) hasta el último control clínico efectuado a la edad de 19 + 6,2 años (rango: 2,9-37 años). La patología asociada, en orden de frecuencia ha sido la siguiente:

Patología ORL: En 48 pacientes (62,3%): Otitis de repetición: 23; Hipoacusia mantenida: 12; Colesteatoma: 2.

P. Dermatológica: En 44 pacientes (57,1%): Nevus: 34 pacientes (44,1%); Alopecia: 4; Angioma: 3; Vitíligo: 2; Dermatitis atópica: 1.

P. Osteoarticular: En 43 pacientes (55,8%): Cifosis: 12; Escoliosis: 12; Pies valgos: 11; Hiperlordosis lumbar: 7; Esternón hundido: 7; Pies planos: 7; Lux. congénita cadera: 2; Tórax en quilla: 2; Sindactilia dedos pie: 2; Dolicocefalia: 1; Vértebra lumbar supernumeraria: 1; Raquisquisis: 1; E. de Scheuermann: 1; Pinzamiento L5: 1; Pies cavos: 1; E. de Server: 1; Granuloma cosinófilo: 1; Quiste óseo: 1; Neurofibroma: 1; Fibroma condromixoide: 1; Osteosarcoma: 1

P. Renal: En 14 de 42 pacientes (33%): Malrotación: 6; R. en herradura: 4; Doble sistema: 3; Reflujo: 3; Bifidez piélica: 3; Cicatrices renales: 2; Displasia renal: 2; Divertículo vesical: 1; Quiste renal: 1; Litiasis: 1; Insuficiencia renal: 1.

P. Tiroidea: En 18 de 62 pacientes (29%): Ac. antitiroideos (+): 27,6% (Edad: 18,7 ± 4,9 años). E. tiroidea autoinmune: 8 (12,9%) (Edad: 20 ± 6,2 años); Tiroiditis: 7; E. Graves: 1.

P. Cardiaca: En 8 de 50 pacientes (16%): Congénita: 5 (10%): CIV; CIA-OS; E. Pulmonar. Coart. aorta. CIA + E. Aórtica adquirida: 3 (6%): Hipertensión. Taquicardia. Dilatación aneurismática de aorta.

P. Oftalmológica: En 10 pacientes (12,9%): Alt. refracción: 5; Alt. convergencia: 3; Hipertensión ocular: 1; Queratits traumática: 1.

P. Digestiva: En 9 pacientes (11,6%): Litiasis biliar: 2; S. Gilbert: 2; Hepatitis: 2; Ulcus: 1; E. Crohn: 1; Papilomatosis anal: 1; Divertículo esofágico: 1; Gastritis: 1; Déficit α1 antitripsina: 1.

P. Psiquiátrica: En 9 pacientes (11,6%): Rasgos depresivos: 5; Depresión: 2; Anorexia nervosa: 1; Bulimia: 1.

Hipertricosis-Hirsutismo: En 9 pacientes (11,6%): En 1 paciente se detectó hiperplasia suprarrenal no clásica.

P. Neurológica: Epilepsia en 3 pacientes (3,8%).

P. Oncológica: En 3 pacientes (3,8%): Dermatofribrosarcoma: 1; Osteosarcoma: 1; E. de Hodgkin: 1.

Fallecimientos: 3 pacientes (3,8%). Edad: 18,9 ± 6,2 años: Cardiopatía: 1; Insuficiencia renal: 1; Osteosarcoma: 1.

Conclusiones: Entre la patología asociada a ST destaca la patología ótica (62,3%), dermatológica (57,1%), sobretodo nevus (44,1%) y la patología osteoarticular (55,8%), fundamentalmente de columna. La tercera parte de las pacientes han presentado patología renal, que ha consistido, sobretodo, en anomalías de rotación renal, riñón en herradura y alteraciones de vías urinarias. La patología tiroidea más prevalente ha sido la tiroiditis autoinmune atrófica (11,2%), teniendo hasta la fecha el 29% de las pacientes anticuerpos antitiroideos positivos. En el 16% de las pacientes se ha detectado patología cardiaca, correspondiendo más de la mitad a cardiopatías congénitas. La patología digestiva y psiquiátrica la han padecido el 11,6%, y la neurológica (epilepsia) y oncológica el 3,8%. La mortalidad durante el período 1970-2001 ha sido del 3,8%.

61
SÍNDROME DE TURNER EN LA PROVINCIA DE HUELVA

S. Bernal Cerrato

Unidad de Endocrinología Pediátrica. Hospital Juan Ramón Jiménez. Huelva.

Objetivos: Revisión y análisis de parámetros clínicos (cariotipo, edad gestacional, peso y longitud al nacer, edad al diagnóstico, enfermedades asociadas y desarollo puberal) y auxológicos (talla al inicio del tratamiento con hormona de crecimiento, edad ósea, velocidad de crecimiento y talla final) en el Síndrome de Turner.

Material y métodos: Estudio observacional retrospectivo de 14 pacientes diagnosticadas y controladas desde el año 1995 en la Unidad de Endocrinología Pediátrica.

Resultados: Se expresan en la tabla 1 (página siguiente).

Enfermedades asociadas:

1: Coartación de aorta, luxación congénita caderas, doble sistema excretor derecho, RPM, ORL, escoliosis grave dorsal y cervical y enfermedad de Scheuermanm (hernias).
2: Doble sistema excretor derecho, DM tipo 1 (debut 1 a), celiaquía (dg tardío).
3: Luxación congénita caderas.
6: Hipotiroidismo autoinmune.
8: Estrabismo, ORL.
9: ORL, HTA.
10: ORL, hernia inguinal bilateral, dermatitis atópica.
12: RPM, ORL, estrabismo.
11: RPM, estrabismo.
13: ORL, dermatitis atópica.

Inicio puberal:

1: Inducido (E.O: 12). Suspende el tratamiento.
2: Espontáneo, menarquia a los 14 años.
3: Espontáneo, menarquia a los 15 años.
4: Inducido (E.O: 11,5).
5: Espontáneo, menarquia a los 13,5 años.
6: Inducido (E.O: 11,5).

Conclusiones: Se comparan los datos obtenidos con los generales publicados para esta patología.

Comunicaciones pósters 20/4/04 16:26 Página 137

TABLA 1.

P	Edad	Cariotipo	E.G	P.N/L.N	T.D	Dg	Inicio GH (SD)	E.O	Talla actúal
1	17,5	45 XO	39	2.200/51	152,7	4 m	9,4 a: 105,5 (–2,3)	1	16 a: 132,5 (–1,2)
2	15,6	45XO/46Xr (p23q28)	37^{6}	2.360/41	154	9,6	9,9 a: 110,5 (–1,9)	0,8	15,6 a: 133,5 (–0,9)
3	17,9	46X,del (X)q13	40	3.210/49	160,5	13,7	13,9 a: 139,2 (+ 1)	0,8	17,9 a: 155,5 (+ 2,1)
4	16,5	45XO/46 Xi (Xq)	40	2.800/49	153	7	9,2 a: 114 (–0,85)	0,7	16,5 a: 143 (+ 0,5)
5	17,5	45 XO/46 XX	40	3.250/50	157,2	12	12,5 a: 134,5 (+ 1)	1	17 a: 149 (+ 1)
6	13,8	45 XO	42	2.940/45	155,5	4	5,9 a: 101,2	1	13,8 a: 141 (+ 1,3)
7	11	45 XO	40	3.500/52	161	10,2	11 a: 135 (+ 2,2)	1	
8	10,5	45 XO	40	2.900/49	165,5	6,8	7 a: 108,3 (+ 0,25)	0,75	10,5 a: 131,5 (+ 1,9)
9	9,3	45 XO/46Xi (X)q10	35	2.655/46	149,5	7,5	8 a: 114,6 (+ 0,8)	0,87	9,3 a: 124,2 (+ 1,8)
10	7	45 XO	38	2,950/47	163,5	r.n	7 a: 112,3 (+ 1,4)	1	
11	5,9	45 XO	39^{4}	3.100/46	159,8	r.n	5,6 a: 102 (+ 0,5)	0,8	5,9 a: 105,4 (+ 1)
12	6,1	45 XO/46X + mar	39^{3}	3.100/49	168,5	4 m	6,1 a: 109 (+ 1,8)	1	
13	7,5	45 XO	40	3.200/50	162	6	6,5 a: 111 (+ 1,8)	1	7,5 a: 119,5 (+ 2)
14	6,3	45 XO/47 XXY	38	2.300/43	160	6,3	6,3 a: 96 (–1,8)	1	

62
COLESTASIS Y SÍNDROME DE TURNER: POSIBLE ASOCIACIÓN

A. Bernal Ferrer, M. Oltra, L. Santos, O. Peñalver y A. Pereda
Servicio de Pediatría. Hospital Francesc de Borja. Gandía. Valencia.

Introducción: El Síndrome de Turner se asocia con alteraciones cardiovasculares y renales, así como a una mayor incidencia de enfermedades autoinmunes. Sin embargo, excepcionalmente se asocia a alteraciones hepáticas.

Caso clínico: Niña de 10 años que presenta cuadro de ictericia colestásica con coluria y acolia de 15 días de evolución. No antecedentes personales ni familiares de hepatopatía, ni ingesta de fármacos. Se realiza: Bioquímica sanguínea con aumento de bilirrubina directa (24,95 mg/dl), hipertransaminasemia (GOT: 71 mU/mL, GPT: 92 mU/mL), aumento de fosfatasa alcalina (1470 mU/mL), hipercolesterolemia (270 mg/dl), e hipertrigliceridemia (611 mg/dl); Bilirrubina en orina + + + ; Ecografía y TAC abdominal: hepatomegalia leve homogénea, riñones en herradura; Serología de virus hepatotropos, autoanticuerpos circulantes, cobre y ceruloplasmina, hemograma y haptoglobina, metabolismo férrico, alfa 1 antitripsina, hormonas tiroideas y test del sudor: normales. Se traslada a Hospital de Referencia donde se realiza biopsia hepática en la que se observa colestasis no obstructiva. Con el diagnóstico de hepatitis colestásica no filiada recibe tratamiento con fenobarbital y resincolestiramina y sigue controles en dicho centro.

A los 14 años es remitida por su pediatra a Consultas Externas de nuestro Hospital por talla baja, objetivándose enlentecimiento de la velocidad de crecimiento con talla en p < 3 (hasta los 10 años en p 25) y estacionamiento del desarrollo puberal que persiste en estadio 2 de Tanner desde el último año, sin que se haya producido la menarquia. Se solicita: Cariotipo: 45 XO; Edad ósea: 13 años; Estudio hormonal destacando: FSH: 66,8 mU/mL, FH: 12,7 mU/mL; Bioquímica completa en la que presenta hipertransaminasemia (GOT: 205 mU/mL, GPT: 184 mU/mL) con bilirrubina normal. Se contacta de nuevo con Hospital de Referencia donde se repite el estudio hepático completo con los mismos resultados.

Con los diagnósticos de colestasis intrahepática y Síndrome de Turner recibe tratamiento con ácido ursodesoxicólico, etiniles-tradiol y hormona de crecimiento, con buena evolución, normalizandose las cifras de transaminasas en los controles posteriores.

Conclusiones: *1.* En la revisión de la literatura encontramos algunos casos de Síndrome de Turner asociado a colestasis, sin que se haya podido determinar su etiología. *2.* Dado que la colestasis en nuestra paciente se presentó antes de iniciar tratamiento con estrógenos podemos excluir esta causa. *3.* Los casos publicados de colestasis en pacientes con Síndrome de Turner nos plantean la necesidad de realizar cariotipo en todas las niñas que presenten colestasis intrahepática en la infancia.

Bibliografía:

1. Andrade RJ, et al. Chronic asyntomatic intrahepatic cholestasis associated with Turner's syndrome. Gastroenterol Hepatol 1997 Jan;20(1):44-5.
2. Albareda MM, et al. Biochemical liver abnormalities in Turner's syndrome. Eur J Gastroenterol Hepatol 1999 sep;11(9):1037-9.
3. Floreani A, et al. Chronic cholestasis associated with Turner's syndrome. Digestion 1999 Nov-Dec;60(6):587-9.
4. Wardi J, et al. Chronic cholestasis associated with Turner's syndrome: 12 years of clinical and histopatological follou-up. Digestion 2000; 67(1-2):96-9.

SUPRARENALES

63
INSUFICIENCIA SUPRARRENAL AGUDA. A PROPÓSITO DE UN CASO

M. Gómez Manchón, J. Ramírez Fernández,
C. Olivas López de Soria, P. Sevilla Ramos y E. García de Frías
Servicio de Pediatría. Hospital Universitario Príncipe de Asturias. Alcalá de Henares. Madrid.

Introducción: La enfermedad de Addison, cuadro excepcional en el niño, representa una destrucción progresiva y total de la corteza suprarrenal. La suprarrenalitis autoinmune es la causa más frecuente de insuficiencia suprarrenal crónica en el niño (70-90%), si excluimos la hiperplasia suprarrenal congénita. Puede presentarse aislada o asociada a otros síndromes. El comienzo de los síntomas (debilidad muscular, anorexia, pérdida ponderal, dolor abdominal, etc.) suele ser insidioso

Comunicaciones pósters 20/4/04 16:26 Página 138

y, en muchos casos, su inespecificidad genera un diagnóstico tardío con el consiguiente riesgo de instauración de una crisis suprarrenal. A continuación presentamos un caso de reciente diagnóstico.

Caso clínico: Paciente varón de 10 años de edad que consulta por astenia, vómitos y dolor abdominal de cuatro días de evolución. Anorexia desde hacía un año, así como pérdida ponderal, con sospecha de trastorno de conducta alimentaria. Apetencia por alimentos salados desde siempre agudizándose de forma exagerada en los últimos meses, hasta el punto de comer sal directamente. No antecedentes personales ni familiares de interés.

Exploración física: frecuencia cardiaca: 100 lpm, tensión arterial: 99/55. Gran postración, aspecto desnutrido con escaso panículo adiposo, palidez cutánea, leve hiperpigmentación de nudillos, mamilas y zona perioral (no de mucosas). Resto de exploración normal.

Pruebas complementarias: Hemograma: 8.700 leucocitos (57,9% neutrófilos, 28,3%linfocitos, 12,5% monocitos, 1,5% eosinófilos) Hb: 14,8 mg/dl, Hto: 39,7%, VCM: 80, plaquetas: 507.000; Bioquímica suero: glucosa: 55 mg/dl, Sodio: 117 mmol/l, Potasio: 5 mmol/l, Cloro: 83 mmol/l, Calcio: 10,2 mmol/l; Gasometria venosa: pH 7,37, pCO2 19, Bicarbonato 11,3, EB: –10,8; Bioquímica en orina: Sodio: 192 mmol/l, K: 50 mmol/l; EF sodio: 2,2%.

ACTH: 1.378 pg/ml (normal 10-55); Ritmo de cortisol: mañana 8,9%, tarde 11 mg%; Test de Synacthene: (minutos/cortisol [mg%]: basal = 8; 30 minutos = 9; 60 minutos = 8,4). Renina: 32 ng/ml/h (normal 4-6); Aldosterona: 122 pg/ml (normal 0-70).

Anticuerpos antiadrenales: positivos; Anticuerpos antimicrosomales: positivos. Anticuerpos antitiroglobulina, anti-célula parietal, antigliadina, anti-músculo liso, ANA, antimitocondriales: negativos. TSH: 6,34 mcU/ml (normal < 5); T4 libre: 1,4 ng/dl (normal 0-1). Mantoux: negativo; Rx Tórax: Enfisema subcutáneo en hueco supraclavicular. Neumomediastino. Silueta cardiaca adelgazada. RMN craneal, suprarrenales: normal. Acidos grasos de cadena muy larga: negativos.

Evolución: Al ingreso se instaura tratamiento con suero salino fisiológico (0,9%) y glucosado 5%, consiguiéndose una mejoría solo parcial del estado general y de la natremia. Tras el diagnóstico se comenzó tratamiento hormonal sustitutivo con Hidrocortisona (100 mg/6 horas) y Fludrocortisona (0,05 mg/día), obteniéndose una mejoría espectacular clínica y analítica. Como efecto secundario de los intensos vómitos presentó un enfisema subcutáneo.

En la actualidad se encuentra en tratamiento con Hidroaltesona a 22 mg/m^2/día en dos dosis y Fludrocortisona 0,15 mcg/día.

Discusión: La instauración lenta y progresiva junto con la inespecificidad de los síntomas enamascararon el diagnóstico e hicieron posible la importante alteración electrolítica, desembocando en un cuadro de insuficiencia suprarrenal, por lo que es importante la sospecha diagnóstica ante síntomas inespecíficos. Es de resaltar la rápida y espectacular mejoría tras la instauración de tratamiento hormonal sustitutivo.

En el 70% de los pacientes con adrenalitis autoinmune aislada se detectan anticuerpos, de dudoso significado clínico, contra otras glándulas endocrinas. Su detección y la posibilidad de formas asociadas hacen necesario su estrecho seguimiento.

64
INSUFICIENCIA SUPRARRENAL PRIMARIA POR MUTACIÓN DEL GEN DAX1

M.J. García Arias, A. Del Pino De La Fuente, J.P. López Siguero y M.J. Martínez-Aedo Ollero

Unidad de Endocrinología Pediátrica. Hospital Materno-Infantil Carlos Haya. Málaga.

Introducción: La hipoplasia suprarrenal congénita es un trastorno de la glándula suprarrenal que se presenta con una incidencia de 1 de cada 12.500 recién nacidos sanos. La forma ligada al cromosoma X viene determinada por una mutación a nivel del gen DAX1. Presentamos el caso clínico de un paciente con insuficiencia suprarrenal por mutación en el gen DAX1 y datos clínicos y analíticos de pubertad precoz.

Caso clínico: Lactante varón de 1,3/30 meses de edad que presenta rechazo de las tomas de 1 semana de evolución y escasa ganancia ponderal. *Exploración física:* peso: 3.580 g; Mediano estado general, escaso panículo adiposo, mucosas secas con signo del pliegue positivo en abdomen.

Pruebas complementarias: Na: 118 meq/l, K: 7,5 meq/l; Bicarbonato 14,4 mmol/l y EB:-10mmmol/l. ACTH: 205 pg/ml; Cortisol: 100 ng/ml; 17 OHPG: 1,30: Aldosterona: 60,60 pg/ml; Testosterona: 1,43 ng/ml. Se diagnostica de Hipoaldosteronismo y se inicia tratamiento con mineralcorticoides y Sal.

Evolución: A los 1,1/12 años, presenta importante hiperpigmentación de piel, Pene con L: 5,5 cm y calibre 2,5 cm. Vol. testicular: 1-2 cc.

ACTH: 4.454 pg/ml; Cortisol: IMS; Aldosterona: 9,0 pg/ml; Androstendiona: 0,10 ng/ml; DHEA-s: IMS; ARP: 0,05 ng/ml; Testosterona: 0,86 ng/ml. IgG e IgM CMV: negativos. Ecografía abdominal y TAC suprarrenales: glándulas suprarrenales hipoplásicas. AGCML: normales. Marcadores tumorales: negativos. Estudio genético del gen DAX1: portador en homocigosis de una delección del gen DAX-1.

Se inicia tratamiento con hidrocortisona a 12,1 mg/m^2 manteniendo niveles elevados de testosterona entre 1,04 ng/ml y 1,38 ng/ml, con ACTH SMS.

Ante los datos analíticos se inicia tratamiento con Hidrocortisona a 22,1 mg/ml, consiguiéndose un descenso de la testosterona hasta 0,46 ng/ml.

Conclusiones: La insuficiencia suprarrenal primaria en la edad pediátrica es rara y su asociación con pubertad precoz es bastante inusual. Estos hallazgos sugieren que la elevación crónica en los niveles de ACTH como resultado de la insuficiencia suprarrenal primaria, podrían estimular a las células de Leyding y desarrollar una pubertad precoz independiente de gonadotropinas, y por ello la elevación en la dosis de esteroides induce un descenso en los niveles de testosterona hasta cifras prepuberales.

Bibliografía:

1. Domenice S, Latronico AC, Brito VN, Prado IJ, Kok F, Mendoza BB. Adrenocortricotropin-Dependent precocious puberty of testicular origin in a boy with X-linked adrenal hypoplasia congenita due to a novel mutation in the DAX1 gene. J Clin Endocrinol Metab 2001;86: 4068-71.
2. Achermann JC, Gu W, Kotlar TJ, Meeks JJ, Sabacan S, Seminara SB, et al. Mutational analysis of DAX1 in patients with hypogonadotropic hypogonadism or pubertal delay. J Clin Endocrinol Metab 1999;84: 4497-500.
3. Achermann JC, Bernard L, Silverman MD, Reema L, Habiby MD, Jameson JL. Presymptomatic diagnosis of X-linked adrenal hypoplasia congenital by analysis of DAX1. J Pediatric 2000;878-81.

Comunicaciones pósters 20/4/04 16:26 Página 139

65
HETEROGENEIDAD CLÍNICA E INSUFICIENCIA SUPRARRENAL SECUNDARIA A MUTACIONES EN EL GEN DAX1

G.A. Martos Moreno, J. Pozo, M.T. Muñoz, L. Soriano-Guillén y J. Argente

Servicio de Endocrinología Pediátrica. Hospital Infantil Universitario Niño Jesús. Madrid.

Introducción: Las mutaciones en el gen DAX1 (Xp21.3-p21.2) (OMIM # 300200), dan lugar a "hipoplasia adrenal congénita ligada al cromosoma X con hipogonadismo hipogonadotropo". Su expresividad clínica es variable, si bien la insuficiencia suprarrenal primaria con hipoplasia glandular, y el hipogonadismo hipogonadotropo de origen hipofisario y/o hipotalámico son comunes.

Objetivo: Resaltar la heterogeneidad clínica en la forma de presentación de la hipoplasia adrenal congénita ligada al X, a partir de la presentación de dos casos cuyo diagnóstico fue confirmado molecularmente.

Pacientes: *Caso clínico 1:* Varón de 2 años y 11 meses de edad, sin antecedentes familiares ni personales de interés, salvo una criptorquidia derecha intervenida a los 14 meses de edad, que consultó por mal estado general, vómitos y decaimiento de 24 horas de evolución. En la exploración, existían signos evidentes de deshidratación y una discreta hiperpigmentacion en surcos palmares. La bolsa escrotal era hipoplásica, con un teste izquierdo pequeño (≈ 1 mL) y un teste derecho que parecía atrófico. La tensión arterial era de 97/53 mmHg. Los estudios complementarios pusieron de manifiesto una deshidratación hiponatrémica (117 mEq/L) con normokalemia (5 mEq/L), hipoglucemia (35 mg/dL) y acidosis metabólica (pH 7,28; bicarbonato: 11 mmol/L). Estudios posteriores demostraron un incremento de ACTH (150 pg/ml, VN 10-60) y de la actividad de renina plasmática (32,1 ng/ml/h, VN 0,4-1,9), con cifras disminuidas de cortisol (7,9 μg/dl, VN 6-25) y de metabolitos adrenales (17-OH-progesterona: 0,11 ng/ml, VN 0,04-1). La resonancia magnética mostró la ausencia de glándulas suprarrenales y el estudio molecular del gen DAX1 puso de manifiesto la existencia de una mutación consistente en la inserción de 2 bases GC entre los nucleótidos 739 y 794.

	ACTH	Cortisol	17-OH-P	Delta-4A	Testosterona
Valores normales	10-60 pg/mL	6-25 ng/mL	0,04-1 ng/mL	10-155 ng/dL	0,05-0,2 ng/mL
Caso 1	150	7,9	0,11	–	0,03
Caso 2	1.432	6,9	0,19	< 10	0,01

Caso clínico 2: Varón, sin antecedentes familiares ni obstétricos de interés, que presenta crisis tónica generalizada y parada respiratoria secundarias a hipoglucemia grave (22 mg/dl) a las 40 hr de vida. En los días posteriores, se observa progresiva pigmentación cutaneomucosa, irritabilidad, hiponatremia (124 mEq/l) e hiperkaliemia (7,8 mEq/l). La tensión arterial era de 90/45 mmHg. Los niveles plasmáticos de ACTH (1432 pg/ml) se encontraron elevados, con cifras disminuidas de cortisol (6,9 ng/ml) y de metabolitos adrenales (17OHprogesterona: 0,19 ng/ml, VN 0,04-1, Δ-4 androstendiona: < 10 ng/ml, VN 10-155). La TAC abdominal mostró unas glándulas suprarrenales de pequeño tamaño. Y el estudio molecular del gen DAX1 demostró la existencia de una mutación consistente en la pérdida de una base en posición 1301 (1301delT) en el codon 434 que ocasionaba una proteína truncada a partir del codón 436.

Ambos pacientes fueron estabilizados inicialmente con aportes intravenosos de agua, electrolitos e hidrocortisona. En la actualidad, reciben tratamiento sustitutivo con hidrocortisona y fludrocortisona, se mantienen asintomáticos y con un patrón de crecimiento normal.

Conclusiones: *1.* La insuficiencia suprarrenal en la hipoplasia adrenal ligada al X, presenta marcada heterogenidad clínica, con formas neonatales, que remedan las crisis pierde-sal de la hiperplasia suprarrenal congénita, y con formas de presentación tardía, sugerentes de enfermedad de Addison. *2.* El diagnóstico molecular es imprescindible, tanto para iniciar un adecuado tratamiento hormonal, como para el establecimiento de un adecuado consejo genético.

66
ALTERACIONES DEL GEN CYP21B Y SU SIGNIFICACIÓN CLÍNICA

P. Cabanas Rodríguez[1], L. Loidi Fernández de Trocóniz[2], L. Castro-Feijoó[1], C. Quinteiro García[2], J. Barreiro Conde[1], T. Arévalo Saade[1], M. De La Fuente[2], F. Domínguez Puente[2] y M. Pombo Arias[1]

[1]Unidad de Endocrinología, Crecimiento y Adolescencia y [2]Unidad de Medicina Molecular. Complejo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela.

Introducción: La hiperplasia suprarrenal congénita (HCS) es un trastorno de la estereidogénesis suprarrenal, de herencia AR y penetrancia variable. El déficit enzimático de 21-hidroxilasa es el más frecuente. En los últimos años ha despertado gran interés el estudio del gen implicado (CYP21B) y la relación genotipo-fenotipo.

Objetivos: Estudiar las alteraciones en el gen CYP21B en los pacientes diagnosticados de hiperplasia suprarrenal congénita por déficit de 21-hidroxilasa, valorar sus características en nuestra población y su significación clínica.

Metodología: Se analizaron los datos clínicos, hormonales y el genotipo específico en cada caso. El estudio genético se realizó mediante secuenciación del gen CYP21B tras amplificación por PCR y Southern Blot.

Resultados: Se estudiaron 54 pacientes, 43 (70,6%) mujeres. Presentaron la forma no clásica 49 (90,7%) y clásica 5 (9,3%). Los motivos de consulta más frecuentes son: pubarquia (56,25%), virilización (20,8%) e hirsutismo (12,5%). La edad ósea al diagnóstico estaba adelantada 1,4 años respecto a la cronológica. El 45% presentaron una pubertad adelantada. Se detectaron 114 mutaciones en los alelos estudiados: 68 V281L; 15 i2G; 9 Q318X; 4 del 8 pb; 3 P453S; 3 I172N; 3 F306 + T; 3 R356W; 2 R444X; 1 P30L;1 P45 + c; 1 P464L y 1 D322G. La relación entre genotipo-fenotipo se muestra en la tabla 1 (página siguiente).

Conclusiones: Destacamos la menor incidencia en varones, en probable relación con una menor preocupación por los signos de virilización. La mutación más prevalente en nuestra población ha sido V281L, en concordancia con otros estudios. La primera vez que se han descrito las mutaciones R444X, D322G, P464L y P45 + c ha sido en nuestra población; de ellas la R444X, es una mutación recurrente en la población gallega.

Comunicaciones pósters 20/4/04 16:26 Página 140

TABLA 1.

	Dos leves	Leve + Severa	Dos severas	Ht. leve	Ht. severo
No clásica (n)	23	16	3	3	2
Clásica (n)	–	–	4	–	1
Inicio síntomas (a)	6,8	6,4	0,9	1,9	4,0
17OHP (b)* ng/mL	19,7	34,8	349,6	2,7	13,7
17OHP (ACTH)*	50,9	62,8	1.177	21,1	57,9
Androstendiona (b)	1,6	2,5		0,8	1,1
Testosterona (b)	0,4	0,6	0,7	0,1	0,3
Cortisol (b)	18,1	14,9	8,5	16,4	16,2
11desoxicortisol	5,1	8,1	26	6,1	4,2
Virilización	5/21	7/13	3/3	1/3	1/3

En conclusión, la predicción del fenotipo por genotipo puede apoyar la actitud terapéutica, aunque siempre considerando la clínica y la genética en conjunto.
Seleccionado para premio póster.

67
ALTERACIONES DEL GEN CYP21B EN PACIENTES CON HIRSUTISMO, HIPERTRICOSIS O PUBARQUIA

L.F. Magano, P. Lapunzina, I. Incera, A. Oliver
y R. Gracia Bouthelier

Departamento de Bioquímica y Servicio de Endocrinología Pediátrica. Hospital Universitario La Paz. Madrid.

Introducción: El déficit de 21OHlasa es la causa más común de hiperplasia suprarrenal congénita, correspondiendo aproximadamente al 90% de los casos. Las formas más frecuentes de presentación son las virilizantes simples, perdedoras de sal y un grupo heterogéneo de formas clínicas de comienzo tardío denominado late-onset.
Pacientes, material y métodos: Entre los 880 pacientes evaluados molecularmente en nuestro servicio en el período 2000-2004, 103 pacientes fueron remitidos con motivo de consulta única de hirsutismo, hipertricosis o pubarquia. A todos estos pacientes se les realizo estudio molecular de las mutaciones más frecuentes del gen *CYP21B*, por medio de amplificación por técnica de PCR con oligonucleotidos específicos del gen en fragmentos solapados y evaluación de mutaciones por medio de dot-blot o secuenciación automática de los fragmentos amplificados.
Resultados: Se detectaron mutaciones en el gen *CYP21B* en el 58% de los pacientes enviados para estudio. Las mutaciones más frecuentes observadas en los pacientes con hirsutismo, hipertricosis o pubarquia han sido V281L en heterocigosis (siendo el otro alelo normal) o en heterocigosis compuesta con otras mutaciones (Q318X, Intron2G, Del 8pb, P453, InsT) y V281L en homocigosis. Las deleciones/conversiones solo se dan en un 1% de los casos como era de esperar al tratarse de mutaciones normalmente asociadas a formas graves.
Conclusión: Un porcentaje importante de pacientes cuyo *único motivo de consulta* es el hirsutismo, hipertricosis o pubarquia (más del 50%) presentan mutaciones en heterocigosis, homocigosis o heterocigosis compuesta del gen *CYP21B*. La frecuencia de de estas mutaciones corresponde, aproximadamente, a la misma descrita anteriormente en poblaciones españolas, no observándose una agregación particular ni característica en ninguna de ellas.
La determinación del genotipo de *CYP21B* en pacientes con estos hallazgos es importante para el asesoramiento genético de familias, el seguimiento y la evaluación del tratamiento.

68
UTILIDAD DEL ESTUDIO MOLECULAR EN EL SEGUIMIENTO DE LOS NIÑOS QUE RESULTAN POSITIVOS EN EL CRIBADO NEONATAL DE HIPERPLASIA SUPRARRENAL CONGÉNITA

B. Ezquieta Zubicaray, A. Rodríguez, M.D. Rodríguez Arnao, E. Dulín, M.F. Ruano, N.L. Lazareno y S.M. Rodríguez

Servicio de Bioquímica. Unidad de Metabolismo Infantil. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid.

Objetivo: Valoración de la utilidad del diagnóstico molecular en el seguimiento de niños que han resultado positivos en el cribado neonatal bioquímico (17OH progesterona) de Hiperplasi Suprarrenal Congénita (HSC).
Pacientes: Criterios de inclusión aplicados: niños/as que han resultado positivos en el cribado neonatal bioquímico de HSC de los que se ha solicitado estudio molecular del gen 21OH (95% HSC) y que han sido seguidos desde el nacimiento en nuestro Hospital (n = 29, 23 varones).
Intervenciones: Genotipado de mutaciones del gen 21OH. Determinaciones de 17OHP en cribado neonatal (nmol/L sangre), 17OHP en suero (ng/mL). Seguimiento realizado por Endocrinólogos Pediatras tanto en los pacientes como en los niños que no presentaban clínica.
Resultados: Para una más fácil interpretación de los resultados éstos se presentarán estableciendo la clasificación de los sujetos de estudio según tres tipos de criterios: *1.* Bioquímico (17OHP en cribado neonatal), grupos a) > o = 300 nmol/L n = 12; b) 150-300 nmol/L n = 7 y c) > o = 30 nmol/L n = 10. *2.* Clínico (forma clínica diagnosticada y tratamiento empleado), grupos a) PS (hidrocortisona y 9 alfaflurohidrocortisona) n = 12; b) VS/NC (hidrocortisona) n = 7 y c) Normal (no requieren tratamiento) n = 10. *3.* Molecular (mutaciones detectadas y segregadas en ambos alelos), grupos a) S/S (mutaciones graves en ambos alelos) n = 11; b) S/L o S/Ile172Asn (heterozigosis compuesta con mutación severa en uno de los alelos o mutación Ile172Asn relacionada con VS)n = 8 y c) Normal (Cribado de mutaciones negativo) n = 10.
En relación con la clasificación bioquímica,y su concordancia con la clínica, en el grupo 1a, 10/12 niños presentaron forma PS, pero los dos restantes (varones) resultaron normales y no requirieron tratamiento (en uno de ellos el estudio molecular fue "cribado negativo" y la 17OHP en suero 1,2 ng/mL (4 m); el otro resultó portador en un alelo y la 17OHP 2,2 ng/mL (20 m). En el grupo 1b, 5/7 fueron formas VS (varones), otra fue una forma PS en una niña (Conversión/306insT, Leu281) y la última correspondió con una forma críptica en una niña (del8pb/Leu281), 17OHP 9,1 ng/mL (5 a). En el grupo 1c, 8/10 resultaron normales en el estudio del gen y sus 17OHP (0,1; 0,5; 0,9; 1; 1,1; 1,2; 1,4 (4 a 12 m). Otro varón 17OHP 38 nmol/L presentó una forma PS y su genotipo fue (Deleción gen/655Gi2); y un varón (Leu281/655Gi2) cuya 17OHP neonatal fue de 38 nmol/L presentó una forma VS críptica y 17OHP suero de 20 (9 m).

Comunicaciones pósters 20/4/04 16:26 Página 141

Con respecto de la clasificación molecular, 11/12 formas PS presentaron mutaciones graves en ambos alelos, en la otra niña el genotipo Stop318/Asn172 habría hecho esperar una forma VS (17OHP neonatal 300 nmol/L). En el grupo de sujetos con heterozigosis compuesta con mutación severa y/o Ile172Asn se encontraron 5 formas VS en varones y 2 NC (varón y niña). Todos los pacientes que resultaron negativos en el estudio molecular, aunque habían presentado 17OHP neonatales entre 30 y 150 nmol/L e incluso de 300 y 900 nmol/L no mostraron la deficiencia y las 17OHP al alta se encontraron dentro de la normalidad (véase más arriba).

Conclusiones: El estudio molecular ha sido de interés tanto para la confirmación de las formas graves y aportación de consejo genético, como para discernir el requerimiento de tratamiento y descartar la existencia de deficiencia en niños que habían sido positivos y no presentaban clínica.

69
HIPERPLASIA SUPRARENAL CONGÉNITA (HSC) POR DÉFICIT DE 21 HIDROXILASA. ESTUDIO DE 28 FAMILIAS. CORRELACIÓN GENOTIPO-FENOTIPO

S. Quinteiro González[1], A. Domínguez García[1], M. Castillo de Vera[1], C. Vazquez Huarte[1] y B. Ezquieta Zubicaray[2]

[1]Unidad de Endocrinología Pediátrica. Hospital Universitario Materno Infantil de Canarias. Las Palmas de Gran Canaria.
[2]Unidad de Genética. Hospital Universitario Gregorio Marañón. Madrid.

Introducción: Sabemos que la mejor manera de correlacionar el genotipo con el fenotipo es determinar el tipo de mutación que aparece en el paciente afecto de HSC. A pesar de la buena correlación encontrada en diferentes series, no siempre se puede establecer de manera perfecta, ya que algunas mutaciones se han asociado con más de un fenotipo y no todos los trabajos encuentran el mismo grado de correlación.

Material y métodos: En este trabajo, se han agrupado los pacientes de acuerdo a tres grupos: pérdida salina, 9 casos.; formas no clásicas, 6 casos.; portadores; 13 casos. En todos ellos se utilizó el análisis de Southern blot para detectar las delecciones y conversiones grandes y mutaciones puntuales con la técnica de PCR y se practicó un estímulo con ACTH, con extracción de sangre a los 60 minutos.

Resultados: Las alteraciones encontradas en las formas pierde-sal fueron: *Gln 318* stop en 6 de los 9 pacientes afectos, aunque sólo en tres pacientes en homocigosis (50% de los alelos estudiados), seguida de *la triple mutación exón 6*, (presente en tres alelos) y de segundo intrón, y grandes delecciones, con mucha menor frecuencia.

En las formas no clásicas: todos los pacientes fueron homocigotos para V281L (100%) y, respecto a los portadores, presentaron V281L el 46% de los casos estudiados, destacando que el resto (54%) fueron portadores de mutaciones severas. En resumen, la mutación más frecuente fue la V281L encontrada en 21 de los 54 alelos estudiados (39%) y en el 100% de las formas no clásicas. Se encontraron mutaciones severas en 24 de los 54 alelos, lo que representa el 50%, siendo la más frecuente Gln318stop en 10 alelos, (el 18,5%). Llama la atención la frecuencia de la mutación triple del exón 6, superior a la encontrada en otras series.

La respuesta de 17OHP al test de ACTH fue discriminatoria en nuestro estudio para el diagnóstico diferencial entre el grupo de portadores y las formas no clásicas.

Respecto a la clínica, el 100% de los pacientes afectos de formas no clásicas presentaron algún signo clínico de hiperandrogenismo (excluyendo la pubarquia), frente a un 30% de los portadores (en éstos, nos referimos a hiperandrogenismo funcional, no bioquímico).

Respecto a la correlación genotipo-fenotipo, partiendo de la clasificación genotípica: *1*. Pacientes con mutaciones severas en ambos alelos (n = 7), todos presentaron el fenotipo especificado, una forma clínica pierde-sal. *2*. Pacientes con mutación leve y severa (n = 4), en que dos de ellos presentaron la forma clásica cuando esperábamos un fenotipo de tardía. *3*. Pacientes con mutaciones leves en ambos alelos (n = 6), todos ellos correspondientes a formas tardías de la enfermedad.

Así pues, aunque en general podemos afirmar que existe una buena correlación entre el fenotipo-genotipo, éste no se correlacionó en dos pacientes con genotipo triple mutación/Val281L, asociado a la forma no clásica, que presentaron un cuadro clínico de forma pierde sal, por lo que en éstos cabe la posibilidad de una segunda mutación en el alelo con Val281 mediante secuenciación.

70
DETERMINACIÓN DE CATECOLAMINAS EN DÉFICIT 21 HIDROXILASA

A. Rodríguez Sánchez[1], M.D. Rodríguez-Arnao[1], C. Menéndez[1], G. Arriola[1], A. Seguro[2] y B. Ezquieta[3]

[1]Unidad de Metabolismo y Desarrollo, Departamento de Pediatría. [2]Servicio de Bioquímica. [3]Laboratorio de Diagnóstico Molecular. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid.

Introducción: La deficiencia de 21-hidroxilasa (21OHD) es una enfermedad autosómica recesiva en la que distintas alteraciones moleculares del gen CYP21 conducen a diferentes grados de inactividad de la enzima 21 hidroxilasa. La gravedad de la enfermedad es muy variable y se relaciona con la capacidad residual de actividad 21-hidroxilasa. La concordancia entre el genotipo y expresión clínica no es absoluta. En la glándula suprarrenal la corteza y la médula están relacionadas ontogénica, anatómica y funcionalmente. Se han descrito defectos en la síntesis de adrenalina en pacientes con 21OHD.

Objetivos: Valorar la síntesis de catecolaminas adrenales en pacientes con diferentes formas clínicas de 21OHD. Estudio prospectivo observacional.

Pacientes y métodos: Hemos incluido 16 pacientes con 21OHD, (11 varones). Rango de edad: 1 año y 6 meses - 27 años. Divididos en 3 grupos según la gravedad clínica de la enfermedad:

Grupo 1 (n = 8): Forma pérdida salina (PS) con facilidad para la descompensación metabólica en los primeros años de vida.

Grupo 2 (n = 3): Pacientes PS sin descompensaciones metabólicas.

Grupo 3 (n = 5): Forma virilizante simple (VS).

En todos se realiza valoración de catecolaminas en orina correlacionada con la expresión clínica y el fenotipo de la enfermedad.

Comunicaciones pósters 20/4/04 16:26 Página 142

Determinación de adrenalina, noradrenalina y dopamina en orina de 24 horas, mediante cromatografía HPLG.
Análisis genético molecular: mediante PCR alelo-específica para CYP21 y técnica Southern.
Resultados: Los pacientes del *Grupo 1* representan las formas más severas: Su genotipo permite predecir la gravedad de la enfermedad: Dos casos i2G/convPCR (ex7-7); dos casos Del8/655G, Val 281Leu + 655G/Gln 318, Ile72As + Val281Leu/Conv gen funcional, Conv gen funcional/Val281Leu + 655G, Arg356TRp/306insT y Val281Leu). En ellos los niveles de adrenalina en orina son indetectables.
Los pacientes del *Grupo 2* pese a presentar una alteración severa en el genotipo (Gln 318stop, 655G/Arg356Trp, Del8/Leu281), han mostrado una clínica menos grave que los del grupo 1, sus niveles de adrenalina urinaria son normales (4 ug/24 h, N = 2,0-22,0).
Los pacientes del *Grupo 3* muestran la clínica más leve, predecible por su genotipo (3 casos Val 281Leu, 2 casos Ile172Asn) y con normalidad en los valores de adrenalina urinaria (M = 3,4 ug/24 h, rango = 3-4). Los valores de noradrenalina (N = 12-85 ug/24 h), y dopamina (N = 190-450 ug/24 h) son normales en los 3 grupos sin diferencias estadísticamente significativas.
Conclusiones: La determinación de adrenalina en orina en pacientes con 21OHD puede poner de manifiesto la alteración en la síntesis de catecolaminas en la médula adrenal. Los pacientes con adrenalina indetectable serían más proclives al colapso cardiocirculatorio y a las descompensaciones metabólicas. La valoración de adrenalina urinaria junto con la tipificación genético molecular pueden ayudar a predecir cual será la evolución clínica de la enfermedad.

71
HIPERANDROGENISMO FUNCIONAL DIAGNOSTICADO EN LA INFANCIA EN PACIENTES PORTADORAS DE MUTACIÓN SEVERA MONOALÉLICA DEL GEN DE LA 21-OH

J.L. Guerra Díez y C. Luzuriaga

Sección de Endocrinología Infantil. Hospital Universitario Valdecilla. Santander.

Introducción: Las portadoras de mutación severa de 21 OH, son un grupo de pacientes con gran variabilidad clínica, desde asintomáticas hasta afectas de hiperandrogenismo más o menos severo. La expresión clínica de su enfermedad cuando se sospecha oligomenorreas y/o ciclos anovulatorios y/o resistencia insulínica, pudiera derivarse de la 17 OH progesterona de origen ovárico o ser una patología multifactorial y/o poligénica.
Objetivo: Seguimiento de dos pacientes SGA con clínica severa de hiperandrogenismo pre y postpuberal, niveles bioquímicos de afectación suprarrenal en rango de portador.de déficit de 21OH La respuesta de la 17 OH progesterona en el test de Leuprolide pone de manifiesto el hiperandrogenismo ovárico funcional.
Caso 1: Niña con pubarquia desde los 8 años, hirsutismo y Ferriman > 15. *Antecedentes personales:* SGA. (Pn: 2.600) Perc: 2,9 (Gairdner y Pearson). Velocidad de crecimiento 8,6 cm/año y talla SDS 0,1 (Tanner). Incremento edad ósea 1,6 años. Ecografía con características prepuberales. Estudio hormonal prepuberal: 17-OH progesterona 4,1 y pico 9,2 ng/ml. Estradiol 43,1 pg/ml. Alos 10,6 años: edad ósea 12 años, pico LH 8,8 y FSH 4,9 mUI/ml y estradiol 75,5 pg/ml. En el test de Leuprolide previa frenación con dexametasona (Dx) dos días, 17 OH progesterona 5,2 ng/ml. Insulina, glucosa y Homa (1,28) normal. En el estudio genético de 21OH (deficiencia de 21 hidroxilasa) presenta una deleción del gen de la 21OH. Tratamiento a los 11 años con Hidrocortisona 10 mg/m^2 s.c./día hasta los 12,5 años. Menarquia a los 11,9 años. Clínicamente se comporta como hiperandrogenismo funcional (PCOS) con dismenorrea, oligomenorrea, acné e hirsutismo severo. Retirado el tratamiento se comprueba bioquímicamente el androgenismo: elevación de testosterona 0,71 ng/ml, DHEA: 19,2 ng/ml, 17 OH progesterona 4,6, Androstendiona 2,4. Homa 2,17. Colesterol y LDL elevados. Ecografía: ovarios de gran tamaño no poliquísticos. Se inicia tratamiento para reposo ovárico con anovulatorios asociando otro fármaco en forma de acetato de ciproterona. Mejoría clínica. La talla final es de SDS: –1,87 inferior al pronóstico inicial de 161,8 cm, SDS: –0,06 (Tanner).
Caso 2: Niña que a los 7 años presenta pubarquia e hirsutismo antecedente de SGA Pn: 2.900 Perc: 7 (Tanner). Primera consulta con 8,3 años; Talla SDS 0,65 y velocidad de crecimiento 12,5 cm/año. Incremento de la edad ósea 2 años. Ecografía con útero pre-menárquico. Estudio hormonal prepuberal: 17 OH-progesterona: basal 2,57 y pico de 12,5 ng/ml. Estradiol 22 pg/ml; testosterona 0,24 ng/ml. LH/FSH > 1 y Pico de LH > 10 mUI/ml. Con 9 años aumenta el estradiol a 86 pg/ml, 17OH-progesterona con pico de 5,2 ng/ml tras frenación con Dx y estimulación con Leuprolide. Homa 3, IGF1 e IGFBP3 elevadas. Estudio genético de 21OH (deficiencia de 21 hidroxilasa): Mutación severa de un alelo Arg356Trp. Inicio de tratamiento (análogos GnRH) con 10,3 años hasta los 12,3. Menarquia a los 13,7 años. Clínica de hirsutismo dismenorrea, oligomenorrea y crisis de sofocación. Nuevamente se hace el estudio de hiperandrogenismo, la 17OH-progesterona tras leuprolide previa frenación con Dx (5 días) de 2,4 ng/ml. IGFBP3 IGF1, glucosa normal e insulina elevada, Homa 2,45. Ecografía: presencia ovarios poliquísticos. Tratada con anovulatorios para reposo ovárico y antiandrógeno, mejoría clínica parcial e instaurado tercer fármaco Metformina. Talla final SDS –0,45 (Tanner). Pronóstico inicial 148,5 cm, SDS –2,29 (Tanner).
Conclusiones: En la base molecular de la patología del PCOS pudiéramos pensar que interaciones variantes de diversos genes implicados en la alteración funcional o hiperandrogenismo y no solo subyace la situación de portadora severa monoalélica del gen de la 21 OH. Aconsejamos tratamiento del reposo ovárico y/o pubertad adelantada de estas pacientes con análogos de GnRH para mejorar la talla final.

72
FACTORES DETERMINANTES DE LA TALLA FINAL EN HIPERPLASIA SUPRARRENAL CONGÉNITA

P. Cabanas Rodríguez[1], L. Castro-Feijoó[1], J. Barreiro Conde[1], T. Arévalo Saade[1], L. Loidi Fernández de Trocóniz[2], C. Quinteiro García[2] y M. Pombo Arias[1]

[1]Unidad de Endocrinología, Crecimiento y Adolescencia y [2]Unidad de Medicina Molecular. Complejo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela.

Introducción: La hiperplasia suprarrenal congénita (HCS) es un trastorno de la estereidogénesis suprarrenal, de herencia

Comunicaciones pósters 20/4/04 16:26 Página 143

AR y penetrancia variable. El déficit enzimático más frecuente (21-hidroxilasa) produce un aumento de andrógenos, lo que ocasiona una virilización y una maduración ósea prematura. Inicialmente esto se acompaña de un aumento en la velocidad de crecimiento, pero finalmente puede asociarse a una reducción en el potencial de talla adulta. Por otro lado los glucocorticoides exógenos pueden influir en el crecimiento negativamente.

Objetivos: Evaluar la relación entre la talla adulta y los posibles factores determinantes de la misma, con el fin de optimizar el tratamiento.

Metodología: Se estudiaron 21 pacientes diagnosticados de HSC que alcanzaron su talla adulta, relacionando su crecimiento con datos clínicos, hormonales y su genotipo específico. La talla adulta ha sido definida por una velocidad de crecimiento < 1 cm/año y/o la edad ósea > 15 años (niñas) y > 16 años (niños).

Resultados: Se distribuyeron en tres grupos los pacientes estudiados, considerando su SDS de talla final. En la tabla valoramos factores que pueden afectar al pronóstico de talla.

SDS talla final	SDS < –1	SDS > –1 < 0	SDS > 0
N.º pacientes	9	7	5
SDS talla genética	–1,17	–0,58	0,07
Edad inicio de clínica (a)	7,05	5,83	7,02
Eo-Ec (al diagnóstico)	2,54	2,21	0,75
Edad menarquia (a)	11,09	12,87	12,46
Edad menarquia madre (a)	10,8	12	–
17OHP-ACTH (ng/ml)	65,7	46,54	37,52
Dosis hidrocortisona (mg/m^2)	14,8	14,3	11,93

Conclusiones: *1.* La mayoría de los pacientes alcanzaron tallas con SDS entre –1 y 0, y únicamente en dos pacientes la talla final ha sido menor de –2SDS. El SDS de talla final no está disminuida significativamente respecto al SDS de talla genética; aunque la talla materna podría estar sesgada al presentar éstas el desarrollo puberal adelantado. *2.* La maduración ósea al diagnóstico es mayor en los pacientes que alcanzan tallas finales menores. *3.* Por otro lado, los distintos grados de severidad de las mutaciones halladas no se encuentran relacionadas con la talla final. *4.* Para optimizar la dosis de glucocorticoides deben valorarse conjuntamente los niveles de andrógenos, la velocidad de crecimiento, así como la maduración ósea.

73
TUMOR ADRENOCORTICAL. NEFROCALCINOSIS SECUNDARIA A SÍNDROME DE CUSHING

G. Carreras González, M. Bonet Alcaina, M.A. González Rivero, J.L. González Rivero, J. Ilari y N. López Segura

Servicio de Pediatría. Hospital de Sant Pau y Hospital del Mar. Barcelona.

Introducción: Los tumores adrenocorticales son raros en los niños, representando solo un 0,2-0,4% de todos los tumores sólidos. La diferenciación entre adenoma y carcinoma en la infancia no siempre es fácil, siendo la cirugía el tratamiento de elección. Presentamos el caso de una lactante con un adenoma suprarrenal que evolucionó satisfactoriamente.

Caso clínico: Lactante niña de 5 meses de edad, remitida por su pediatra para estudio de pubarquia y obesidad. Corresponde a una primera gestación controlada. Parto eutócico, a término. Apgar 9-10. Peso al nacimiento 3.425 g. Talla 48 cm. Lactancia artificial. Alimentación complementaria a los dos meses.

Exploración física: Peso 6.700 g (P 25). Talla 55 cm (–4DE). TA 120/80. Obesidad generalizada de predominio en tronco con facies de "luna llena". Auscultación cardíaca: soplo sistólico I/VI en punta. FC 156 lpm. Abdomen blando y depresible sin palparse masas ni visceromegalias. Genitales: hipertrofía de clítoris, pubarquia (P2).

Exploraciones complementarias: a) Analítica: ACTH < 1,1 pmol/l (N 2,2-13,2) cortisol basal 1233 nmol/L (136-780), SDHEA 5 µmol/L (N 1,8-7,5), Androstendiona 30,8 nmol/L (N 3,5-11,4) Testosterona 3,83 nmol/L (N 0,3-3,2). Cortisoluria 980 nmol/24 horas (N 6-80) con diuresis de 450 ml. Funcionalismo renal: filtrado glomerular 64 ml/minuto/1,73 m^2. Proteinuria de 10 mg/h/m^2. Calciuria 7 mg/kg/día. Relación Ca/creat. 0,61. RTP 72,6%. *b)* Ecografía abdominal: masa sólida suprarrenal derecha, bien delimitada, de unos 4 cm de diámetro con alguna imagen de densidad calcio en su interior. Hiperecogenicidad marcada de las pirámides de ambos riñones sugestivo de nefrocalcinosis. *c)* TAC tóraco-abdominal: masa sólida vascularizada de bordes bien definidos de 3 × 2 cm en región suprarrenal derecha que comprime y desplaza hígado y riñón derecho sin signos de infiltración. No se visualizan adenopatías retroperitoneales significativas. Suprarrenal izquierda morfológicamente normal. TAC torácico normal.

Evolución: Se practica suprarrenalectomía derecha con exéresis completa del tumor. El diagnóstico anatomopatológico fue adenoma cortical. Tras la intervención se normalizan las cifras de tensión arterial y se inicia tratamiento sustitutivo con hidrocortisona que se ha mantenido hasta la edad de 15 meses momento en que se retira tras comprobarse la recuperación de su función suprarrenal. Normalización progresiva de la curva de peso y talla, desapareciendo los estigmas de Cushing y la pubarquia. A los 13 meses de edad pesa 8 kg (P3) y mide 74 cm (P50) persistiendo la imagen ecográfica de nefrocalcinosis a pesar de no presentar en el momento actual hipercalciuria.

Comentarios: *1.* Las neoplasias adrenocorticales generalmente son hipersecretoras de glucorticoides y/o andrógenos, por lo que se manifiestan como síndrome de Cushing y/o virilización. *2.* El síndrome de Cushing cursa además de obesidad, hipertensión arterial y estancamiento talla con hipercalciuria siendo la nefrocalcinosis una consecuencia de la misma.

TIROIDES

74
HIPERTIROTROPINEMIA EN EL CRIBAJE NEONATAL PARA HIPOTIROIDISMO CONGÉNITO

S. Berrade[1], M. Oyarzábal[1], M. Chueca[1], A. Sola[1], I. Aramburu[1], D. Martínez[1] y A. Rivero[2]

[1]Unidad de Endocrinología Pediátrica. Unidad de Metabolopatías. Hospital Virgen del Camino. [2]Hospital de Navarra. Pamplona.

Objetivos: Analisis del programa de cribaje neonatal en nuestra comunidad en los últimos 4 años. Conocer la influencia de la mayoritaria suplementacion de yodo en embarazadas desde el año 2001.

Comunicaciones pósters 20/4/04 16:26 Página 144

Material y métodos: Se recogen los datos del programa de cribaje entre los años 2001-2004 y estudio de reevaluación en caso de positividad (TSH > 10 uU/ml) [*anamnesis:* antecedentes de patología materna, ingesta de yodo durante la gestación, edad gestacional y utilización de antisépticos yodados en el parto; *función tiroidea; Rx rodillas*]. Se comparan con los datos obtenidos en el período 1.03.2000-31.01.2001.

Resultados: De 17033 recién nacidos (rn) 62 presentan TSH > 10 uU/ml. De ellos 5 hipotiroidismo congénito y 9 valores de TSH 10-33 uU/ml en la reevaluación. La media de días en realización del cribado ha sido: 6,8 ± 1,9 y la edad de reevaluación: 9,23 ± 2,9. Comparando los datos del primer período encontramos una mejora en la edad de reevaluación ($p < 0,01$). Se demostró la utilización de antisépticos yodados en el parto en 5 casos.

De los 9 casos con TSH entre 10-33 uU/ml, 6 presentaron unas cifras de FT4 normal por lo que no se inició Tto; en 2 caso hubo que instaurarlo posteriormente por persistir cifras elevadas de TSH y Ft4 < 1SDS (1 sigue actualmente Tto). 3 casos tenían "hipotiroidismo compensado" con TSH > 2DS y fT4 < 1DS por lo que se inició tratamiento con L-tiroxina en la reevaluación, estando solo 1 en tratamiento actualmente.

Valorando el n.º de rn con TSH > 5 uU/ml (indicador de deficiencia de yodo), pasan de 20,4-3,4% de los años 2000-2001 al 2002-2003.

Conclusiones: *1.* Los recién nacidos con hipertirotropinemia neonatal presentan disfunción tiroidea y por tanto precisan tratamiento con L-tiroxina para su correcto desarrollo intelectual. *2.* La profilaxis con Yodo en el embarazo debe reinstaurarse de forma obligada.

75
ESTUDIO SITUACIÓN NUTRICIONAL DE YODO Y FUNCIÓN TIROIDEA EN LA POBLACIÓN INFANTIL DE LA PROVINCIA DE ALICANTE

M. Zapico Álvarez-Cascos, L. Ruiz, R. Alfayate, M. Mauri, F. Delange y J. Flores

Unidad de Endocrinología Infantil. Hospital General de Alicante.

Introducción: Uno de los objetivos principales de la OMS es la erradicación de los trastornos derivados de la ingesta insuficiente de yodo: bocio endémico y retraso mental en grado variable. Actualmente se están realizando importantes esfuerzos para evaluar la situación nutricional de yodo y los resultados de las medidas profilácticas para evitar las consecuencias negativas de este déficit. Hasta ahora no disponemos de datos referentes a la función tiroidea y estado de la ingesta de yodo en la población infantil de la provincia de Alicante.

Objetivos: *1.* Estudiar la función tiroidea en la población infantil de la provincia de Alicante. *2.* Analizar el estado nutricional de yodo en la población infantil de referencia.

Pacientes y métodos: En una muestra de 394 niños (204 niños y 190 niñas) entre 6 y 11 años, elegida de forma aleatoria entre la población escolar de Alicante, se determinaron: *a)* Las concentraciones séricas de TSH y FT4 (electroquimioluminiscencia, Elecsys 2010, Roche). *b)* Iroglobulina (quimioluminiscencia, Immulite 1, Dipesa). *c)* La concentración urinaria de yodo (método basado en la reacción de Sandell-Kolthoff) como indicador de la ingesta de yodo.

Resultados: Expresados como Media ± DE.

	TSH (mU/L)	FT4 (ng/ml)	Tg (ng/ml)	I (ug/L)
Niños (n = 204)	2,6 ± 1,0	1,29 ± 0,12	16,0 ± 8,3	217,3 ± 120,6
Niñas (n = 190)	3,0 ± 1,5	1,28 ± 0,47	18,6 ± 10,0	188,4 ± 94,7

1. No encontramos diferencias significativas entre ambos sexos en ninguno de los parámetros estudiados. Nueve de estos niños (2%) presentaron una TSH elevada con FT4 normal. *2.* La tiroglobulina estuvo aumentada en 4 niños (1%). *3.* El 19% de la población infantil de 6-11 años estudiada (14% de los niños y el 25% de las niñas) mostró una ingesta insuficiente de yodo, según las recomendaciones actuales de la OMS (ICCIDD) para la población infantil (> 120 μg/día). El 2% de los niños y el 2,1% de las niñas de la población estudiada mostró una ingesta inferior a la mitad de los requerimientos mínimos diarios recomendados por la OMS (> 60 μg/día).

Conclusiones: El 19% de la población infantil estudiada de la provincia de Alicante presentaba un ingesta insuficiente de yodo, siendo la población reclutada en nuestro estudio estadísticamente representativa para la población infantil de la provincia de Alicante en dicho tramo de edad. Nuestra recomendación sería la de incluir en su dieta el consumo de sal yodada. La función tiroidea es normal en el 88,7% de la población estudiada.

Agradecimientos: A los laboratorios Lilly por su colaboración en este estudio.

76
HEMIAGENESIA TIROIDEA E HIPOTIROIDISMO PRIMARIO CONGÉNITO

M.D. Rodríguez Arnao[1], A. Rodríguez[1], R Chacón*, C. Menéndez[1], M. Zampach[1], A. Bittini[2] y E. Dulín[3]

[1]Departamento de Pediatría. Unidad de Metabolismo. [2]Servicio de Medicina Nuclear. [3]Servicio de Bioquímica. Laboratorio de Metabolopatías. Hospital Universitario Gregorio Marañón. Madrid.

Introducción: La hemiagenesia del tiroides es una alteración congénita detectada infrecuentemente. Suele ser asintomática y cursar con función tiroidea normal mantenida durante décadas. Los casos descritos (270) presentaban diversa patología tiroidea (enfermedad hipo-hiperfuncional autoinmune, bocio polinodular, adenomas coloides, carcinoma papilar/folicular). En estudios recientes de población realizando ecografías cervicales se ha comunicado en 2,845 escolares una prevalencia de 0,2%, que disminuía a solo 0,05% en una serie de mayor número (24,032 niños/as de 11-14 años de edad). Proporción 1:1,4 sexo femenino:masculino. En pacientes neonatales con hipertirotropinemia que evolucionaron a hipotiroidismo subclínico en la infancia se comunicaron, hemiagenesias tiroideas en 10,7% de 56 casos. El lóbulo izquierdo tiroideo está ausente en el 80% de los casos. Hay descritos casos en gemelos monocigóticos, hermanos y familiares.

Casos clínicos: Tres pacientes (Casos 1-2-3) fueron detectados y remitidos por el programa de Detección Precoz de Minusvalías de la Comunidad de Madrid, por presentar valores elevados de TSH (86-60-25 uU/ml suero), en la muestra inicial sobre papel (N < 20 uUml suero), y 15,9-61,7-38,0 uU/ml en la segunda determinación en suero, (N: < 10). Edad cronológica 13-13-30 días respectivamente. Valores de T4 libre:

Comunicaciones pósters 20/4/04 16:26 Página 145

1,1-0,9-0,8 ng/dl (N: 0,8-2,0). Clínicamente asintomáticos. Gestaciones controladas, partos eutócicos a término. Antecedentes personales y familiares no relacionados.
Gammagrafía tiroidea (Tc-99): Hemiagenesia del lóbulo izquierdo tiroideo (pacientes 1 y 3) y hemiagenesia del lóbulo tiroideo derecho (paciente 2, varón).
Iniciaron tratamiento tras Consulta de Alta Resolución, el mismo día del diagnóstico. Las dosis de L-tiroxina oral requerida inicialmente fueron 10,1 ± 1,7 mcg/kg/día, con lo que normalizaron los valores elevados de TSH a los 15 días de comenzar el tratamiento hormonal sustitutivo.
En la actualidad permanecen eutiroideos, con dosis de L-tiroxina modificada en controles periódicos según datos clínicos, analíticos y edad cronológica.
En nuestra serie de 348 gammagrafías tiroideas realizadas en neonatos, se ha detectado hemiagenesia tiroidea en 0,9 %, clasificando el total además en 57 % ectopias tiroideas, 32 % agenesias, 10,1 % tiroides de localización y morfología normales.
Comentarios: Los Programas de Detección Precoz de Hipotiroidismo Congénito, además de cumplir su objetivo prioritario (evitar el daño cerebral), pueden ser de gran utilidad para diagnosticar diversas patologías tiroideas.
La hemiagenesia tiroidea es muy infrecuente. Estos pacientes deben incluir en su seguimiento a largo plazo determinaciones de anticuerpos antitiroideos (antiperoxidasa-TPO y antitiroglobulina-Tg) y ecografías tiroideas por la posibilidad de desarrollar patología asociada.
El tratamiento con L-tiroxina desde las primeras etapas de la vida puede modificar la evolución de estos pacientes, evitando el desarrollo de la patología descrita, atribuible a alteraciones del control de TSH clínicamente indetectables.
Los pacientes con hipertirotropinemia transitoria son susceptibles de estudio con ecografía tiroidea destinada a descartar posibles alteraciones morfológicas de esta glándula.
Los estudios de genética molecular en patología tiroidea dilucidarán la etiología de estas alteraciones congénitas.

77
HIPOTIROIDISMO HIPOTALÁMICO FAMILIAR

P. Prieto Matos, D. Martín Hernández, S. González de la Gándara, J. Prieto Matos, E. Álvarez Aparicio y J. Prieto Veiga
Unidad de Endocrinología Pediátrica. Hospital Universitario de Salamanca.

Objetivo: Nuestro objetivo es comunicar una familia con un diagnóstico poco frecuente: Hipotiroidismo hipotalámico sin otras asociaciones patológicas.
Pacientes y métodos: Se incluyen en el estudio el padre y 2 hijas. En las hijas se valoran los siguientes parámetros: motivo de consulta, datos clínico-antropométricos, valoraciones hormonales repetidas de hormonas tiroideas y TSH y otros estudios complementarios, técnicas de imagen, y pruebas de estimulación con TRH.
Resultados: *Antecedentes familiares:* Padre. En tratamiento con LT4 por hormonas tiroideas y TSH bajas; anticuerpos antitiroideos negativos. Madre teratoma quístico. Una de las hijas acude a la consulta a la edad de 14 años y 6 meses; su médico la había diagnosticado tiroiditis y prescrito tratamiento con L-T4 75 mcg; aportaba datos analíticos repetidos en donde se apreciaban hormonas tiroideas disminuidas y TSH baja y anticuerpos TG ligeramente positivos y TPO negativos. Desde el punto de vista clínico presenta cansancio moderado, frialdad distal, estreñimiento ligero, talla-P 94, peso-P50. Se realiza estudio hormonal con resultados similares a los aportados, ecografía tiroidea normal, RNM cerebral normal. Se retira tratamiento durante 2 meses manteniendo valores bajos de hormonas tiroideas y TSH por lo que se procede a estimulación con TRH con respuesta positiva de TSH.
La hermana acude por presentar niveles hormonales semejantes y cansancio; se realiza una sistemática diagnóstica parecida con resultados similares.
Conclusión: Ante situaciones clínicas de hormonas tiroideas disminuidas y TSH baja el diagnóstico más frecuente es el de déficit hormonal tiroideo asociado a déficit hormonal múltiple del lóbulo anterior de la hipófisis secundario a alguna causa orgánica. El defecto aislado de TRH es excepcional; en nuestra observación, la buena respuesta de TSH tras la estimulación con TRH permite demostrar que la TSH hipofisaria es capaz de producirse normalmente y que, por tanto, el problema de sus bajos niveles radica en el hipotálamo.

78
SÍNDROME RESISTENCIA HORMONAS TIROIDEAS: NUEVA MUTACIÓN

A. Vela Desojo, I. Rica, G. Grau, A. Aguayo, P. Martul, R. Coya, G. Pérez de Nanclares y L. Castaño
Endocrinología Pediátrica y Unidad de Investigación. Hospital de Cruces.

La resistencia a las hormonas tiroideas es un síndrome hereditario ocasionado por mutaciones en el gen del receptor β para las hormonas tiroideas. Las manifestaciones clínicas pueden estar ausentes pero puede aparecer bocio difuso, taquicardia, alteraciones de la atención, retraso mental, pérdida auditiva neurosensorial y retraso de crecimiento estatural con edad ósea retrasada en los niños.
Caso índice: Los resultados analíticos del sistema de Detección precoz del hipotiroidismo a las 72 horas de vida de una niña ofrecieron una T-4 total = 29,4 μg/dl % y TSH = 2,0 μU/ml. La repetición a los 8 días de vida: T-4 libre = 4,4 ng/dl; TSH = 3,16; T-4 total = 21,4 μg/dl y T-3 total = 3,16 ng/ml. Sin enfermedad materna conocida ni contacto con medicaciones o productos yodados antes y después del parto. Exploración física inicial normal. Frecuencia cardíaca: 100; T.A. = 70/40; longitud corporal = 47,8 cm y peso = 2,9 kg. No bocio ni irritabilidad. Los análisis de hormonas tiroideas posteriores fueron similares. Anticuerpos anti-TPO = negativos.
Estudio familiar: Se estudiaron a 11 miembros de la familia incluyendo a ambos padres y a su hermana. Siete de ellos presentaban alteraciones hormonales similares a la paciente, incluyendo a la madre y a sus tios maternos. No así el padre ni la hermana. En ningún caso había bocio ni alteraciones sistémicas.
Estudio genético: En todos los pacientes se estudiaron los exones 4-10 del gen receptor beta para hormonas tiroideas. En los que tenían alteraciones hormonales se encontró un cambio no descrito previamenrte de adenina por guanina en el exón 10 de uno de sus alelos (H435R). Mutación que no se dió en ninguno de los que tenían niveles normales de hormonas tiroideas.

Comunicaciones pósters 20/4/04 16:26 Página 146

Conclusiones: *1.* La resistencia a las hormonas tiroideas puede no dar síntomas ni signos de disfunción tiroidea. *2.* Es recomendable un estudio familiar para evaluar posibles problemas como consecuencia de una permanente elevación de las hormonas tiroideas. *3.* Con el estudio genético realizado en el presente estudio se ha descubierto una nueva mutación, no descrita previamente, y confirma los resultados hormonales.
Es aconsejable evitar exploraciones y tratamientos innecesarios.

79
TIROIDITIS AGUDA SUPURADA EN UNA NIÑA DE 5 AÑOS

R. Ruiz Cano, J. Gonzálvez Piñera, E. Gil Pons y C. Gutiérrez Junquera

Secciones de Endocrinología Pediátrica y Cirugía Pediátrica. Servicio de Pediatría. Complejo Hospitalario Universitario de Albacete.

Introducción: Las tiroiditis agudas supuradas (TAS) son procesos poco comunes, siendo aún más infrecuentes en la infancia. La puerta de entrada de la infección suele ser a través de una fístula del seno piriforme. Los gérmenes más frecuentemente aislados son los de la flora orofaríngea. Su diagnóstico diferencial abarca a todos los procesos productores de tumoración cervical. Presentamos un caso de TAS de aparición inusualmente precoz, secundaria a fístula del seno piriforme
Caso clínico: Niña de 5 años de edad que tras resolución de una infección respiratoria banal presenta fiebre alta y dolorimiento en región cervical con aparición de tumoración cervical izquierda al 5.º día del inicio del cuadro. Antecedentes personales y familiares sin interés. *Exploración física:* discreta palidez mucocutánea, no signos de dificultad respiratoria, masa localizada en región tiroidea izquierda de 6 × 5 cm de diámetro con límites imprecisos, de consistencia dura, no dolorosa y no desplazable. Resto normal para su edad. *Exploraciones complementarias:* Hemograma, bioquímica sanguínea, proteína C reactiva y sistemático de orina: sin alteraciones significativas. TSH y T4L: normales. Anticuerpos antitiroideos negativos. Rx tórax: desplazamiento de la tráquea cervical hacia la derecha sin otras anomalías. Ecografía cervical: agrandamiento de contornos lobulados del lóbulo tiroideo izquierdo de 4 × 3,5 cm. TAC cervical con contraste oral e intravenoso: aumento del lóbulo tiroideo izquierdo por gran masa no homogénea de bordes mal delimitados, con centro hipodenso de 6 × 6 cm con extensión intratorácica hasta mediastino. Evolución y tratamiento: En la 1.ª intervención quirúrgica (en fase aguda) se visualiza con endoscopio el seno piriforme izquierdo, con escaso material fibrinopurulento y orificio de trayecto fistuloso que se cateteriza e inyecta gastrografín observando relleno de la celda tiroidea. En el mismo acto quirúrgico se punciona el lóbulo tiroideo izquierdo obteniendo abundante material espeso purulento y se deja drenaje. El cultivo fue positivo para estreptococo viridans y no se detectaron células malignas. Se instaura tratamiento intravenoso con amoxicilina-clavulánico durante 7 días. En esta fase aguda, la gammagrafía tiroidea no captó contraste y en el esofagograma se evidencia el inicio del trayecto fistuloso. A los 5 meses de este episodio se realiza una hemitiroidectomía izquierda y fistulectomía sin complicaciones. El estudio anatomopatológico del lóbulo extirpado mostró hallazgos compatibles con tiroiditis. En la actualidad la niña se encuentra asintomática no precisando tratamiento sustitutivo hormonal.
Conclusiones: *1.* La tiroiditis aguda supurada, aunque infrecuente, también puede ocurrir durante la infancia. *2.* La causa más frecuente es la transmisión de la infección a través de una fístula con el seno piriforme, que en fase aguda no suele detectarse en el esofagograma. *3.* El tratamiento es quirúrgico además de antibioterapia de amplio espectro. *4.* Como sucedió en nuestro caso, la clínica puede ser escasa, por lo que hay que realizar el diagnóstico diferencial con otras causas de tumoración cervical.

80
TIROIDITIS DE REPETICIÓN POR FÍSTULA DEL SENO PIRIFORME

M.A. Escribano Muñoz, A. Gutiérrez Macías, J.M. Martos Tello, C. Pérez Cánovas y E. Borrajo Guadarrama

Servicio de Pediatría. Unidad de Endocrinología Infantil. Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca. Murcia.

Las tiroiditis agudas supurativas son procesos excepcionales en pediatría al ser la glándula tiroídea resistente a invasión microbiana. Cuando aparecen, afectan fundamentalmente el lóbulo inferior izquierdo y puede presentar, sobre todo en procesos recurrentes, problemas endocrinológicos que necesitan amplios diagnósticos diferenciales.
Caso clínico: Varón ecuatoriano residente en España y que presenta tres episodios de tiroiditis (primero en Noviembre de 2001, segundo en Diciembre de 2002, y un tercero tres meses después). Se practica estudio endocrinológico (cifras hormonales, ecografía, gammagrafía, punción aspiración) estudio infeccioso e inmunológico con diagnóstico de tiroiditis aguda supurativa en la tres ocasiones. Se identifica en el tercer episodio fístula de seno pririforme como motivo de la recurrencia.
Comentarios: Se explican: *a)* Papel del endocrinólogo y descripción de las pruebas realizadas en las tiroiditis infecciosas. *b)* Interés, frecuencia, etiología y búsqueda de causa de las tiroiditis cuando son recurrentes. *c)* Descripción de las fístulas del seno piriforme como causas de tiroiditis agudas de repetición. *d)* Conocimiento del endocrinólogo, en estos procesos, posiblemente cada vez más frecuentes.
Cuando aparece, afecta fundamentalmente el lóbulo inferior izquierdo y puede presentar, sobre todo en procesos recurrentes, problemas endocrinológicos que necesitan amplios diagnósticos diferenciales.

81
TIROTOXICOSIS SECUNDARIA A INFECCIÓN TIROIDEA POR ASPERGILLUS FUMIGATUS

M.T. García-Ascaso, J. Guerrero-Fernández, B. Pérez-Moneo Agapito, I. González Casado, M.A. Molina Rodríguez, A. Alcalde de Alvaré y R. Gracia Bouthelier

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

La glándula tiroidea se puede afectar por procesos infecciosos de tipo viral, bacteriano o fúngico conllevando, en algunas ocasiones, alteración de su función. Presentamos un caso de

Comunicaciones pósters 20/4/04 16:26 Página 147

tirotoxicosis secundaria a infección local por Aspergillus fumigatus.

Caso clínico: Niña de 10 años, procedente de Mauritania y diagnosticada de Lupus Eritematoso Sistémico con nefropatía en fase terminal, que presenta, en la exploración física, latido hiperdinámico con tensión arterial elevada, soplo sistólico y un nódulo tiroideo de agrandamiento progresivo; en todo momento se ha encontrado afebril y con buen estado general. Determinaciones analíticas: TSH = 0,01UI/mL (VN:0,25-6,16); T4L = 4,78ng/dL (VN:0,70-1,64); T3L = 1,10ng/dL (VN: 0,2-0,5); TSI = 1 (negativos); Tiroglobulina = 523; Anticuerpos antitiroideos < 60 (negativos). La ecografía tiroidea muestra un lóbulo derecho de gran tamaño con una lesión sugerente de un hematoma próximo a la canalización de una vía central. A los 29 días del ingreso, ante la persistencia del bocio y la alteración hormonal, se realiza gammagrafía con tecnecio encontrándose un nódulo frío bien delimitado de grandes dimensiones en el mismo lóbulo. Ante tal hallazgo se procede a la realización de una punción-aspiración con aguja fina observándose abundantes hifas sugerentes de Aspergillus fumigatus, confirmadas con el cultivo de la muestra. No se observaron focos de afectación por hongos a otros niveles.

La clínica de tirotoxicosis se controló con betabloqueantes y, confirmada la infección fúngica, se inició tratamiento antifúngico con itraconazol oral lográndose una progresiva normalización de los niveles de hormonas tiroideas así como la desaparición del nódulo.

Conclusión: La infección tiroidea por Aspergillus fumigatus, con o sin alteración de la función, se ha descrito como complicación local de una aspergilosis diseminada en pacientes inmunocomprometidos. Nuestro caso constituye una doble aportación por cuanto asoció clínica de tirotoxicosis y cursó sin aspergilosis diseminada.

Comentarios: El S-HBS-R representa un trastorno que cursa de forma recidivante con sudoración profusa, palidez severa, somnolencia, bradicardia y temperatura axilar entre 34 °C y 35,5 °C. Su duración es variable (días a semanas) aunque tanto ésta como su recurrencia mejoran con la edad y, en algún caso, con tratamiento antiserotoninérgico. Por otra parte, se ha encontrado alteraciones de la curva TRH-TSH en alguno de estos pacientes lo que va a favor de una disfunción hipotalámica.

82
NÓDULO TIROIDEO AUTÓNOMO NO TÓXICO. A PROPÓSITO DE UN CASO TRATADO CON YODO RADIOACTIVO

J. Guerrero Fernández, M.A. Molina Rodríguez, M.T. García-Ascaso, L. Deiros Bronte, E. Martín Campagne y R. Gracia Bouthelier

Servicio de Endocrinología Pediátrica. Hospital infantil La Paz. Madrid.

Introducción: El diagnóstico diferencial de un nódulo hipercaptante incluye tiroiditis, adenoma, hiperplasia y, rara vez, carcinoma. Desde el punto de vista funcional, puede ser tóxico o no tóxico, y autónomo o dependiente de TSH. Presentamos un caso de nódulo caliente eutiroideo y autónomo que fue tratado con éxito mediante yodo radioactivo.

Caso clínico: Niña de 11 años de edad que remiten para valoración por bocio eutiroideo. Los antecedentes, tanto personales como familiares, carecían de interés. En la exploración física destacaba la presencia de un bocio a expensas del lóbulo inferior derecho (LID), indoloro y con ausencia de adenopatías regionales.

Exploraciones complementarias: T4L: 1,46 ng/dL (VN: 0,70-1,74), TSH: 4,12 ng/dL (VN: 0,25-6,15); anticuerpos antitiroideos negativos. Ecografía tiroidea: masa redondeada de 21 × 15 × 10 mm, sólida e hipoecoica en LID. Gammagrafía con I123: nódulo caliente. Punción aspiración con aguja fina (PAAF): imagen sugestiva de bocio coloide.

Evolución: En ausencia de tratamiento médico no se constataron cambios en cuanto a tamaño y función tiroidea, si bien, desde el punto de vista gammagráfico, el nódulo hipercaptante acabó anulando el resto de la glándula 2 años después del diagnóstico. Con radioiodo (I^{131}) a una dosis de 10 mCi se ha logrado la normalización gammagráfica del resto de la glándula.

Discusión: Nuestro caso se corresponde con un nódulo eutiroideo cuya benignidad y evolución en cuanto a tamaño permitió la simple observación clínico-analítica durante los primeros años desde el diagnóstico. Con la segunda gammagrafía y unos valores de TSH discretamente disminuidos, se pudo concretar la autonomía de dicho nódulo y se procedió al tratamiento con radioyodo evitándose, así, la posibilidad de que se hiciera tóxico.

Comentarios: El tratamiento con radioyodo de los nódulos autónomos constituye una alternativa terapéutica eficaz y frecuentemente empleada en pacientes adultos. Por lo excepcional de su empleo en pediatría contribuimos con una nueva aportación en la que dicha terapia resultó eficaz.

83
NEOPLASIA ENDOCRINA MÚLTIPLE 2-A EN LA INFANCIA

I. Díez López[1], M.D. Rodríguez-Arnao[1], A. Rodríguez[1], M. Moreno[1], J. Cerdá[1], J. Vázquez[1], J.R. Polo[2] y J. Menarguez[3]

[1]Unidad de Metabolismo y Desarrollo, Departamento de Pediatría y Cirugía Pediátrica. [2]Servicio Cirugía General y [3]Anatomía Patológica. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid.

La neoplasia endocrina múltiple (MEN) tipo 2-A es un síndrome hereditario autosómico dominante. Se caracteriza por la presencia de carcinoma medular de tiroides (CMT) (100%) feocromocitoma (50%) y adenomas paratiroideos hiperfuncionantes (20%). Histológicamente las células parafoliculares tiroideas evolucionan en fases progresivas a hiperplasia, micronódulos multicéntricos, microcarcinomas y macrocarcinomas metastásicos multifocales.

El diagnóstico basado en la elevación de los niveles de calcitonina (CT) (basal o tras estímulo) en los familiares del paciente coincide con etapas avanzadas de la enfermedad, de peor pronóstico y difícil tratamiento. El estudio molecular del proto-oncogen RET (10q11.22) permite identificar a los portadores afectos.

Presentamos 5 pacientes con familiares directos diagnosticados de MEN 2-A. En todos se realizó determinación del proto-oncogen RET, con técnica de análisis DNA molecular para las distintas mutaciones, efectuando tratamiento específico en caso de positividad del mismo.

Comunicaciones pósters 20/4/04 16:26 Página 148

Los pacientes eran asintomáticos clínicamente y los niveles de CT basal normales (14-20 pg/ml). Eutiroideos (T4L 1,0-1,8 ng/dl; TSH 0,5-2,0 uU/ml). Las pruebas de imagen (ecografía y gammagrafía tiroidea Tc-99) no mostraban alteraciones de la morfología ni de la captación del radio-isótopo. Valores de calcio, PTH, adrenalina, noradrenalina, dopamina y vanilmandélico, normales en todos los casos. La edad del diagnóstico y tratamiento (tiroidectomía total con revisión de las glándulas paratiroideas y de linfáticos loco-regionales, con identificación del nervio recurrente) coinciden con la edad de presentación.

Caso 1: JGS, varón de 9 años. Proto-oncogen RET positivo Cys-634-Arg. Antecedentes familiares (AF): Madre MEN 2-A con CMT, feocromocitoma y liquen amiloideo cutáneo. Anatomía patológica (AP): Hiperplasia de células C.

Caso 2: ELS, varón de 8 años. Proto-oncogen RET positivo Cys-634-Arg. AF: Madre MEN 2-A con CMT. AP: Hiperplasia de células C, con agrupaciones focales micronodulares. Adenoma paratiroideo de 0,5 cm que precisó realizar exéresis con implantación en antebrazo izquierdo de glándula paratiroides que mantiene normofunción de PTH.

Caso 3: NCB, mujer de 7 años. Proto-oncogen RET positivo Cys-634-Arg. AF: Padre MEN 2A con CMT y feocromocitoma. AP: Microcarcinoma CMT localizado. Adenopatías negativas.

Caso 4: TBG, mujer de 4 años. AF: Padre y abuelo paterno MEN 2-A (CMT). Proto-oncogen RET positivo Cys-634-Tyr. AP: Hiperplasia difusa de células parafoliculares.

Caso 5: JFG, varón de 3 años. AF: Madre y abuelo materno MEN 2-A (CMT). Proto-oncogen RET positivo Cys-634-Tyr. Pendiente de cirugía.

Evolución y comentarios: La cirugía no presentó complicación alguna. Todos los pacientes intervenidos están recibiendo tratamiento hormonal sustitutivo con L-tiroxina oral a dosis de 1-1,5 mcg/kg/día, manteniendo normofunción tiroidea. Controles periódicos de calcio, PTH y catecolaminas: Normales. El paciente 2 precisó 1-25 dihidroxicolecalciferol y calcio de forma transitoria (3 meses). Los valores de CT plasmática permanecen indetectables (< 10 pg/ml) en todos los casos, con rango de 1-7 años desde la realización del tratamiento quirúrgico.

El estudio AP destaca la persistencia de hiperplasia a los 9 años (Caso 1), y aparición de microcarcinoma a los 7 años (Caso 3) con mutación coincidente del proto-oncogen RET.

El diagnóstico precoz y la tiroidectomía profiláctica son mandatorios en estos pacientes.

84
CARCINOMA MEDULAR DE TIROIDES METASTÁSICO (MEN 2-A)

I. Díez-López[1], M.D. Rodríguez-Arnao[1], A. Rodríguez[1], M. Moreno[1], J. Cerdá[1], J. Vázquez[1], A. Larrad[2] y J. Menarguez[3]

[1]Unidad de Metabolismo y Desarrollo, Departamento de Pediatría y Cirugía Pediátrica. [2]Servicio Cirugía General y [3]Anatomía Patológica. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid.

La neoplasia endocrina múltiple tipo 2-A (MEN 2-A) cursa con evolución de las células parafoliculares hasta presentar en el 100% de los pacientes carcinoma medular de tiroides (CMT) con evolución letal con metástasis inicialmente linfáticas, posteriormente hepáticas y pulmonares.

La secuenciación del proto-oncogen RET (10q11.22) permite la caracterización precoz de los pacientes de riesgo, siendo la tiroidectomia total preventiva la principal herramienta terapéutica.

Caso clínico: Niña de 10 años de edad que consulta por aumento de tamaño de la cara anterior del cuello, sin otra sintomatología acompañante. *Antecedentes familiares:* Madre y abuela materna MEN 2-A (CMT, adenoma paratiroideo hiperfuncional y feocromocitoma). Un hermano de 20 años, MEN-2A con CMT.

Exploración: Destaca bocio grado III a expensas de un nódulo de 3 cm de diámetro en lóbulo izquierdo tiroideo. Fenotipo sin alteraciones.

Datos complementarios: Analítica: T4 libre 1,4 ng/dl (N 0,8-2,0); TSH 2,3 uU/ml (N 0,5-4,5). Calcitonina (CT) > 2.400 pg/ml (N 14,0-20,0). Calcio, fósforo, PTH, adrenalina, noradrenalina, dopamina y vanil mandélico: normales.

Genética molecular: Proto-oncogen Ret positivo: Cys 634 Tyr.

Gammagrafia tiroidea (Tc99):* nódulo no captante coincidente con la exploración. TAC tóraco-abdominal: Adenopatias cervicales y medIastínicas de diámetro superior a 1 cm.

Tratamiento: Intervención quirúrgica con tiroidectomía total y linfadenectomía radical, confirmándose en anatomía patológica macrocarcinoma CMT multicéntrico con infiltración vascular y extensión ganglionar. Administración I-131* a dosis ablativas y tratamiento hormonal sustitutivo con L-tiroxina (L-T4) oral.

Evolución: Ha permanecido durante siete años asintomática. Controles periódicos con descenso de CT a cifras < 300 pg/ml. Eutiroidea, actualmente recibe L-T4 1,5 mcg/kg/día p.o. Normocalcémica. Catecolaminas normales. Pruebas de imagen (TAC cérvico-torácico y abdominal, Tomografía por Emisión de Positrones-PET, Octreoscan): Negativas. Última revisión, correspondiendo a 17 años de edad cronológica: Peso 59 kg, Talla 167 cm, Estadio de Tanner V, cuello cicatriz de Kocher. Analítica normal excepto elevación de CT hasta 1585 pg/ml. No adenopatías ni depósitos patológicos detectables en TAC, PET ni Octreoscan.

Comentarios: Son muy infrecuentes los pacientes de CMT en edad pediátrica pero la evolución metastásica puede ser letal en 30% de los pacientes a los 5 años del diagnóstico. La elevación de los valores de CT plasmática es indicativa de recidiva. La prueba de imagen recomendada como más específica para la localización de las metástasis es el PET, en este caso negativo.

Las alternativas terapéuticas incluyen re-exploración quirúrgica del cuello, de muy difícil realización pero recomendada en 94% de las publicaciones; octreotide si la prueba con octreoscan es positiva (presencia de receptores de somatostatina en CMT); inmunoterapia con utilización de pre-procalcitonina/interleukina 12, aún en fases experimentales; quimioterapia en combinación alternativa de doxorrubicina-estreptozotocina y 5-fudacarbazina. Las respuestas son parciales, logrando únicamente estabilización en la mayoría de los casos. *1.* El CMT metastásico (MEN 2-A) presenta mal pronóstico y tratamiento, con evolución letal. *2.* En la infancia es imprescindible realizar diagnóstico y tratamiento precoces (determinación del Proto-oncogen Ret en los familiares de pacientes con CMT y en los casos positivos realizar tiroidectomía profiláctica, recomendada antes de los 5 años de edad.

Comunicaciones pósters 20/4/04 16:27 Página 149

85
TIROIDECTOMÍA PRECOZ EN NIÑOS CON NEOPLASIA ENDOCRINA MÚLTIPLE (MEN-2)

J.A. Nieto Cuartero, J.C. Ollero Fresno, I. González Medeiro, A. Mínguez, J. Benítez y M. Robledo

Servicios de Endocrinología, Cirugía, Anatomía Patológica y Radiología. Hospital Niño Jesús. Madrid.

Introducción: Desde los trabajos de Telander y Cols USA revisando los niños con (MEN-2) y carcinoma medular de tiroides entre los años 1975 y 1986, se ha insistido mucho en la precocidad del diagnóstico y de la tireidectomía una vez hecho el diagnóstico, tan precozmente como sea posible, si es posible antes de los 3 años de vida.
Material y métodos: Presentamos dos familias con multiples miembros afectados, con estudio molucular de gen RET (10q11.2) positivo en todos los casos, sin relación de parentesco entre ellas y diagnosticados de (MEN-2) y tres niños con tiroidectomia precoz y positividad del gen RET (10q11.2) en todos ellos.
1.ª Familia: Madre de 36 años y 4 tios maternos afectos y cuatro primos intervenidos mediante tiroidectomía en todos ellos (estudio genético en el CINIO-Centro Nacional de Investigaciones Oncológicas). La madre con dos mellizos de 7 años y uno solo de los niños está afecto del gen RET (10q11.2) a la madre se le realizó tireidectomía total siendo diagnósticada de MEN IIa y Carcinoma medular de tiroides de 2 mm sin invasión local y microcarcinoma papilar de tiroides de 3mm, sin invasión sobre hiperplasia de células C. El mellizo afecto se le realizó tiroidectomía total a la edad de 7 años mostrando una hiperplasia de células C más dos focos de microcarcinoma medular de tiroides.
2.ª Familia: Madre de 35 años con dos hijos afectos del gen RET (10q11.2) de 9 y 3 años de vida y con antecedentes familiares del abuelo materno con carcinoma medular de tiroides. Se realizó tiroidectomía total tanto en la madre como en los niños mostrándose carcinoma medular de tiroides en la madre y en el niño de 9 años y únicamente mostrándose hiperplasia de células C en el niño de 3 años.
Conclusiones: *1.* Destacamos la importancia de iniciar el despistage de todos los familiares y niños afectos del MEN-2 y con gen RET (10q11.2) positivos. *2.* Recomendamos la tirodectomía total cuanto antes sea posible,antes de los 3 años de edad y si es posible incluso nada más tener el diagnóstico a partir del año de edad.

86
CÁNCER DE TIROIDES. REVISIÓN DE OCHO CASOS. TRATAMIENTO CON TSH RECOMBINANTE

M.E. Gallego Gómez, I. Carabaño Aguado, E. Pérez Estévez, J. Sánchez del Pozo y G. Lledó Valera

Unidad de Endocrinología Pediátrica. Departamento de Pediatría. Hospital Materno-Infantil 12 de Octubre. Madrid.

Objetivo: Describir las características epidemiológicas, clínicas, diagnósticas y terapéuticas de cáncer de tiroides en nuestro medio.
Material y métodos: Se revisan las historias clínicas de los ocho casos de cáncer de tiroides evaluados por la Unidad de Endocrinología Infantil del Hospital Doce de Octubre desde su apertura en 1980 hasta Febrero del 2004.
Resultados: *a)* Datos epidemiológicos: La relación de afectación por sexos fue de 1:1. La mediana de edad al diagnóstico fue de 11 años 6 meses para los niños y de 12 años para las niñas. En cuanto a sus antecedentes personales, cabe reseñar que un caso fue precedido de bocio con tiroiditis linfocitaria de larga evolución, uno asentó sobre un tiroides lingual y dos niños tenían antecedente de neoplasia hematológica (linfoma de Burkitt, leucemia linfoblástica aguda), con exposición a radioterapia holocraneal en este último. Ninguno de los pacientes presentaba historia familiar de nódulo tiroideo; en dos casos se documentó antecedente de endocrinopatía (DM tipo 2, hipotiroidismo). *b) Clínica:* El síntoma inicial más frecuente fue el nódulo tiroideo (sin lateralidad definida), que en la mayor parte de los casos mostró a la palpación consistencia firme, superficie regular, adherencia a planos profundos y dolor. Su tamaño medio fue de 2,5 cm. Tres niños presentaban, además, adenopatías laterocervicales. En el caso asociado a tiroides lingual apareció disfagia y hematemesis. *c) Diagnóstico:* Se realizó a expensas de clínica, ecografía cervical, PAAF del nódulo (carcinoma papilar: 6 casos; carcinoma medular: 1 caso; carcinoma folicular: 1 caso), gammagrafía cervical (nódulo frío: 50%; depósito irregular: 12%; otros: 38%), PAAF de ganglios (diseminación linfática en 3 pacientes), gammagrafía ósea (normal en todos los casos) Y Rx/TC tórax (1 caso con metástasis pulmonares al diagnóstico). *d) Tratamiento:* Todos los pacientes fueron sometidos a cirugía (tiroidectomía total en 4 casos; tiroidectomía extendida en 2 casos; tiroidectomía subtotal en 1 caso; resección de tiroides lingual: 1 caso) y posterior supresión hormonal. Siete pacientes recibieron posteriormente radioyodo (dosis media: 287,5 mCi). En uno de los pacientes se utilizó TSH recombinante, cuya eficacia y seguridad está por determinar. *e) Supervivencia:* 100% de los casos.
Conclusión: El cáncer de tiroides es una entidad infrecuente en la edad pediátrica, que se suele presentar como nódulo tiroideo. A pesar de que pude estar diseminado ya en el momento de su diagnóstico, su pronóstico es excelente. Su tratamiento requiere un abordaje multidisciplinar por parte de endocrinólogos, cirujanos y radioterapeutas.

87
CARCINOMA DE TIROIDES EN LA INFANCIA: EXPERIENCIA EN EL HOSPITAL DE SABADELL

S. Sadino Vallvé, R. Nosas, R. Corripio y J. Rivera

Unidad de Endocrinología Pediátrica. Corporación Parc Taulí. Sabadell.

Introducción: El carcinoma de tiroides (CT) es una entidad poco frecuente representando el 0,6-1,6% de los tumores malignos infantiles.
Objetivo: Analizar las características clínico-analíticas, radiológicas y anatomopatológicas de los CT controlados en la Unidad de Endocrinología Pediátrica de nuestro Hospital.
Casos clínicos: Tabla 1 (página siguiente).
Comentarios: *1.* Es fundamental la palpación del tiroides en la edad pediátrica para la detección precoz de anomalías tiroideas. *2.* La palpación de un tiroides de consistencia dura nos debe hacer replantear el diagnóstico de tiroiditis autoinmune. *3.* En los pacientes portadores de la mutación RET en familias con MEN 2 A está indicada la tiroidectomía profiláctica antes de los 5 años de edad.

Comunicaciones pósters 20/4/04 16:27 Página 150

TABLA 1.

	Caso 1	Caso 2	Caso 3	Caso 4 y 5	Caso 6
Edad	8 años	12 años	12 años	6 y 7 años	6 años
Sexo	Femenino	Masculino	Femenino	Femenino	Masculino
Motivo de consulta	Pubertad precoz	Control tiroiditis	Bulto en cuello Disfagia	Portadoras RET MEN 2 A	Portador RET MEN 2 A
Exploración física	Tiroides dura No adenopatias	Bocio multinodular duro	Tumor blando Cuello	Normal	Normal
Función tiroidea Ac TPO y TG Calcitonina Metanefrinas	Eutiroideo Positivos	Eutiroideo Positivos	Eutiroidea Negativos	Eutiroideas Negativos Normal Normal	Eutiroideo Negativos Normal Normal
Ecografía tiroidea	↑ Lóbulo I heterogeneo	↑ heterogeneo multinodular	Masa sólida 2 × 2 cm lóbulo D		
Gammagrafía	Hipocaptación lóbulo I	Hipocaptación lóbulo D	Hipocaptación lóbulo D		
TC cervical	Lóbulo I ↑ Hipodensidad Adenopatías cervicales < 1cm	Hipodensidad lóbulo D Metástasis pulmonares	Masa 2,5 × 2,5 cm lóbulo D		
PAAF	CT papilar	CT papilar	Microfolicular		
Anatomía patológica	CT papilar 1,8 cm metástasis ganglionares	CT papilar metástasis ganglionares	CT folicular mínimamente invasivo	CT medular ("early") multifocal bilateral	2 focos CT medular bilateral
Cirugía	Tiroidectomía vaciamiento ganglionar	Tiroidectomía vaciamiento ganglionar	Lobectomía D Lobectomía I residual	Tiroidectomía profiláctica	Tiroidectomía profiláctica
Tratamiento	L-T_4 supresora I^{131} ablativo	L-T_4 supresora I^{131} ablativo Quimioterapia	L-T_4 supresora I^{131} ablativo	L-T_4 sustitutivo	L-T_4 sustitutivo
Seguimiento	Eco cervical y abdominal: N TG: normal	Tc tórax persistencia metástasis pulmonares	Rx tórax eco abdominal: N TG normal	Eco cerv abd: N calcit: N Ca: N metanefrinas: N	Eco cerv abd: N calcit: N Ca: N metanefrinas: N

*MEN 2 A: neoplasia endocrina multiple tipo 2A N: normal, calcit: calcitonina, cerv.: cervical, abd.: abdominal, Ca: calcio.

88
CÁNCER DE TIROIDES EN JÓVENES: SEGUIMIENTO A LARGO PLAZO

R. Casañ Fernández, M. Gómez, P. Cubells, S. García, K. García, E. Solá, C. Morillas, H. Peña, M. Muñoz y A. Hernández
Servicio de Endocrinología. Hospital Universitario Doctor Peset. Valencia.

El cáncer diferenciado de tiroides (CDT) es una entidad poco frecuente, que en la infancia y juventud adquiere características propias que lo diferencian del CDT en adultos. Según la literatura, suelen detectarse en estadios más avanzados que en adultos, aunque tienen mejor pronóstico. Se ha postulado que el tratamiento con I^{131} en estas edades puede producir alteraciones en la edad adulta, como infertilidad o aparición de otros tumores en estos pacientes.

Presentamos una serie de 13 pacientes con CDT (3 H y 10 M), con una media de edad al diagnóstico de 17 ± 2 años (rango 11-21) que han sido seguidos en nuestro servicio a largo plazo (mediana de seguimiento 20 años, rango 8-25 años): *a)* La forma de presentación fue como nódulo tiroideo solitario en 4 casos (30,7%), nódulo con adenopatía satélite en 8 (61,5%), y adenopatía sin nódulo en 1 caso (7,7%). Aparecieron sobre tejido tiroideo ectópico en 2 casos (1 en tiroides sublingual y 1 en quiste tirogloso). *b)* Se realizó tiroidectomía total y ablación con I^{131} en todos los pacientes (100%). *c)* La estirpe fue papilar en todos, 3 de ellos variante papilo-folicular (30,8%). *d)* En el momento de la cirugía 5 infiltraban la cápsula tiroidea (38,4%). *e)* Los estadios al inicio fueron: 3 pacientes T1 N1 M0 (23%), 6 pacientes T2 N1 M0 (46%), 1 paciente T3 N1 M0 (7,7%), y en 3 casos existían metástasis en el momento del diagnóstico, 2 de ellos en pulmón y en el caso restante en pulmón y mediastino (2 de ellos T2 N1 y uno T3 N1). *f)* En cuanto a recurrencias, 2 pacientes (13,3%) sufrieron recidiva local al año de la ablación. Los pacientes con metástasis al diagnóstico curaron con la primera dosis de I^{131}. *g)* Sobre la historia reproductiva, 2 de las 10 pacientes de sexo femenino (20%) tuvieron amenorrea con LH > 15 mU/mL durante el primer año tras el tratamiento, transitoria en todos los casos. Posteriormente, 6 pacientes (5 M y 1 H) han tenido hijos (46,2%). *b)* En la actualidad todos ellos cumplen criterios de

Comunicaciones pósters 20/4/04 16:27 Página 151

curación, y siguen con tiroxina a dosis supresoras, sin que se hayan detectado recurrencias ni otras neoplasias.
Conclusiones: *1.* En niños y jóvenes, el CDT se detecta en estadios avanzados, siendo frecuente la invasión de la cápsula tiroidea y las metástasis a distancia. *2.* Pese a este inicio más agresivo, el pronóstico es bueno si se tratan siguiendo un estricto protocolo. *3.* La ablación metabólica con I^{131} en pacientes jóvenes con CDT se muestra como un procedimiento efectivo y seguro, sin objetivarse secuelas a largo plazo.

METABOLISMO Y NUTRICIÓN

89
HIPERINSULINISMO NEONATAL. UN CASO DE EVOLUCIÓN ATÍPICA CON IMPLICACIONES TERAPÉUTICAS

F. Rovira, M. Camprubi, G. Castillejo, R. Collell, J.M. Barroso y A. Balaguer
Unidad de Endocrinología Pediátrica. Hospital Sant Joan de Reus. Reus.

Introducción: El hiperinsulinismo es la causa más frecuente de hipoglucemia intensa y persistente durante el período neonatal. Durante este período, el hiperinsulinismo transitorio, característico de hijos de madres diabéticas o de recién nacidos de bajo peso, es la entidad más frecuente. El diagnostico precoz y la instauración de un rápido tratamiento son las mejores armas para la prevención del daño neurológico. A pesar de ello, en ocasiones se plantea la duda de realizar sólo un tratamiento sustitutivo o asociar además tratamientos farmacológicos cuando el cuadro es persistente.
Caso clínico: Presentamos un caso de hipoglicemias neonatales en un recién nacido varón de bajo peso para la edad gestacional (RNBP). Gestación controlada 38 + 3/7 SG. Serologías negativas. P: 2.160 g; (p < 3) T 46 cm (p 25); PC 30,5 cm (p 25). Al nacimiento se realizaron controles seriados de glucemias presentando varias hipoglucemias asintomáticas que requirieron la administración suplementaria de glucosa hasta unos requerimientos que alcanzaron los 20 mg/kg/min para mantener glucemias.
En el estudio destacaba: Relación glucosa insulina 2,7 (N > 5); Carnitina normal; cuerpos reductores en orina negativos; ausencia de acidosis metabólica y estudio metabólico normal. Tras 1 mes de ingreso en unidad neonatal, persisten los requerimientos altos de glucosa que se administran por sonda nasogástrica. A pesar de ello se decide no iniciar tratamiento médico.
El paciente presenta una mejoría clínica progresiva con normalización de la relación glucosa/insulina que permite retirar por completo los aportes suplementarios de glucosa a los 4 meses de vida.
Comentarios: El hiperinsulinismo durante el período neonatal puede ser permanente, del que se conocen hasta 6 entidades genéticamente definidas, o transitorio. Característicamente los cuadros de hiperinsulinismo transitorio suelen durar uno o dos días en los hijos de madre diabética y hasta una semana en RNBP. El caso que se presenta es un caso excepcional de hiperinsulinismo transitorio tanto por la duración del cuadro, unos cuatro meses, como por los altos requerimientos de glucosa. Este caso plantea la duda de cuando iniciar tratamientos farmacológicos en los hiperinsulinismos y aconseja un control evolutivo largo, en el que se garanticen aportes suficientes de glucosa, antes de plantear un tratamiento farmacológico.

90
DEFICIENCIA DE FRUCTOSA 1,6 BIFOSFATASA

S. Betancourt, M. Gussinyer, M. Del Toro, M. Clemente, D. Yeste, M. Albisu y A. Carrascosa
Endocrinología Pediátrica. Hospital Materno Infantil Vall d'Hebrón. Barcelona.

Introducción: Descrita en 1970, la deficiencia de fructosa 1,6-bifosfatasa (FBPasa) es una enfermedad de herencia autosómica recesiva, que ocasiona un importante desacoplamiento metabólico, al evitar el uso de precursores endógenos como el lactato, el glicerol y la alanina en los procesos neoglucogénicos del organismo. De presentación fundamental pero no exclusiva, durante los primeros meses de la vida, se caracteriza por graves episodios de hipoglucemia, acidosis metabólica severa, hiperuricemia, cetonemia, aumento de alanina y glicerol en orina y deterioro del estado de conciencia, tras el ayuno prolongado o durante procesos infecciosos. El diagnóstico se efectúa valorando la actividad FBPasa hepática en muestras obtenidas por biopsia, y el tratamiento se basa en la instauración de un régimen alimentario rico en carbohidratos (evitando fructosa) asociado a recomendaciones como evitar el ayuno prolongado y la administración frecuente de alimentos ricos en dextrinomaltosa en caso de fiebre o estrés.
Descripción del paciente: Paciente de sexo femenino de 12 años de edad, trasladada a nuestro Hospital tras presentar deterioro del estado de conciencia y vómito, 12 horas después de realizar de ejercicio físico intenso con baja ingesta. Antecedentes familiares no relevantes. Refiere dos episodios previos similares, el primero a los 8 años de edad asociado a GEA y el segundo a los 11 años durante faringoamigdalitis bacteriana, requiriendo ingreso a unidad de cuidados intensivos.
Examen físico: Paciente inconsciente (Glasgow 6), normohidratada sin signos de dificultad respiratoria. TA: 170/77 mmHg, FC: 113 x′, sat O2: 95% (FIO2 21%), Temp. rectal 33 °C. Faringe hiperémica sin exudados. Auscultación cardiopulmonar y abdomen normal. Adecuada perfusión distal. No signos meníngeos.
Evolución clínica: En urgencias presenta convulsión tónico clónica generalizada objetivándose glucemia capilar baja (Low) y acidosis metabólica severa. Tras ser intubada, recibe 1 bolo de glucosa y 2 dosis de bicarbonato de sodio. Corregida la hipoglucemia, se registra hiperglucemia a pesar de aporte de glucosa adecuado y persistencia de acidosis metabólica con anion-gap elevado. 2 horas después, hemodinámicamente estable y con diuresis normal, es extubada. Paciente normoglucémica, persiste acidótica 19 horas después del ingreso. Al segundo día es trasladada a planta de pediatría. Evoluciona satisfactoriamente siendo dada de alta con indicaciones y control por consulta externa.
Exámenes complementarios: a) Ingreso: En sangre: Glucemia: 42 mg/dl, fosfato: 5,9 mg/dl, urato: 12,3 mg/dl, amonio: 63,6 μmol/L lactato: 11,3 mmol/L (vn:0,3-2,1), acetoacetato: 416,4 μmol/L (vn:10-200) y β hidroxibutirato: 2461 μmol/L (vn:15-700). Cocientes lactato/piruvato y acetoacetato/β hi-

Comunicaciones pósters 20/4/04 16:27 Página 152

droxibutirato normales. α Alanina: 937,3 μmol/L (vn:146-494). En orina: Glicerol: 3100 mmol/mol creat. Aumento de glicerol 3 fosfato no cuantificado y azucares reductores: positivos sin glucosuria. Aciduria dicarboxílica discreta. *b)* 20 horas: Glucosa 136 mg/dl, fosfato: 3,8mg/dl, urato: 10,9 mg/dl y lactato: 4,9 mmol/L. Confirmación enzimática en proceso.

Conclusiones: La coexistencia de alteraciones del sensorio, hipoglucemia, acidosis metabólica con anio-gap elevado, hiperuricemia, cetonemia y aumento de la excreción urinaria de alanina, lactato, glicerol y glicerol 3 fosfato, en el contexto clínico de la paciente, sugieren fuertemente la existencia de un déficit de la fructosa 1,6 bifosfatasa. La asociación de hiperglucemia y acidosis metabólica de difícil corrección, al cuadro clínico, puede explicarse como consecuencia del secuestro de fosfato inorgánico por los sustratos de la enzima afectada, con disminución de la síntesis de ATP, incremento del ADP y compromiso de la secreción de insulina.

91
HIPOMAGNESEMIA CON HIPOCALCEMIA SECUNDARIA: A PROPÓSITO DE UN CASO

V. Llorente Miguel, M.E. Gallego Gómez, J. Sánchez del Pozo y G. Lledó Valera

Unidad de Endocrinología Pediátrica. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid.

Introducción: El magnesio es el segundo catión intracelular más abundante. Actúa como cofactor de cientos de enzimas, incluyendo la bomba de sodio-potasio ATPasa. Su absorción intestinal es inversamente proporcional a la cantidad ingerida, gracias a un doble sistema de transporte saturable y no saturable. El riñón es el principal órgano regulador de los niveles de magnesio por mecanismos de filtración y reabsorción, no influidos por factores hormonales. El déficit de magnesio produce hipocalcemia, con niveles inapropiadamente bajos de PTH y resistencia a nivel renal y óseo a la acción de ésta. En esta situación los niveles de calcio a menudo no se normalizan con suplementos de calcio y vitamina D. La hipomagnesemia produce hiperexcitabilidad muscular, con tetania latente (signos de Chvostek y Trousseau) o clínica. Otras alteraciones asociadas son hipopotasemia y arritmias cardíacas.

Observación clínica: Paciente de 6 años y 9 meses de edad, que acude a Urgencias por presentar espasmo carpopedal bilateral de 45 minutos de duración, acompañado de parestesias. En las 12 horas previas había presentado 4 vómitos y 2 deposiciones blandas, sin productos patológicos, y sin fiebre. Como única ingesta de fármacos refiere administración de 250 mg de ácido acetilsalicílico, que vomitó posteriormente. No refieren episodios previos similares, antecedentes de temblor o hiperexcitabilidad en el período neonatal ni procesos intercurrentes de interés. Peso 24 kg (P50-75). Talla 116,5 cm (P25-50). En los antecedentes familiares destaca que el abuelo materno y paterno son primos hermanos; no hay cuadros de tetania ni alteraciones hormonales en la familia. Se realiza analítica: hemograma sin alteraciones. Bioquímica: calcio iónico 0,7 mmol L (normal 1,12-1,23), fósforo 5 mg/dL, urea 24 mg/dL, creatinina 0,4 mg/dL, sodio 140 mEq/L, potasio 3,8 mEq/L. Gasometría venosa: pH 7,37, pCO2 42 mmHg, pO2 47 mmHg, bicarbonato 25 mEq/L. Se inicia tratamiento con dos dosis de 10 ml de gluconato cálcico al 5%, intravenoso lento, logrando niveles de calcio iónico de 1,06 mmol/L. Ingresa para estudio y tratamiento, con perfusión de gluconato cálcico a 2 mEq/kg/día, disminuyendo progresivamente. A la vez se inicia aporte oral de calcio y calcitriol, consiguiendo calcios iónicos seriados de 0,9-1,07 mmol/L. Antes de iniciar el tratamiento se determinan niveles de PTH: 12,9 pcg/ml (VN 6-57), 1,25-hidroxi-vitamina D: 53,8 pcg/ml (VN 20-67), magnesio: 1,2 mg/dL (VN 1,5-2,3). Al 7.º día persisten niveles bajos de magnesio (1,1 mg/dL), con PTH de 8,7 pcg/ml, por lo que se añade magnesio oral, consiguiendo normalización de la magnesemia. Es dada de alta, manteniendo suplementos orales de calcio 500 mg/12 h, calcitriol 0,25 mcg/12 h y magnesio 500 mg/12 h. De forma ambulatoria se realiza estudio de malabsorción intestinal: inmunoglobulinas normales, anticuerpos de enfermedad celíaca negativos, parásitos negativos, biopsia intestinal normal. La función renal estimada por excreción fraccionada de iones y aclaramiento de creatinina es normal. La retención renal de magnesio tras infusión intravenosa (protocolo de Ryzen Elbaum N y Singer F, 1985) es de un 80% (déficit de magnesio definido si superior al 50%). Se determinan calcemia y magnesemia en la madre y el hermano de la paciente, siendo normales. Tras seis meses de seguimiento los familiares de la paciente deciden suspender el tratamiento, lo cual produce una nueva crisis de espasmo carpopedal, con magnesio de 1,3 mg/dL, precisando ingreso y reintroducción de los suplementos de calcio, vitamina D y magnesio.

Discusión: hasta ahora existen pocos casos descritos de hipomagnesemia primaria. Una parte de los pacientes presentan hipomagnesemia familiar con hipercalciuria y nefrocalcinosis. En ésta, se producen pérdidas renales de calcio y magnesio por mutación en la proteína CLDN16, implicada en la reabsorción de magnesio a través de las uniones intercelulares del epitelio tubular renal. Otro cuadro distinto es la hipomagnesemia autosómica recesiva con hipocalcemia secundaria, que afecta a lactantes en las primeras semanas de vida. En estos pacientes se han descrito varias mutaciones en el gen TRMP6 (cromosoma 9q22), que codifica una proteína implicada en el transporte activo de magnesio a nivel intestinal. Se desconoce si alteraciones menores de esta proteína podrían dar lugar a formas más leves del cuadro, similares a la de nuestra paciente.

92
ADIPONECTINA EN EL DÉFICIT DE GH, OBESIDAD Y DIABETES MELLITUS TIPO 1 EN NIÑOS

L. Castro-Feijoó[1], A. Peñalva[2], S. Tovar[2], J. Barreiro[1], P. Cabanas[1], T. Arévalo[1], F.F. Casanueva[3], C. Diéguez[2] y M. Pombo[1]

[1]Unidad de Endocrinología Pediátrica, Crecimiento y Adolescencia. Departamento de Pediatría.
[2]Departamento de Fisiología. Facultad de Medicina.
[3]Laboratorio de Endocrinología Molecular.
Hospital Clínico Universitario y Universidad de Santiago de Compostela.

La adiponectina es una proteína plasmática, recientemente descrita, producida por el tejido adiposo y asociada con el metabolismo energético. Se ha señalado también que es un importante mediador de la resistencia a la insulina. Nosotros, actualmente hemos iniciado estudios con la idea de evaluar su rol en diferentes patologías endocrino-metabólicas en el niño.

Comunicaciones pósters 20/4/04 16:27 Página 153

Objetivo: Determinación y valoración de los niveles de adiponectina en el niño con diagnóstico de déficit de GH, obesidad y diabetes mellitus tipo 1.
Metodología: Hemos examinado las concentraciones de adiponectina en plasma en 89 niños diagnosticados de: A) Deficiencia aislada de hormona de crecimiento (DAGH) antes de iniciar tratamiento con hormona de crecimiento: 18 niños y 13 niñas. B) Obesidad (IMC > P95 para edad y sexo) (12 niños y 15 niñas). C) Diabetes mellitus tipo 1 (3 niños y 5 niñas) y en un grupo control constituido por niños sanos (11 niños y 12 niñas). Las determinaciones fueron realizadas en la mañana y en ayunas y se les realizó a todos una exploración clínica completa.
Resultados: Nosotros no hemos observado ninguna evidencia de correlación entre las concentraciones de adiponectina y el SDS de IMC (índice de masa corporal). Los niveles de adiponectina en plasma fueron significativamente superiores en los individuos prepuberales comparados con los puberales y, dentro de este último grupo, más bajos en niños que en niñas. En los niños con déficit de GH las concentraciones de adiponectina (media ± DE) fue 33,00 ± 3,56 μg/mL, en los obesos 27,34 ± 2,74 μg/mL, en los niños con diabetes mellitus tipo1 46,06 μg/mL ± 2,04 μg/mL y en el grupo control 28,16 ± 2,57 μg/mL. Por tanto, no observamos diferencias significativas entre los pacientes con déficit de GH, obesidad y el grupo control. Sin embargo, encontramos que los niveles más altos de adiponectina fueron los de los pacientes diabéticos, con una diferencia significativa ($p < 0,02$) en relación al grupo control.
Conclusión: En niños, nosotros confirmamos la existencia de diferencias en los niveles de adiponectina entre el período prepuberal y puberal. Asimismo, en los niños púberes existen diferencias dependientes del sexo del individuo, siendo mayores los niveles de adiponectina en niñas que en niños. Sin embargo, a diferencia de otros estudios, no encontramos ninguna correlación con la adiposidad. Si destacamos el hecho de que hemos observado unos niveles elevados de adiponectina en los niños diabéticos tipo1.

93
RELACIONES DE LA ADIPONECTINA CON LA RESISTENCIA INSULÍNICA, LÍPIDOS PLASMÁTICOS Y TNF-α, EN EL NIÑO OBESO PREPÚBER

M. Campos[1], R. Cañete[1], I. Villada[2], J. Linde[2], M.C. Ramírez-Tortosa[2] y A. Gil[2]

[1]Hospital Universitario Reina Sofía. Córdoba.
[2]Facultad de Farmacia. Universidad de Granada.

La adiponectina es una adipocitoquina secretada exclusivamente por el tejido adiposo que parece intervenir en los adultos como modulador en la acción de la insulina y además presenta propiedades antiinflamtorias y antiaterogénicas.
Objetivo: Evaluar las concentraciones de adiponectina plasmática en niños obesos y controles prepuberales en situación de ayuno y período postprandial y correlacionarla con la resistencia a la insulina, parámetros lipídicos y mediadores de la inflamación.
Pacientes y métodos: Se han estudiado 34 obesos (23 niños, 11 niñas) y 20 controles (11 niños, 9 niñas), de edades medias 9,4 y 9,8 años respectivamente, sin mostrar diferencias significativas entre ambos.
Se determinaron adiponectina por R.I.A., insulina y TNF-α por ELISA, colesterol, HDLc, LDLc, Apo A1, Apo B y triglicéridos plasmáticos por métodos habituales. Se valoró la resistencia a la insulina por los índices HOMA y QUICKI. Se obtuvieron muestras en ayunas y tras ingesta de un desayuno estándar a 1, 2 y 3 horas Esta dieta contenía 428 kcal. distribuidas en 65 g de hidratos de carbono, 10 g de proteínas y 15 g de lípidos.
Resultados: La adiponectina se encontró disminuida en los obesos respecto de los controles en todas las determinaciones ($p < 0,001$) y asimismo no hubo diferencias significativas entre géneros.
Existió una correlación negativa en los niños obesos con insulinemia (log adiponectina-insulina $r = –0,650$, $p < 0,001$) y el índice HOMA (log adiponectina-HOMA $r = –0,658$, $p < 0,001$) y positiva con el índice QUICKI ($r = 0,643$, $p < 0,001$).
Se observó correlación positiva con los niveles de HDLc ($r = 0,635$, $p < 0,001$) y negativa con las concentraciones de triglicéridos ($r = –0,478$, $p < 0,001$) y Apo B ($r = –0,432$, $p = 0,001$), no hubo correlaciones significativas con otros parámetros lipídicos.
Se obtuvo correlación débilmente positiva con TNF-α (log adipoenctina-log TNF-α $r = 0,352$, $p = 0,024$).
Conclusiones: *1.* La adiponectina en niños obesos prepuberales está diminuida respecto a los controles, y asismismo no parece modificarse en períodos postprandiales. *2.* Los niveles bajos de adiponectina se asocian al síndrome de resistencia a la insulina. *3.* La adiponectina, en el niño obeso, puede estar relacionada con el comienzo de las alteraciones dislípémicas. *4.* El TNF-α en niños obesos prepuberales no muestra un papel importante en sus relaciones con la adiponectina.

94
POLIMORFISMO DEL RECEPTOR ADRENÉRGICO BETA 3 E ÍNDICES DE RESISTENCIA A INSULINA EN NIÑAS NO OBESAS

M. Chueca[1], M. Oyarzábal[1], C. Azcona[2], M.C. Ochoa[3], R. Pelach[4], A. Patiño[3], S. Berrade[1], M.J. Moreno-Aliaga[3], M.A. Martínez-González[5], J.A. Martínez[3] y A. Martí[3]

Grupo de Estudio Navarro de Obesidad Infantil (GENOI). Pamplona, Navarra.
[1]Unidad de Endocrinología Pediátrica. Hospital Virgen del Camino.
[2]Departamento de pediatría. Clinica Universitaria.
[3]Departamento de Fisiología y Nutrición y [5]Departamento de Epidemiología. Universidad de Navarra.
[4]Pediatra. Centro de salud. Barañain.

Objetivo: Examinar el perfil hormonal y bioquímico de niñas no obesas y analizar el polimorfismo triptofano 64 arginina (Trp64Arg) en el gen del receptor adrenérgico beta 3.
Pacientes y métodos: 87 niñas no obesas (Indice de Masa Corporal (IMC) < P97; tablas Hernández 1988), de 8-14 años de edad de 2 Servicios de Pediatría y Centros de Salud de nuestra Comunidad. Se realizan mediciones de peso, talla, IMC, y porcentaje de masa grasa mediante impedanciometría. Se determinan niveles de glucosa, insulina y leptina, así como índices HOMA y QUICKI; genotipo por técnica PCR seguida de digestión con Bst NI.

Comunicaciones pósters 20/4/04 16:27 Página 154

Resultados: 19 niñas presentaban mutación en el gen estudiado. Los datos comparados en niñas no obesas que presentan o no el polimorfismo Trp64Arg (mutadas o no) se expresan en media y desviación estándar (DE);*p < 0,05 se considera significativo:

Mujeres	Mutados (n = 19)		No mutados (n = 68)		P
	Media	DE	Media	DE	
Edad	12,0	0,66	11,0	0,36	0,194
IMC (kg/m^2)	19,0	0,72	19,0	0,33	0,966
% Grasa	22,9	1,62	22,8	1,11	0,949
Glucosa (mM/L)	4,8	0,12	4,6	0,05	0,057
Colesterol (mM/L)	3,9	0,11	4,2	0,12	0,028*
HDL (mM/L)	1,4	0,09	1,5	0,05	0,567
LDL (mM/L)	2,1	0,13	2,4	0,12	0,237
Triglicéridos (mM/L)	0,7	0,08	0,7	0,03	0,860
Colesterol/HDL	2,8	0,19	2,9	0,11	0,494
Leptina (μg/L)	19,2	3,74	14,6	1,50	0,274
Insulina (pmol/L)	73,5	10,09	47,7	6,64	0,006*
HOMA	3,2	0,48	1,7	0,25	0,000*
QUICKI	2,9	0,07	3,8	0,83	0,002*

Conclusiones: Las niñas portadoras del polimorfismo Trp64Arg presentan valores significativamente superiores de insulinemia y del índice HOMA mientras que los datos de adiposidad son similares. El riesgo de presentar la mutación se asocia con índices de resistencia insulínica en nuestra población. Se realizó un estudio paralelo en niños pero no se observaron diferencias entre los portadores y no portadores del polimorfismo.

95
DETERMINACIÓN DE LA MASA ÓSEA POR DEXA Y OSTEOSONOGRAFÍA DIGITAL EN NIÑAS Y ADOLESCENTES CON TRASTORNOS DE LA CONDUCTA ALIMENTARIA

A. Díez Suárez[1], C. Azcona San Julián[2], C. Soutullo Esperón[3] y M. Graell Berna[4]

[1,3]Unidad de Psiquiatría Infantil y Adolescente, Departamento de Psiquiatría y Psicología Médica y [2]Departamento de Pediatría. Clínica Universitaria de Navarra. Pamplona.
[4]Hospital Universitario Niño Jesús. Madrid.

Introducción: Las pacientes con trastornos de la conducta alimentaria (TCA) presentan un riesgo aumentado de desarrollar osteopenia y osteoporosis debido al hipogonadismo hipogonadotrófico que padecen y otras alteraciones endocrinológicas relacionadas con su estado de malnutrición. La técnica más empleada para valorar la masa ósea es la absorciometría de rayos X de doble energía (DEXA), sin embargo en los últimos años se han desarrollado sistemas de medición con equipos portátiles basados en ultrasonidos. Mediante osteosonografía digital (OD) se mide la velocidad del sonido a través del hueso (m/seg), que depende de la densidad mineral ósea, la elasticidad del tejido y su disposición.
Objetivos: Determinar la masa ósea mediante DEXA y OD en un grupo de niñas y adolescentes con TCA y evaluar la concordancia entre ambos métodos.
Métodos: Se realizó DEXA mediante el sistema Hologic QDR-4500 W (Hologic, Waltham, MA, USA) en la columna lumbar; y osteosonografía digital en las falanges proximales del 2.º al 5.º dedo de la mano no dominante con el equipo DBM Sonic-1200 (IGEA®, Carpi, Italia). Para valorar la concordancia entre ellos se calculó el coeficiente de correlación intraclase y se empleó el método de Bland y Altman.
Resultados: Las pacientes presentan un importante grado de malnutrición (índice de masa corporal, IMC: –1,13 (–1,34; –0,92) SDS. El 33 % de las pacientes presentan osteopenia (DEXA lumbar), y el 16 % osteoporosis. Los valores de masa ósea tanto por DEXA (–0,88 [–1,28; –0,46] SDS) como por OD (-1,26 [–1,70; –0,83] SDS) se encuentran por debajo de los valores de referencia (p < 0,001 en ambos casos). La masa ósea por DEXA se asocia de forma positiva con el IMC (r = 0,43; p = 0,01), sin embargo la correlación de la masa ósea por OD con el IMC es negativa (r = –0,32, p = 0,01). La concordancia entre los dos sistemas es baja, tal y como demuestran el coeficiente de correlación intraclase hallado entre los dos sistemas (–0,04) y el gráfico del método de Bland y Altman.
Conclusiones: El grupo de pacientes estudiado presenta valores de masa ósea disminuidos mediante DEXA y OD, y éstos dependen del grado de desnutrición. Por el momento, la OD no parece un método adecuado para sustituir a la DEXA en estos pacientes, pero puede resultar útil como método de despistaje o para controles evolutivos.

96
VALORACIÓN DE LA DENSITOMETRÍA MINERAL ÓSEA E INSULINORRESISTENCIA EN ADOLESCENTES OBESOS

N. Cabrinety, M.J. Pisonero, A. Armenteras y J. Ajram
Unidad de Endocrinología Pediátrica. Hospital Sagrat Cor. Barcelona.

Introducción: La obesidad en niños y adolescentes es un problema social en alza y se asocia a factores de riesgo futuro de enfermedad cardiovascular y diabetes.
Objetivos: Evaluar la asociación de insulinorresistencia hiperlipemia e hipertensión y su influencia sobre los valores de densidad mineral ósea (DMO).
Pacientes y métodos: Se estudiaron 243 niños obesos de edades comprendidas entre los 12 y 15 años, estadios de Tanner 1-5 (117 varones y 126 mujeres), se considero obesidad al IMC > P90 realizándose (DMO). A 1.º grupo 388 (192 obesos [98 mujeres y 94 varones] 2.º grupo (196 grupo control) distribuidos (101 mujer y 95 varones) grupo control (IMC DE ± 20) se valoro HOMA (Homeostasis Model Assesment) se consideró resistencia insulinica cuando el HOMA era superior a 3,8, acantosis nigrigans (AN), insulinemia basal e índice de insulina/glucosa, presión sanguínea, IMC (kg/m^2), pliegue cutáneo, C-LDL, C-HDL, CT, test de sobrecarga oral de glucosa.
La DMO se realizó a en columna lumbar (L_2-L_4) por DEXA (Homologicn QDR-100)
Para el estudio estadístico se utilizó un programa SPSS (SPSS INC) Chicago III. La significación estadística entre los grupos se realizó por la T de Student, para los valores no paramétricos se utilizó el test de Wilcoxon y para el coeficiente de correlación entre variables se utilizó el Spearman Rank Test.
Resultados: De los obesos que presentaban hiperinsulinismo se observó un 42,7 % se observó acantosis nigrigans 103

Comunicaciones pósters 20/4/04 16:27 Página 155

(62 mujeres y 41 varones 9 encontrándose un predominio en el sexo femenino no siendo un buen marcador (niños sin AN presentan insulinorresistencia.
DMO 1.º grupo (obesos) 0,798 ± 0,21 g/cm^2 2.º grupo 0,769 ± 0,132 g/cm^2 no siendo estadísticamente significativo. Los niños y niñas obesas producen significativamente más insulina ($p < 0,001$) se encontraron 7 casos de intolerancia a la glucosa como respuesta al test de sobrecarga. El índice glucemia/insulina es directamente proporcional al valor del HOMA y con diferencias muy significativas entre obesos y controles ($p < 0,001$).
La insulinorresistencia también fue significativamente relacionada con el aumento de triglicéridos y TA D/S y disminución del C-HDL ($p < 0,001$) no del C-LDL.
Conclusiones: El síndrome de insulinorresistencia está asociado a la obesidad infantil siendo un factor de riesgo futuro. La acantosis nigrigans no es un marcador por sí mismo de insulinorresistencia. La obesidad infantil no influye en la DMO ni modifica la masa ósea.
Seleccionado para premio póster.

97
HIPERINSULINISMO E ÍNDICE DE MASA CORPORAL EN ADOLESCENTES OBESOS NO DIABÉTICOS: EFECTOS DEL CAMBIO DE ESTILO DE VIDA CON O SIN METFORMINA

S. Artigas, A. Ferrer, A. Jaramillo, L. Ibáñez y F. Rodríguez-Hierro
Unidad de Endocrinología Pediátrica. Hospital Sant Joan de Déu. Barcelona.

Introducción: La obesidad se ha convertido en un problema de salud pública que acontece cada vez con mayor frecuencia a edades más tempranas. Es un conocido factor de riesgo para el desarrollo de resistencia a la insulina-diabetes tipo 2 y enfermedad cardiovascular en el adulto joven. Está demostrado que la metformina (un agente sensibilizante de la insulina) disminuye la hiperinsulinemia y mejora la composición corporal (específicamente la adiposidad centrípeta) en adultos obesos no diabéticos.
Objetivo: Comparar la eficacia [disminución del índice de masa corporal (IMC) y de los niveles de insulina] y tolerancia del tratamiento con cambio de estilo de vida (dieta hipocalórica y ejercicio regular) asociado o no a metformina en adolescentes afectos de obesidad e hiperinsulinemia.
Pacientes y método: Estudio prospectivo, abierto y controlado. Durante 1 año en promedio (6-27m) se estudió (examen físico y parámetros endocrino-metabólicos) a 38 pacientes eutiroideos obesos no diabéticos, con un IMC: 31,5 ± 4,4 (+ 5,1 ± 1,8 SDS), 11 niños/27 niñas, edad media de 12,2 ± 2,6 años (IC 95%: 11,3-13,0), con hiperinsulinismo definido como insulina basal > 18 mU/mL y/o pico de insulina tras sobrecarga oral de glucosa > 100 mU/mL y/o cociente glucosa/insulina < 7. Diecisiete pacientes iniciaron un programa de cambio de estilo de vida [dieta hipocalórica (ajustada para la edad y peso ideal) y ejercicio, al menos 90 minutos semanales] (grupo 1) y 21 pacientes además recibieron metformina 1250 mg/d en dos tomas (grupo 2). Se consideró significativa una reducción del IMC > 6%.
Resultados: Al inicio, ambos grupos eran comparables en edad, antecedentes y datos clínico-analíticos. Ningún paciente tenía diabetes tipo 2. Ocho pacientes presentaron intolerancia a los carbohidratos (4 en cada grupo). Éstos normalizaron las cifras de glucemia tras el tratamiento. Al concluir 1 año de seguimiento no hubo diferencias estadísticamente significativas en el IMC promedio del grupo 1 (cambio de estilo de vida), aunque sí se produjo una mejoría significativa de los índices promedio de sensibilidad a la insulina ($p = 0,02$). En este grupo, todos los pacientes que redujeron el IMC (9/17) lo hicieron de forma significativa. Los pacientes del grupo 2 (tratados además con metformina) presentaron como grupo una reducción significativa del IMC ($p = 0,02$). Los índices de sensibilidad a la insulina mejoraron aunque no significativamente. No se registraron problemas de tolerancia a la medicación.
Conclusiones: La dieta hipocalórica bien realizada y la práctica regular de ejercicio físico en pacientes con intolerancia a los hidratos de carbono normalizan los niveles de glucosa. La reducción del IMC y niveles de insulina se produjo sistemáticamente en los pacientes que realmente cambiaron su estilo de vida, en ambos grupos. No hemos encontrado una mejoría significativa de los índices de sensibilidad a la insulina tras 1 año de tratamiento con metformina. El seguimiento de estos pacientes permitirá comprobar los beneficios del tratamiento a largo plazo con sensibilizantes a la insulina.
Seleccionado para premio póster.

98
PREVALENCIA DE LA OBESIDAD INFANTIL EN LA PROVINCIA DE ALICANTE. DATOS DEFINITIVOS

L. Ruiz Pérez[1], M. Zapico[1], A. Zubiaur[1], J. Sánchez-Payá[2], J. Flores[3] y A. Picó[4]
[1]Unidad de Endocrinología Pediátrica. [2]Servicios de Medicina Preventiva, [3]Pediatría y [4]Endocrinología. Hospital General Universitario de Alicante.

Introducción: La obesidad infantil es un trastorno nutricional 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: *1.* Estimar la prevalencia de la obesidad en la población escolar de la provincia de Alicante según el índice de masa corporal (IMC), tomando como referencia los datos obtenidos de las curvas A. Ferrandez de Zaragoza (Centro Andrea Prader), de las curvas de Referencia para la Tipificación Ponderal del Estudio enKid (1998-2000) y de las curvas de A. Carrascosa, A. Copil, D. Yeste, M. Gussinyé (2003). *2.* Estudiar los niveles séricos de IGF-1 en la población infantil (6-11 años) de la provincia de Alicante y relacionarlos con el IMC.
Material y métodos: Estudio observacional de tipo transversal, que incluye 393 niños (203 varones y 190 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, índice de masa corporal (IMC) e IGF-1.

Comunicaciones pósters 20/4/04 16:27 Página 156

Resultados: Prevalencia de obesidad según IMC (peso/talla 2), definiéndose sobrepeso y obesidad cuando el IMC es superior a + 1 o + 2 DE, respectivamente, de la media para su edad y sexo, tomando como referencia los datos obtenidos de las Curvas de A. Ferrandez de Zaragoza (Centro Andrea Prader).

	N	Sobrepeso	Obesidad
Total	393	22,3%	18,6%
Niños	203	24,1%	17,7%
Niñas	190	20,5%	19,5%

		N	Obesidad			N	Obesidad
6 años	Niños	34	14,7%	9 años	Niños	37	18,9%
	Niñas	23	21,7%		Niñas	36	13,9%
	Total	57	17,5%		Total	73	17,8%
7 años	Niños	35	22,9%	10 años	Niños	36	19,4%
	Niñas	36	30,6%		Niñas	26	15,4%
	Total	71	26,8%		Total	62	21,0%
8 años	Niños	30	10,0%	11 años	Niños	31	19,4%
	Niñas	40	22,5%		Niñas	29	10,3%
	Total	70	17,1%		Total	60	16,7%

Prevalencia de sobrepeso y obesidad según IMC (peso/talla^2), definiéndose sobrepeso y obesidad cuando el IMC es superior al percentil 85 y 97, respectivamente, tomando como referencia los datos obtenidos de las Curvas de Referencia para la Tipificación Ponderal del Estudio enKid (1998-2000).

	N	Sobrepeso	Obesidad
Total	393	16,5%	13,5%
Niños	203	16,7%	12,3%
Niñas	190	16,3%	14,2%

Prevalencia de obesidad según IMC (peso/talla 2), definiéndose sobrepeso y obesidad cuando el IMC es superior a + 1 o + 2 DE, respectivamente, de la media para su edad y sexo, tomando como referencia los datos obtenidos del estudio de A. Carrascosa, A. Copil, D. Yeste, M. Gussinyé (2003).

	N	Sobrepeso	Obesidad
Total	393	16,4%	13,8%
Niños	203	14,3%	11,3%
Niñas	190	18,4%	16,3%

Valores de IGF-1 (ng/ml):

	Población Alicante (2003)			Población Alicante (1993)		
	N	Media	Desviación típica	N	Media	Desviación típica
Niños	203	224,64	105,88	98	217,90	61,67
Niñas	190	280,95	166,44	56	224,40	56,24
Total	393	251,86	141,17			

Conclusión: La prevalencia de sobrepeso y obesidad en nuestra población, según el IMC, varía según los datos tomados de referencia, entre un 16,4 y 22,3%, y un 13,5 y 18,6%, respectivamente. 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 tramos de edad y en ambos sexos. Comparando los valores séricos medios de IGF-1 con los observados en un estudio realizado hace 10 años en 154 escolares de nuestra provincia entre 6 y 12 años, el valor medio en la actualidad es más alto en ambos sexos. También hemos observado niveles séricos más altos de IGF-1 en los obesos en comparación con los no obesos.

99
PREVALENCIA DE OBESIDAD Y SOBREPESO EN NIÑOS DE 7 A 14 AÑOS DE NUESTRA CIUDAD

R. Gil, M. Leyva, E. López-Ruzafa, P. Aguilera, M. Rodríguez-Martínez y E. García García

Unidad de Endocrinología Pediátrica. Complejo Hospitalario Torrecárdenas. Almería.

Objetivo: Estimar la prevalencia de obesidad y sobrepeso en los niños de 7 a 14 años de nuestra ciudad.

Sujetos y métodos: Estudio transversal de los niños de 7 a 14 años elegidos de forma aleatoria entre la población escolar. Se midió peso y talla de cada individuo y obteniendo el IMC (índice de masa corporal = Peso/Talla2) se definió obesidad y sobrepeso con dos criterios distintos: primero cuando el IMC era, respectivamente, mayor que el percentil 97 o estaba entre los percentiles 85 y 97 de las curvas españolas obtenidas del estudio "enKid"; segundo utilizando los puntos de corte propuestos por la IOTF (International Obesity Task Force).

Resultados: Se incluyeron 499 niños (245 varones). La prevalencia de obesidad y sobrepeso, según los dos criterios definitorios empleados, se presentan en la siguiente tabla como porcentaje y debajo los intervalos de confianza del 95%.

	N	Obesidad enKid	Sobrepeso enKid	Obesidad IOTF	Sobrepeso IOTF
Varones	245	19 (7,8%)	37 (15,1%)	30 (12,2%)	47 (19,2%)
		(4,1-11,5)	(11,2-19,0)	(8,1-16,3)	(14,3-24,1)
Mujeres	254	25 (9,8%)	43 (16,9%)	20 (7,9%)	68 (26,8%)
		(6,1-13,5)	(12,3-21,5)	(4,6-11,2)	(21,3-32,3)
Total	499	44 (8,8%)	80 (16,0%)	50 (10,0%)	115 (23,0%)
		(6,3-11,3)	(12,8-19,2)	(7,4-12,6)	(19,3-26,7)

Conclusión: La obesidad y el sobrepeso afectan a una importante proporción de los niños de nuestra ciudad, entre la cuarta y la tercera parte de los mismos, según los criterios definitorios utilizados.

100
OBESIDAD INFANTIL Y COMORBILIDAD

P.S. Ventura, N. Roig, D. Esteban, M. Lozano y J. Bel

Unidad de Endocrinologia Pediatrica. Hospital German Trias i Pujol. Badalona.

Introducción: El incremento mundial en la prevalencia de niños y adolescentes obesos está alcanzando proporciones epidémicas y esta siendo acompañado de un aumento de enfermedades asociadas. Esto tiene un impacto significativo en la morbi-mortalidad en la edad pediátrica como en la vida adulta. Hemos realizado un estudio retrospectivo en 76 niños obesos (IMC > 97) entre 5 y 17 años de edad durante un período de 6 meses a 2 años, con el objetivo de conocer los factores de riesgo y enfermedades asociadas de nuestros pacientes.

Comunicaciones pósters 20/4/04 16:27 Página 157

Resultados:

Antecedentes y patologia asociada	N.º total de pacientes estudiados	N.º de pacientes afectos (%)
Familiares directos obesos		
Madre	76	26 (34,2)
Padre	76	14 (18,4)
No presenta	76	36 (47,4)
Peso al nacimiento		
Bajo	69	3 (4,3)
Adecuado	69	62 (90)
Alto	69	4 (5,7)
Esteatosis hepática por ecografía	22	8 (36)
Transaminitis	59	6 (10)
Metabolismo de hidratos de carbono		
SOG		
Glucemia en ayunas aumentada	57	0 (0,0)
Insulina en ayunas aumentada	38	4 (10,5)
Intolerancia a la glucosa	29	11 (37,9)
Hemoglobina glicosilada aumentada	45	7 (15,5)
Hipotiroidismo subclínico	64	4 (6,2)
Perfil lipídico		
Colesterol total aumentado	62	30 (48,3)
LDL aumentado	54	11 (20,3)
HDL disminuido	54	54 (100%)
Triglicéridos aumentados	59	7 (11,8)
Alteraciones en registros de tension arterial	66	21 (31,8)
Dismenorrea	10	6 (60)
Evolución del IMC		
Estabilidad por encima del Pc 97 de IMC	76	30 (39,4)
Aumento progresivo del IMC	76	40 (52,2)
Abandono del tratamiento	76	6 (8,4)

Conclusiones: La obesidad requiere un control multidiciplinario, por ser una enfermedad de difícil manejo y evolución tórpida, requiere no solo de los cuidados médicos, sino también del apoyo familiar, la voluntad del paciente y la toma de conciencia de enfermedad.

El peso al nacer no determinaría la obesidad en la infancia o adolescencia. Los antecedentes familiares sugieren que la tendencia hacia la obesidad tiene un componente hereditario.

El alto grado de alteraciones en los registros de la tensión arterial y del perfil lipídico pone de manifiesto el riesgo de desarrollo de enfermedad cardiovascular. Mientras que la intolerancia a la glucosa altamente prevalente en este grupo de pacientes predice el riesgo de desarrollo de diabetes tipo II.

Identificar a estos pacientes e intentar modificar sus hábitos de vida, para así disminuir la comorbilidad asociada a la obesidad, debe ser una prioridad pediátrica.

101
¿HAY ALTERACIONES EN LA OXIDACIÓN DE SUSTRATOS EN NIÑOS OBESOS?

M.J. Martínez Sopena, M.P. Redondo del Río, F. Conde Redondo, M.J. Castro Alija y M. Alonso Franch

Servicio de Pediatría (Escolares). Hospital Clínico Universitario. Valladolid.

Objetivos: Siendo posible que una disminución de la lipólisis esté implicada en la génesis de la obesidad, dando lugar al acúmulo patológico de grasa, proponemos estudiar las variaciones del cociente respiratorio (CR) en niños obesos, comparando la tasa de oxidación de principios inmediatos en cada caso, con el porcentaje de los mismos en la dieta ingerida.

Material y métodos: 70 pacientes obesos (20 niños, 50 niñas), de 8-18 años de edad, tras efectuar antropometría completa siguiendo la normativa internacional, con material validado, fueron catalogados en base a los puntajes Z del índice de masa corporal (IMC), tablas de *M. Hernández*: de + 2 a + 3 desviaciones estándar (DS), > + 3 a + 4 DS y > a + 4 DS. Se obtuvieron datos de calorimetría indirecta durante 30-45 minutos (*Deltatrac* II) tras 12 horas de ayuno, introduciendo el dato de urea en orina de 24 horas. En paralelo se practicó en cada uno de ellos, registro prospectivo de 3 días no consecutivos (incluyendo un festivo), y transformación en nutrientes con las tablas de composición de alimentos de *Mataix*. Se efectúa análisis descriptivo de las variables cuantitativas, comparación mediante el test de la T de Student para variables paramétricas y test de Wilconxon para no paramétricas, así como análisis de la varianza para comparaciones múltiples.

Resultados: El cociente respiratorio no mostró variaciones significativas con la edad, sexo o IMC, salvo en el grupo de 11-14 años. Sin embargo al considerar por separado el grupo de obesidades mórbidas (IMC > + 4 DS), el CR se aproxima a 1 por el incremento en la oxidación de carbohidratos. En todas las categorías de IMC, en ambos sexos, la ingesta grasa fue > al 30 % y la de glúcidos < 48 % de las calorías totales. Aportamos los datos en la tabla siguiente.

IMC	Sexo	CR	Proteínas (%)		Carbohidratos (%)		Grasas (%)	
			Oxida	Ingiere	Oxida	Ingiere	Oxida	Ingiere
+ 2DS	Niño	0,84	15	14,75	43,30	41,45	41,93	43,60
	Niña	0,86	22	22,10	40,70	39,65	37,53	38,05
+ 3DS	Niño	0,87	22,30	18,98	23,67	43,33	54,47	37,50
	Niña	0,87	22,20	20,10	36,43	42,35	41,60	38,95
> + 4DS	Niño	0,97	20,25	18,10	*75,45*	*48,75*	*4,15*	*33,15*
	Niña	0,95	21,76	19,92	*55,53*	*36,28*	*17,85*	*43,68*

Conclusiones: en niños con obesidad mórbida detectamos una clara disminución de la tasa de oxidación grasa, que puede justificar una mayor tendencia a su acúmulo patológico, acompañada de un incremento en la oxidación de carbohidratos, hecho que podría facilitar la sensación de hambre.

102
IMC, DIETA MEDITERRÁNEA E IMAGEN CORPORAL

S. Gussinyer, N. García-Reyna, M. Gussinyer, M. Albisu, D. Yeste, M. Clemente, E. Vicens y A. Carrascosa

Servicio de Pediatría. Endocrinología Pediátrica. Hospital Materno Infantil Vall d'Hebrón. Barcelona.

Introducción: El programa "Niños en movimiento" está dirigido a modificar aspectos psicológicos, actividad física y hábitos nutricionales.

Objetivos: Detener el aumento de peso mediante una dieta normocalórica y equilibrada; mejorar la calidad de la dieta mediterránea y el grado de satisfacción corporal.

Sujetos: 22 niños (13 mujeres y 9 varones) de 7 a 12 años de edad de ambos sexos con sobrepeso u obesidad.

Comunicaciones pósters 20/4/04 16:27 Página 158

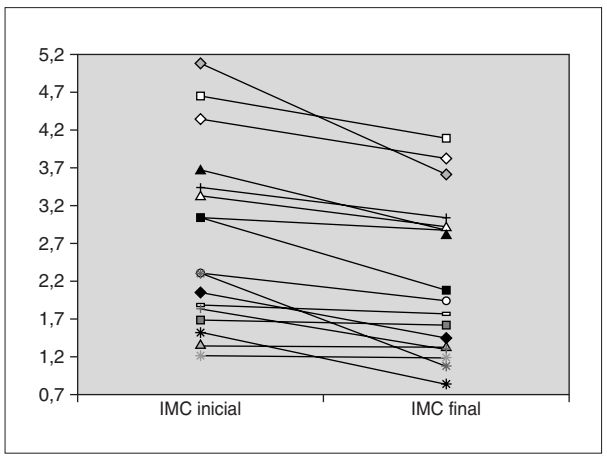


Figura 1.

Métodos: Programa para el tratamiento de la obesidad infantil "Niños en movimiento" (11 sesiones semanales de una hora y media de duración). Índice de masa corporal (IMC), Test de dieta mediterránea (TDM) y Test de satisfacción corporal (valoración antes y después del programa).
Resultados: De los 22 pacientes el 82% disminuyeron el IMC (n = 18), este fue estadísticamente menor al final del programa (26,5 ± 3,3 frente a 25,8 ± 3,2 respectivamente; P = 0,000). En la figura 1 se muestran los resultados por casos del IMC en desviaciones estándar. Once de los 22 participantes han terminado la evaluación sobre dieta mediterránea y satisfacción corporal. Las puntuaciones del TDM fueron positivamente mayores al finalizar el programa (5,2 ± 1,9 frente a 7,7 ± 1,0; P = 0,000). Al final del programa se observó una proporción mayor de niños que consumían diariamente: fruta (59,3% al inicio frente a 72,7% al final), verdura (22,2% frente a 36,4%), pescado (48,1% frente a 81,8%), desayuno de lácteos (77,8 frente a 100%), desayuno de un cereal o derivado (55,6% frente a 90,9%). En cuanto a la satisfacción corporal se observó un aumento significativo al término del programa (6,8 ± 1,6 frente a 7,5 ± 1,5 respectivamente; P = 0,000). En la valoración subjetiva de su aspecto físico también se observó una mejoría (7,3 ± 2,4 frente a 8,5 ± 1,7; P = 0,000), asimismo también se observó una mejor puntuación en cuanto a como creen que les valorarían sus amigos su aspecto físico (5,9 ± 2,3 frente a 6,4 ± 2,7; P = 0,000).
Conclusiones: Mediante la aplicación del programa "Niños en movimiento" se observó en la mayoría de los participantes valorados: una disminución en el IMC, un aumento en la calidad de la dieta mediterránea y una mayor satisfacción corporal.

103
"NIÑOS EN MOVIMIENTO": PROGRAMA PARA EL TRATAMIENTO DE LA OBESIDAD INFANTIL

S. Gussinyer, N. García-Reyna, M. Gussinyer, M. Albisu, D. Yeste, M. Clemente, E. Vicens y A. Carrascosa

Unidad de Endocrinología Pediátrica. Hospital Materno Infantil Valle de Hebrón. Barcelona.

Introducción: "Niños en movimiento" es un programa orientado a ofrecer ayuda multidisciplinaria a niños de 6 a 12 años de edad con sobrepeso u obesidad exógena, modificando la conducta alimentaria; promoviendo un estilo de vida más activo; desarrollando habilidades sociales y aumentando la autoestima, con el fin de cambiar conductas poco saludables que contribuyen al aumento de peso.
Objetivos principales del programa: *1.* Ofrecer un manejo integral de la obesidad del niño para lograr un éxito a largo plazo. *2.* Modificar los hábitos alimentarios mediante una alimentación equilibrada y normocalórica. *3.* Mejorar la autoestima, la satisfacción corporal y las habilidades sociales. *4.* Modificar la inactividad física promoviendo estilos de vida saludables. *5.* Prevenir los trastornos relacionados con la obesidad que se presentan en la edad adulta.
Contenido del programa: Es de formato grupal, con 11 sesiones semanales de una hora y media de duración, más una sesión para padres antes de iniciar el programa, con el objetivo de proveer pautas conductuales y alimentarias, dirigidas a reforzar los cambios paulatinos que irán realizando sus hijos.
El material necesario para el programa está formado por un manual para instructores y un cuadernillo de refuerzo para cada niño, con el fin de trabajarlo tanto en casa como en las sesiones. El cuadernillo consta de 10 capítulos, los cuales se inician con un cuento donde los protagonistas sufren los mismos problemas que los pacientes; contiene además tareas en las que se trabajarán los diferentes aspectos para conseguir los objetivos planteados, siempre de una forma dinámica y divertida. La participación de los padres será necesaria en algunas de las tareas a realizar en casa.
Características metodológicas: a) Técnicas cognitivo-conductuales y afectivas para lograr pequeños y sucesivos cambios, buscando como resultado una disminución del índice de masa corporal. *b)* Aborda temas relacionados con su salud como: Alimentación, publicidad engañosa, autocontrol, imagen corporal, problemas sociales, autoestima, relajación y actividad e inactividad física (horas de televisión y juegos de ordenador). *c)* Posibilita un espacio donde los niños puedan analizar y expresar sus emociones en relación con el tema del sobrepeso y obesidad y sus consecuencias.
"Niños en movimiento" engloba aspectos de formación teórica y práctica, siendo de carácter participativo e interactivo. Está diseñado desde un enfoque multidisciplinar que contempla las áreas médica-endocrinológica, nutricional y psicológica.

104
ABANDONO DE LA CONSULTA POR OBESIDAD INFANTIL EN UN HOSPITAL DE ÁREA

A. Bernal, M. Tomás, L. Santos y O. Peñalver

Servicio de Pediatría. Hospital Francesc de Borja. Valencia.

Objetivos: Determinar el porcentaje de abandonos en el seguimiento de la consulta por obesidad infantil en nuestro hospital y los factores que influyen en ello.
Material y métodos: Se han revisado las historias clínicas de todos los niños (0-15 años) remitidos como primera visita por obesidad a Consultas Externas de Endocrinología Infantil de

Comunicaciones pósters 20/4/04 16:27 Página 159

nuestro hospital en el año 2001 y se ha valorado lo ocurrido en el seguimiento en el año 2003. Hemos considerado como caso los pacientes con Indice de Masa Corporal en la primera visita (IMC1) superior a + 2 Desviaciones Estándar (> 2DS) de la media para su edad y sexo. Hemos definido abandono como aquel caso que a lo largo del tiempo que duró el seguimiento dejó de acudir a las revisiones.
Hemos considerado los resultados estadísticamente significativos cuando $p < 0,05$.
Resultados: En el año 2001 fueron remitidos a Consultas Externas de Endocrinología Infantil un total de 30 niños por Obesidad. En todos los casos la causa fue nutricional, no existiendo ningún caso de obesidad secundaria. La media de edad de los niños fue de 9,9 años (rango: 4-15 años). Un 60% fueron niños y un 40% niñas. La media del IMC1 fue de + 4,83 DS (rango: + 2,29-+ 8,43 DS).
Se recogieron los antecedentes de obesidad en los padres en 23 casos. En 14 de estos (60,9%) uno de los progenitores era obeso, en 6 (26,1%) ambos progenitores eran obesos, y en 3 (13%) ninguno de los progenitores era obeso.
De los 30 niños obesos visitados en el año 2001 abandonaron el seguimiento 24 (80%). No se encontraron diferencias estadísticamente significativas respecto a la edad, sexo, IMC1 o antecedentes de obesidad en los padres entre los que abandonaron y los que continuaron con el seguimiento.
De los 24 niños que abandonaron el seguimiento, 6 lo hicieron tras la primera visita (20%). Llama la atención que todos eran de sexo masculino y que analizando la diferencia de medias en el IMC1, existe una diferencia estadísticamente significativa respecto al resto de la muestra en el sentido de que la media de IMC1 de los que abandonaron tras la primera visita fue de + 6,9 DS frente a una media de + 4,31 DS en el resto de la muestra.
El porcentaje de reincidencias, es decir, de niños que ya fueron vistos anteriormente en Consultas Externas de Endocrinología Infantil por Obesidad y que, tras abandonar el seguimiento o ser dados de alta, son remitidos de nuevo por el mismo motivo, fue del 20%. La media del IMC1 de los que reincidieron fue significativamente mayor a la media del IMC1 de los que consultaban por primera vez.
En 18 pacientes (60%) se detectaron complicaciones debidas a la obesidad, siendo las más frecuentes Hipertensión Arterial (13%) y Adipomastia (13%), seguidas de problemas ortopédicos (genu valgo, pies planos, escoliosis). No se encontraron diferencias estadísticamente significativas respecto a la edad, sexo, IMC1, o antecedentes de obesidad en los padres de los que presentaron complicaciones respecto a los que no presentaron.
Conclusiones: El porcentaje de abandonos en el seguimiento de la consulta por obesidad infantil en nuestro hospital durante el período de estudio fue del 80%, y de ellos, el 20% abandonó tras la primera visita.
Aunque entre los que abandonaron encontramos un mayor porcentaje de antecedentes de obesidad en los padres, un predominio de sexo masculino y una media de IMC1 superior al los que no abandonaron, estas diferencias no fueron estadísticamente significativas.
Sería necesario ampliar el estudio con una muestra mayor y poder comparar los resultados con los de otros centros para una mejor valoración, así como intentar establecer estrategias en un futuro para disminuir el número de abandonos.

MISCELÁNEAS

105
DÉFICIT DE ACTH ASOCIADO A OTROS DÉFICIT HORMONALES

G.A. Ortiz Soto, M. Gussinye, A. Carrascosa, M. Clemente, D. Yeste y P. Gussinye
Servicio de Pediatría. Endocrinología. Hospital Vall d'Hebron. Barcelona.

Introducción: Descrito por primera vez en el año 1954, el déficit aislado o adquirido, de ACTH es una entidad rara en pediatría y su presentación puede ir, desde el inicio o en el curso de su desarrollo, asociado a otros déficit hormonales.
Caso clínico: *Anamnesis y examen físico:* paciente sin antecedentes mórbidos de importancia, a la edad de 13 años refiere episodios de "perdida de conocimiento", 8-10 por año, asociados a hipotensión, de corta duración, sin relación horaria;al examen físico, destaca la presencia de alopecia.
Exploraciones: Evaluación cardiológica y neurológica (EEG) normal.
Test de ayuno de 24 horas: glucemia 50 mg/dl; ácidos grasos libres 1.632 mcgM/L (vn > 1.300); alanina 175 mcgM/L (vn > 494); glutamina 506 mcgM/L (vn > 798); betahidroxibutirico 2.388 mcgM/L (vn > 200); ACTH 16 pg/ml (vn 27,5 pg/ml); cortisol 14 mcg/dl (> 20 mcg/dl).
Test de hipoglucemia insulínica: glucemia 69/15 mg/dl; cortisol 7/18 mcg/dl.
Se desprende de estos resultados: lipólisis aumentada, neoglucogénesis disminuida, respuesta débil del cortisol, ACTH en niveles bajos, concluyéndose déficit de ACTH.
RNM de hipofisis: normal.
Tratado con hidrocortisona (12 mg/m^2/día, en 3 dosis), remitieron los síntomas.
Evolución: Posteriormente se observo estancamiento del crecimiento testicular (8/8 cc) constatándose LH/FSH 5/21 IU/L, Inhibina B 16 pg/ml (vn > 60 pg/ml) y cariotipo 46 XY, concluyéndose hipogonadismo hipergonadotropo.
Después de 18 meses, refiere cuadro de 7 días de evolución caracterizado por "poliuria y polidipsia" (bebe 4 litros de agua al día), se completa estudio con test de Miller (restricción hídrica + desmopresina), el que mostró: Osm 292/523 mOsm/kg, diagnosticándose diabetes insípida.
Una nueva RNM muestra: "ausencia de imagen hiperintensa de neurohipófisis".
Serie clínica: En nuestro centro tenemos 8 pacientes con déficit de ACTH. Para el diagnostico se utilizo: test de ayuno, test de hipoglucemia insulínica y prueba de esfuerzo, los resultados mostraron: intensa lipólisis y beta oxidación, neoglucogénesis débil, respuesta suprarrenal débil y nula respuesta hipofisiaria.
En todos se realizó estudio cardiológico y neurológico (RNM cerebro) que fueron normales.
En uno de estos 8 pacientes se asoció tiroiditis autoinmune e hipogonadismo hipergonadotropo.

Comunicaciones pósters 20/4/04 16:27 Página 160

Conclusión: En definitiva se trata de paciente con: déficit de ACTH, hipogonadismo hipergonadotropo y diabetes insípida, más alopecia. Esta asociación hace planteable la hipótesis de etiología autoinmune, que nosotros, no hemos podido demostrar.

106
DIABETES INSÍPIDA CENTRAL, LA IMPORTANCIA DEL ESTUDIO GENÉTICO COMO ARMA DIAGNÓSTICA

A. Vela, B. Calvo, L. Castaño, I. Rica, A. Aguayo y P. Martul

Unidades de Endocrinología Pediátrica y de Investigación.
Hospital de Cruces. Cruces-Baracaldo.

Introducción: En teoría la diferenciación de diabetes insípida (DI) Central, DI nefrogénica y polidipsia primaria debe ser posible basándose en los estudios clínicos de restricción hidrica y administración de desmopresina (DDAVP). En la práctica clínica el diagnóstico se complica por diferentes factores como son la disminución de la capacidad de concentración en la poliuria crónica y déficits parciales tanto de ADH como de funcionalidad del receptor entre otros.

Caso clínico: Niño de 6 años y 8 meses de edad con clínica de poliuria y polidipsia desde "siempre". Sin antecedentes personales de interés, presenta una evolución del ritmo de crecimiento y ganancia ponderal adecuadas. Llama la atención que no presenta déficit de atención y durante el período lectivo no tiene que ausentarse de clase, presentando en casa polidipsia y poliuria, incluso nocturna, que le obliga a levantarse varias veces por la noche. Presenta una historia familiar de poliuria y polidipsia en el padre y abuelo paterno. No hay más datos anteriores.

Se realiza una prueba de restricción hídrica con los siguientes análisis iniciales: Na: 141 meq/l, osmolaridad plasmática: 292 mosm/kg, osmolaridad urinaria: 129 mos/kg, densidad en orina: 1.001 y ADH: 2,7 pg/ml. Tras 18 horas sin ingesta de líquidos presenta un Na: 143 meq/l, osmolaridad plasmática: 293, osmolaridad orina: 668 mos/kg, densidad: 1.020 y ADH: 3,2 pg/ml. No presenta pérdida de peso y la situación clínica del paciente es excelente. RNM: normal. Todos estos datos van en contra del diagnóstico de diabetes insípida.

Se pide a la familia que tanto el niño como el padre intenten hacer una restricción hídrica de forma progresiva y contabilicen la cantidad de agua ingerida, siendo esta última en el padre de 12 litros y en el niño de 3 litros. Tras dicho fracaso se decide realizar el estudio genético encontrando una mutación en el exón 2 del gen de la vasopresina humana propia de diabetes insípida central familiar.

Se inicia tratamiento sustitutivo con DDAVP con normalización del cuadro clínico. Se estudia al padre que presenta la misma mutación y se traslada para su estudio al Servicio de Endocrinología. Actualmente ambos están en tratamiento con un cambio sustancial en su vida.

Conclusiones: *1.* En ocasiones el diagnóstico de diabetes insípida con los datos clínicos y analíticos puede ser equívoco. *2.* La clínica puede estar enmascarada por la cronicidad aparentando normalidad. *3.* El estudio genético resulta decisivo para el diagnóstico definitivo.

107
DIABETES INSÍPIDA CENTRAL FAMILIAR LIGADA AL CROMOSOMA X SE ASOCIA A MUTACIONES EN EL GEN AVPR2

G. Pérez de Nanclares[1], B. Calvo Martínez[1], R. Ruiz Cano[2], A. Vidal Company[2] y L. Castaño González[1]

[1]Servicio de Endocrinología Pediátrica. Complejo Hospitalario Universitario de Albacete.
[2]Grupo de Investigación en Endocrinología y Diabetes.
Hospital de Cruces. Cruces-Baracaldo.

La diabetes insípida central (DIC), caracterizada por incapacidad para concentrar orina, se debe a una alteración de la hormona antidiurética (ADH). La forma familiar (DICF) se hereda generalmente de forma autosómica dominante encontrándose mutaciones en el gen de la arginina vasopresina-neurofisina (AVP-NPII), mientras que la diabetes insípida nefrogénica se asocia con un patrón de enfermedad ligada al cromosoma X, siendo el gen implicado el receptor de la ADH (AVPR2).

Presentamos el caso de una familia con cuatro varones afectos de DIC, en los que la enfermedad parece seguir una herencia ligada al cromosoma X.

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: 2.900 g; 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, mostrados en la tabla, compatibles con DIC. La TSH, GH y ACTH séricas fueron normales.

	Basal	1.ª hora	2.ª hora	4.ª hora	Post 10 mcg desmopresina
Peso (g)	7.600	7.500	7.400	7.300	
Diuresis (ml/kg/h)	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

Estudio genético: Se analizaron mediante secuenciación los genes de la arginina-vasopresina (AVP-NPII, cromosoma 20p13) y el receptor de dicha hormona (AVPR2, cromosoma Xq28) a partir del ADN obtenido de sangre periférica obtenida de los pacientes.

Resultados: Con el tratamiento con desmopresina nasal 0,05 ml/12 horas desaparece la polidipsia y la ansiedad por el agua. El desarrollo posterior ha sido normal. El estudio del gen AVP-NPII no mostró ninguna alteración en la secuencia, mientras que el gen AVPR2 mostraba el cambio Tyr128Ser en hemicigosis en los varones y en heterozigosis en las mujeres portadoras.

Comunicaciones pósters 20/4/04 16:27 Página 161

Conclusiones: *1.* Se encuentran mutaciones en el gen AVPR2 en algunas formas de diabetes insípida aparentemente central con herencia asociada al cromosoma X. *2.* Las mutaciones en el gen AVPR2 evidencian la heterogeneidad genética de la diabetes insípida ya que parecen asociarse tanto a la forma clínica central como a la nefrogénica.

108
SÍNDROME DE SCHMIDT, A PROPÓSITO DE UN CASO

M. Herranz Llorente, M.J. González García, M.C. Torres Torres y F.J. Arroyo Díez

Unidad de Endocrinología Pediátrica. Hospital San Pedro de Alcántara. Cáceres.

Introducción: La asociación de dos o más desórdenes autoinmunes organoespecíficos afectando predominantemente a glándulas endocrinas caracteriza los síndromes poliglandulares autoinmunes (PGA). En el PGA tipo II (Sd de Schmidt) se asocian Enfermedad de Addison (EA) y afectación tiroidea, pudiéndose añadir otras alteraciones como Diabetes Mellitus tipo 1 (DM1), fallo gonadal primario, vitíligo, etc.

En niños la EA es rara pero no excepcional, y se debe a la destrucción global y progresiva del córtex suprarrenal, originando deficiencia de glucocorticoides y en ocasiones de mineralocorticoides. Las manifestaciones aparecen con una destrucción de 3/4 partes de la glándula suprarrenal, las más llamativas son hiperpigmentación, trastornos gastrointestinales y debilidad generalizada progresiva.

La DM1 se suele desarrollar antes que la EA, mientras que la enfermedad tiroidea puede aparecer en cualquier momento. El hipertiroidismo o hipotiroidismo en tratamiento con Levotiroxina puede desencadenar una crisis adrenal, debido al aumento en el aclaramiento de cortisol.

Caso clínico: Niña de 11 años remitida por pérdida de peso (10 kg en 6 meses), hiperpigmentación cutánea y astenia a mínimos esfuerzos. Diagnosticada de Tiroiditis Linfocitaria Crónica (TLC) hipotiroidea (T4L 0,97 ng/dl (0,80-2,10), TSH 6,26 mcU/ml (0,15-4,50), anti-TPO 2,29 UI/ml (0,00-2,00)), en tratamiento con Levotiroxina 25 mcg/día. *Exploración física:* hiperpigmentación cutánea y de mucosa gingival e hipotensión arterial (83/38 mmHg). En analítica al ingreso: ACTH 5.269 pg/ml (9-52), cortisol 0,7 mcg/ml (7-26), Na 130 mmol/l, Ac anti-corteza suprarrenal positivo 1/40. Se inicia tratamiento con hidrocortisona (15-20 mg/m^2/día, en 3 dosis), con rápida ganancia de peso y desaparición de sintomatología. Actualmente sigue controles periódicos vigilando una posible aparición de DM1.

Comentarios: *1.* En todo paciente con hiperpigmentación, astenia, pérdida de peso y alteraciones iónicas pensar en la EA como posible etiología. *2.* Se debe realizar un screening a todo paciente con EA que incluya función tiroidea y glucemia capilar. *3.* Necesidad de observar muy de cerca los pacientes con desórdenes autoinmunes por la posibilidad de desarrollar endocrinopatías autoinmunes adicionales. *4.* Es necesario el inicio precoz del tratamiento de la EA para evitar posibles crisis suprarrenales agudas.

109
DOS FAMILIAS AFECTAS DE LIPODISTROFIA GENERALIZADA CONGÉNITA

J. Mesa Fumero, C. Villafruela Álvarez, J. Fernández Sarabia, R. López Almaraz, B. Martínez Pineda, C. León Quintana, R. Perera Soler, A. Montesdeoca Melián, R. Cabrera Rodríguez, J. Feo González y J.P. González Díaz

Servicio de Pediatría. Unidad de Endocrinología Pediátrica. Hospital Universitario de Canarias. La Laguna. Tenerife.

Introducción: La lipodistrofia generalizada congénita, síndrome descrito en 1954 por Berardinelli y confirmado por Seip en 1959. Enfermedad autosómica recesiva con alteración cuali-cuantitativa del tejido adiposo. Destaca en la clínica: lipoatrofia troncular y de extremidades, facies acromegaloides, velocidad de crecimiento acelerada, visceromegalias e hirsutismo, con hipertrigliceridemia y resistencia insulínica periférica, entre otros. El diagnóstico es principalmente clínico, precisando de confirmación genética, últimamente descrita.

Objetivo: Presentación de dos familias de nuestra comunidad afectas de esta rara enfermedad y su correlación genotipo-fenotipo.

Método: Revisamos 5 casos en las dos familias afectas: Familia 1.ª: 3 hijos: 2 afectos (75%). Familia 2.ª: 4 hijos: 3 afectos (75%). Analizamos: edad de presentación, características clínicas, metabólicas, y genéticas.

Resultados:

	Familia 1.ª			Familia 2.ª			
Hijo	1	2	3	1	2	3	4
Diagnóstico (años)	4-6	4-6	S	2	S	0	0
Sexo	M	M	V	M	V	V	V
Facies acromegaloides	+	+	–	+	–	+	+
Aspecto hercúleo	+	+	–	+	–	+	+
Visceromegalias	+	+	–	+	–	+	+
Hipertrigliceridemia	+	–	–	+	–	+	+
Resistencia insulínica	+	+	–	+	–	–	–
Pancreatitis	–	–	–	+	–	+	–
Miocarditis	–	–	–	–	–	–	–
Anticuerpos (AII, IA2, antiGAD)	–	–	–	–	–	–	–
Estudio genético	+	+	–	+	–	+	+

Conclusiones: *1.* En todos los casos se cumplen los criterios establecidos para el diagnóstico clínico. 2. Las alteraciones metabólicas se inician después de la primera infancia. *3.* Las complicaciones presentadas son de inicio precoz. *4.* Los anticuerpos estudiados (AII, IA2 y antiGAD) son siempre negativos como cabría esperar, al no tratarse de un proceso autoinmune. *5.* La correlación genotipo-fenotipo no es absoluta.

110
EVOLUCIÓN NATURAL DE UN CASO DE SÍNDROME DE ALLGROVE. SEGUIMIENTO DE 22 AÑOS

N. García de Andoni, E. Artola, C. García, G. Unanue y Y. Albisu

Unidad de Endocrinología Infantil. Hospital Infantil Donostia.

Objetivo: Estudio prospectivo sobre la evolución natural, aparición de secuelas y calidad de vida a lo largo de 22 años de

Comunicaciones pósters 20/4/04 16:27 Página 162

una paciente afecta desde los 3 años de Síndrome de Allgrove (Triple A).

Historia clínica: Consulta a los 6 años por anorexia, apatía e hiperpigmentación cutánea desde los 3 años. Peso y talla en P-10. Alacrimia. Ritmo de Cortisol: 8 h: 4,17 mcg/dl; 16 h: 4,42; 21 h: 3,75. ACTH: 647 pg/ml, Aldosterona: 104 pg/ml. Cortisol tras estimulación con ACTH; 5,8 mcg/dl (basal), 3,6 (30′); 4,8 (60′). Inicia tto con hidrocortisona normalizándose la coloración cutánea. Función mineralocorticoide normal. Anticuerpos antisuprarrenales, antinucleares, antimúsculo liso y antitiroideos negativos.

8 años de edad: vómitos y molestias esternales. Diagnosticada de Achalasia (Tránsito intestinal superior: severa dilatación de tercio superior de esófago, con muy pobre peristaltismo. Manometría: aumento presión de esfínter esofágico inferior, sin relajación).

16 años: tras fracaso con dilataciones esofágicas es intervenida de su achalasia mediante miotomía de Heller y plastia anterior de estomago.

19 años: consulta ORL por sequedad de boca y rinolalia. Incompetencia palatofaríngea (hipomotilidad de constrictores, cierre incompleto velofaríngeo). Disminución de sensibilidad orofaríngea. Tratamiento sintomático y logopeda.

21 años: estreñimiento pertinaz. Consulta Digestivo: alteración de motilidad.

22 años: consulta Reumatología por sequedad ocular y bucal, descartan S. de Sjögren: ANA y FR negativos, Test Shirmer positivo, Rosa Bengala negativo, biopsia glandular salivar normal.

28 años: Deterioro progresivo de sus piezas dentarias. Ha perdido 3 molares y salvo 2 piezas el resto ha sido protegido por fundas.

Función mineralcorticoide (testada, periódicamente, con Furosemida y ACTH) conservada. Medicación hormonal, exclusiva, hidrocortisona.

Pendiente de confirmación diagnóstica del síndrome por biología molecular (gen ALADIN 12q13).

Conclusiones: *1*. Nuestra paciente ha ido presentando los grandes rasgos del síndrome de forma secuencial, siendo la alacrimia el síntoma más precoz. Su evolución es acorde con la teoría patogénica de degeneración progresiva de las neuronas colinérgicas. *2*. Lo que más grava la calidad de vida en opinión de la paciente es la sequedad de boca y dificultad para la deglución de alimentos.

111

ANÁLISIS DEL GEN SHOX EN PACIENTES CON SOSPECHA CLÍNICA DE DISPLASIA MESOMIÉLICA

C. Quinteiro[1], T. Arévalo[2], L. Loidi[1], L. Castro-Feijóo[2], J. Barreiro[2], D. González-Lestón[3], P. Cabanas[2], M. de la Fuente[1], F. Domínguez[1,4] y M. Pombo[2]

Unidades de [1]Medicina Molecular y [2]Endocrinología Pediátrica, Crecimiento y Adolescencia. Departamento Pediatría. Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela.
[3]Servicio de Pediatría. Hospital Xeral Cíes de Vigo.
[4]Departamento de Fisiología. Universidad de Santiago de Compostela.

La discondrosteosis o síndrome de Leri-Weill es una enfermedad hereditaria que se caracteriza por talla baja con acortamiento mesomélico de miembros y deformidad de Madelung, aunque con gran heterogeneidad fenotípica y una afectación aparentemente mayor en mujeres que en hombres. En el año 1998 se asoció este síndrome con la haploinsuficiencia del gen SHOX. Este gen está formado por 6 exones que dan lugar a dos isoproteínas de localización nuclear que actúan como factores de transcripción y se encuentra localizado en la región pseudoautosómica PAR1 de los cromosomas X e Y y por tanto se comporta como un autosoma.

Metodología: Se han estudiado 14 pacientes de talla baja con auxología compatible con displasia mesomélica. En 8 de ellos también se han analizado a los padres.

A partir de ADN de los pacientes se realizó el estudio del gen SHOX. Para la detección de deleciones se amplificaron y caracterizaron marcadores microsatélites de la región PAR1 y se observó la posible pérdida de heterocigosidad. La búsqueda de sustituciones nucleotídicas se realizó mediante secuenciación tras amplificación por PCR.

Resultados: Se ha encontrado deleción del gen SHOX en tres pacientes: dos en el alelo paterno y uno en el materno. En uno de ellos la deleción aparece de novo. Otros tres pacientes presentan sustituciones nucleotídicas: Dos mutaciones de cambio de sentido, R168W (CGG > TGG) y R280Q (CGG > CAG) y una mutación sinónima G21 (GGC > GGT). Ninguna de estas mutaciones han sido previamente descritas.

Conclusión: En el estudio del gen SHOX hemos encontrado mutaciones en 6 de los pacientes analizados lo que nos permite confirmar la sospecha diagnóstica de síndrome de Leri-Weill. Tres de ellas, la R168W, la R280Q y la G21, no han sido descritas con anterioridad.

El estudio genético en familiares de estos pacientes para detectar portadores, permitiría un diagnóstico precoz y es importante cara al consejo genético, especialmente si tenemos en consideración que si ambos alelos del gen SHOX están alterados dan lugar a la displasia mesomélica de Langer, mucho más grave.

112

DISPLASIA SEPTO-ÓPTICA ASOCIADA A MUTACIONES EN HETEROZIGOSIS EN EL GEN HESX1

R. Ruiz Cano[1], R. Coya Guerrero[2], G. Pérez de Nanclares Leal[2], M. Lillo Lillo[1], P. Martul Tobio[2] y L. Castaño González[2]

[1]Servicio de Endocrinología Pediátrica. Complejo Hospitalario Universitario de Albacete.
[2]Grupo de Investigación en Endocrinología y Diabetes. Hospital de Cruces. Cruces-Baracaldo.

La displasia septo-óptica o síndrome de De Morsier es causada por una anomalía en el desarrollo de las estructuras del cerebro medio y cursa con dos de las siguientes alteraciones: hipoplasia del nervio óptico, ausencia del septum pellucidum y alteraciones en el eje hipotálamo-hipofisario. La endocrinopatía asociada a esta enfermedad varía desde ausencia aislada de GH hasta panhipopituitarismo, incluyendo disfunción de la hipófisis posterior.

El gen HESX1 está situado en el brazo corto del cromosoma 3 (3p21) y está constituido por cuatro exones que codifican para un factor de transcripción implicado en la formación de la hipófisis anterior. Algunos autores han encontrado que pacientes con displasia septo-óptica presentan mutaciones en homozigosis de este gen.

Comunicaciones pósters 20/4/04 16:27 Página 163

Objetivo: Analizar el gen HESX1 en una familia con displasia septo-óptica.
Pacientes y métodos: *Estudio genético:* Se analizaron mediante secuenciación de ambas hebras de ADN (sense y antisense) con dideoxinucleotidos fluorescentes los cuatro exones del gen HESX1 así como las regiones de unión exón-intrón. El análisis genético fue realizado en un paciente y sus familiares.
Caso clínico: Niño de 9 años de edad diagnosticado de displasia septo-óptica con retraso psicomotor y ceguera bilateral. *Antecedentes familiares:* tía materna epiléptica. Resto sin interés.
Antecedentes personales: embarazo controlado, serologías negativas. Parto a las 37 semanas de edad gestacional. Apgar 6/7 (pH de cordón: 7,2). PRN: 3280gr; LNR: 51 cm.
Ingresa en Neonatología por SFA, hipoglucemia precoz, sospecha de infección no confirmada bacteriológicamente, ictericia fisiológica. Siguió controles en la consulta de Neurología donde se diagnosticó de Displasia Septo-óptica. Posteriormente ha sido revisado en consulta de endocrino pediátrica con crecimiento y estudios hormonales normales hasta los 6 años en que presenta retraso del crecimiento y se diagnosticó de déficit de GH. En tratamiento con HGHr. desde los 7,5 años. En la actualidad no presenta aún diabetes insípida ni otras alteraciones hipofisarias salvo el déficit de GH.
Resultados: El análisis de la secuenciación de los cuatro exones del gen HESX1 mostró el cambio de lisina por treonina en posición 176 (Lys176Thr) en uno de sus alelos. El estudio de los familiares mostró que dicho cambio también se hallaba presente en su madre y hermana.
Comentarios: Existe una cierta heterogeneidad genética entre los casos de displasia septo-óptica. Así, distintos trabajos señalan la necesidad de una mutación en homocigosis como responsable de la clínica, mientras que más recientemente se ha observado que mutaciones en heterocigosis en el gen HESX1 parecen asociarse con una forma menos severa de displasia septo-óptica y con penetrancia incompleta. Aunque no se ha descrito hasta la fecha ningún otro gen asociado a esta patología, es evidente que algún factor implicado en la formación de la hipófisis y diferenciación del sistema nervioso central podría verse implicado en la aparición y regulación de la severidad de los síntomas de esta enfermedad.

113
SÍNDROME NARCOLEPSIA-CATAPLEJIA EN LA INFANCIA

I. Díez López, P. Bahillo Curieses y M.J. Martínez Sopena
Sección de Endocrinología Pediátrica. Servicio de Pediatría.
Hospital Universitario de Valladolid.

Introducción: La presencia de astenia, somnolencia, disminución de la actividad física diaria, bajo rendimiento escolar y sobrepeso es relativamente frecuente en la consulta diaria de Endocrinología Pediátrica, siendo el hipotiroidismo adquirido, el diagnostico más recurrente en la infancia. Sin embargo no debe omitirse como posibilidades diagnósticas otros complejos sindrómicos como los trastornos del sueño, entre ello destacamos el Síndrome de Narcolepsia-Cataplejia.
Caso clínico: Presentamos el caso clínico de una niña de 8 a 9 m, con talla normal (media DS), sobrepeso del 27 %/talla, que partía de una situación inicial de peso ideal para la talla 12 meses antes. Como datos añadidos, refiere tendencia a la somnolencia y antecedentes familiares múltiples relacionados con patología tiroidea (abuela materna hipotiroidismo adquirido, abuelo materno bocio multinodular y madre con hipotiroidismo subclínico). Screening neonatal con TSH en sangre del talón normal. Entre los antecedentes patológicos, ingreso previo 6 a 6 m por movimientos de chupeteo y salida de la lengua con EEG diurno y TAC craneal normales.
A la exploración física presenta obesidad tipo manzana, sin otros hallazgos asociados. Pruebas complementarias con estricta normalidad en función supraadrenal y hormonas tiroideas, anticuerpos antitiroideos negativos. Se realiza exploración neurológica, presentando cuadro de hipotonía mandibular con caída de la lengua al desencadenarse la risa. EG diurno normal. Estudio haplotipos HLA DR2/DR15 (+).
Remitida a Centro de Referencia para estudio polisomnográfico del sueño, presentando disminución de la latencia REM y somniloquia. Estudio de niveles de catecolinégicos/dopaminérgicos en LCR positivos.
Se efectúa un diagnóstico de Síndrome de Narcolepsia-Cataplejia, iniciándose tratamiento con metilfenidato y fluoxetina, mejorando la hipersomnia y la cataplejia de forma significativa.
Discusión: El Síndrome de Narcolepsia-Cataplejia descrito por Gileneau en 1.880 es de etiología desconocida, siendo el 100 % de los pacientes HLA DR2/DR15 (+). Tiene una incidencia de 1/10.000 en la edad pediátrica. La tetrada clásica presenta ataques de sueño, cataplajia, parálisis del sueño y alucinaciones hipnagógicas, con ausencia de alteración orgánica evidente a la exploración. Estos síntomas pueden verse diferidos en el niño debido a su inmadurez neurofisiológica. El diagnóstico de sospecha clínico, se acompaña de la determinación HLA y polisomnografía, donde el acortamiento de la latencia REM es constante. El tratamiento consiste en el uso de metilfenidato o derivados contra la hipersomnia y fluoxetina/climipramina dirigidos contra la cataplejia y alucinaciones.
Conclusiones: El Síndrome de Narcolepsia-Cataplejia bese ser tenido en cuenta en la Consulta de Endocrinología en pacientes afectos de sintomatología sugerente de hipotiroidismo, sin causa orgánica aparente.

114
EFICACIA DEL NIFEDIPINO EN EL HIPERINSULINISMO NEONATAL

J.J. Alcón, N. Domínguez, M.F. Moreno y V. Albiach
Unidad de Endocrinología Pediátrica. Hospital Infantil La Fe. Valencia.

La hipoglucemia neonatal por hiperinsulinismo persistente es poco frecuente y puede ser esporádica o familiar, con herencia dominante o recesiva. Se conocen varias mutaciones responsables del proceso, aunque se ignora la causa en muchos de los casos.
El diagnóstico se basa en la presencia de hipoglucemia (< 40 mg/dl), insulinemia elevada en relación con la glucemia (I/G: > 0.,3; G/I: < 3), respuesta de la glucemia al glucagón (> 30 mg/dl), cuerpos cetónicos negativos, cortisol y somatotropina normales y ausencia de alteraciónes metabólicas (β-oxidación, metabolismo del glucógeno y otras).
El tratamiento inicial consiste en evitar el ayuno y asegurar una glucemia > 60 mg/dl mediante la administración intrave-

Comunicaciones pósters 20/4/04 16:27 Página 164

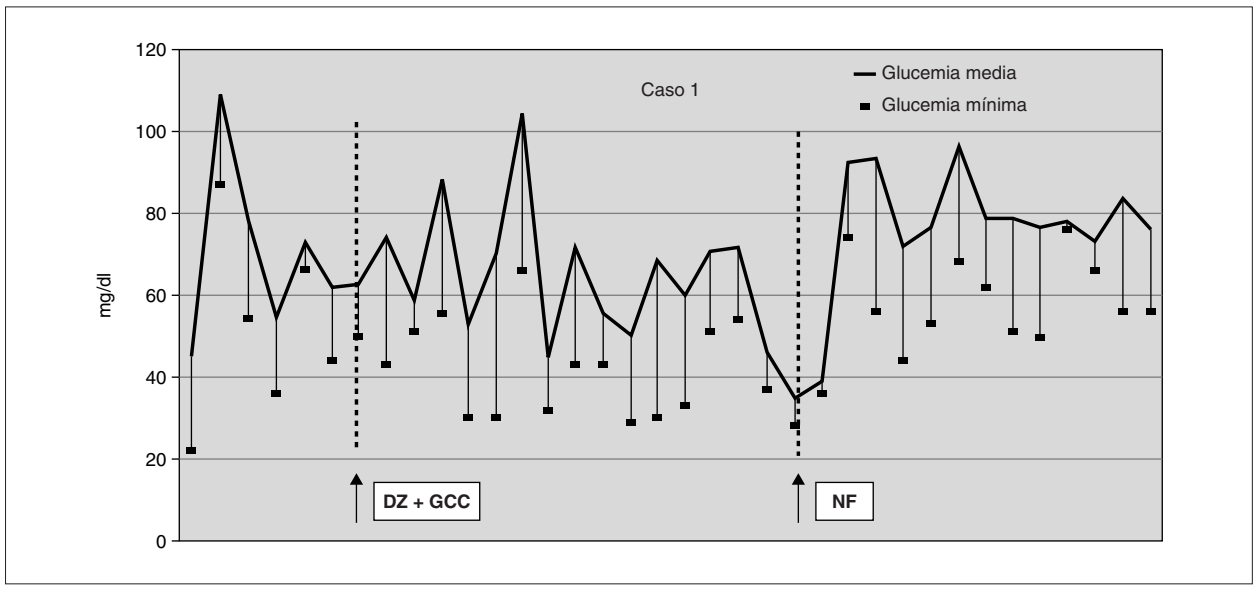


Figura 1.

nosa de glucosa, cuyos requerimientos pueden llegar a superar los 20 mg/kg/minuto.

En segundo lugar se intenta inhibir la secreción de insulina con la administración oral de diazóxido (DZ) (5-25 mg/kg/día) y, en ausencia de respuesta, suele recurrirse a la administración parenteral de glucagón y octreótido.

Recientemente se ha comunicado que en la hipoglucemia por hiperinsulinismo, la respuesta contrarreguladora del cortisol es deficiente, por lo que se debe considerar la administación de hidrocortisona, evitando las dosis altas. Se recomienda administrar carbohidratos complejos (almidón de maíz) para aumentar la tolerancia al ayuno.

El fracaso del tratamiento conservador obliga a la práctica de una pancreatectomía, que no siempre es resolutiva.

Es conocido el papel terapéutico del bloqueo de los canales de Ca con nifedipino (NF) en el tratamiento de la hipoglucemia reactiva asociada a hiperinsulinemia. En 1996 se demostró "in vitro" la inhibición de la secreción de insulina mediante el bloqueo reversible de los canales de Ca, con verapamil en células β pancreáticas de un paciente diagnosticado de "nesidioblastosis" que, tras la pancreatectomía, siguió tratamiento oral con nifedipino con resultado satisfactorio. Desde entonces, han sido publicados varios pacientes sin respuesta al Diazóxido pero que respondieron al nifedipino (0,25-2,5 mg/kg/día). El efecto de este fármaco es muy variable y con frecuencia ausente y en varias publicaciones recientes no se menciona como alternativa terapéutica.

Presentamos dos pacientes con hipoglucemia por hiperinsulinismo neonatal persistente, diagnosticados en base a los criterios anteriormente referidos, que presentaron un hiperinsulinismo moderado pero sin respuesta al diazóxido y en quienes el tratamiento con nifedipino permitió la suspensión de la administración intravenosa de glucosa y de la gastroclisis (GCC) (figs. 1 y 2).

Conclusión: El diazóxido sigue siendo el medicamento de elección en el tratamiento del hiperinsulinismo, pero en ausencia de respuesta al mismo, merece ser ensayado el Nifedipino. No hay ningún criterio que oriente respecto de la respuesta o no a este fármaco más que el ensayo terapéutico.

115
SÍNDROME DE HIPOTERMIA, BRADICARDIA Y SUDORACIÓN RECIDIVANTE. A PROPÓSITO DE UN CASO

J. Guerrero Fernández, L. Ruiz Pérez, M.T. García-Ascaso, E. Martín Campagne, L. Deiros Bronte y R. Gracia Bouthelier

Servicio de Endocrinología Pediátrica. Hospital Infantil La Paz. Madrid.

Introducción: Son muy variadas las causas de hipotermia patológica (temperatura axilar inferior a 35,5 °C) siendo la hipoglucemia, el hipotiroidismo, la cetoacidosis diabética y el hipoadrenalismo las únicas entidades endocrinológicas capaces de producirla. Aportamos un caso de hipotermia patológica inicialmente catalogada de crisis hipotiroidea habida cuenta de los antecedentes personales de hipotiroidismo y la sintomatología acompañante (bradicardia y somnolencia). El diagnóstico final, por exclusión, fue de síndrome de hipotermia, bradicardia y sudoración recidivante (S-HBS-R).

Caso clínico: Niño de 5 años de edad que, desde hace 18 horas y estando previamente sano, presenta decaimiento y somnolencia progresivos con temperatura axilar de 35,1 °C. En el servicio de urgencias se confirma la hipotermia (axilar de 34,8 °C y rectal de 35 °C) y se constata bradicardia de 56 lpm. En la exploración física destacan la palidez cutánea, una sudoración profusa que empapaba las sábanas en poco tiempo y el sopor (Glasgow 14/15); neurológico, por lo demás, normal. Los padres refieren un episodio similar dos años antes que duró, aproximadamente, un mes. Diagnosticado y tratado de hipotiroidismo subclínico idiopático con 2 años de edad.

Exploraciones complementarias: Hemograma y bioquímica con reactantes de fase aguda, normales. T4L: 1,40 ng/dL (VN: 0,70-1,74), TSH: 5,32 ng/dL (VN: 0,25-6,15); ACTH: 18 pg/mL (VN: 10-55), cortisol en orina de 24 horas: 34 ug/24 (VN:

Comunicaciones pósters 20/4/04 16:27 Página 165

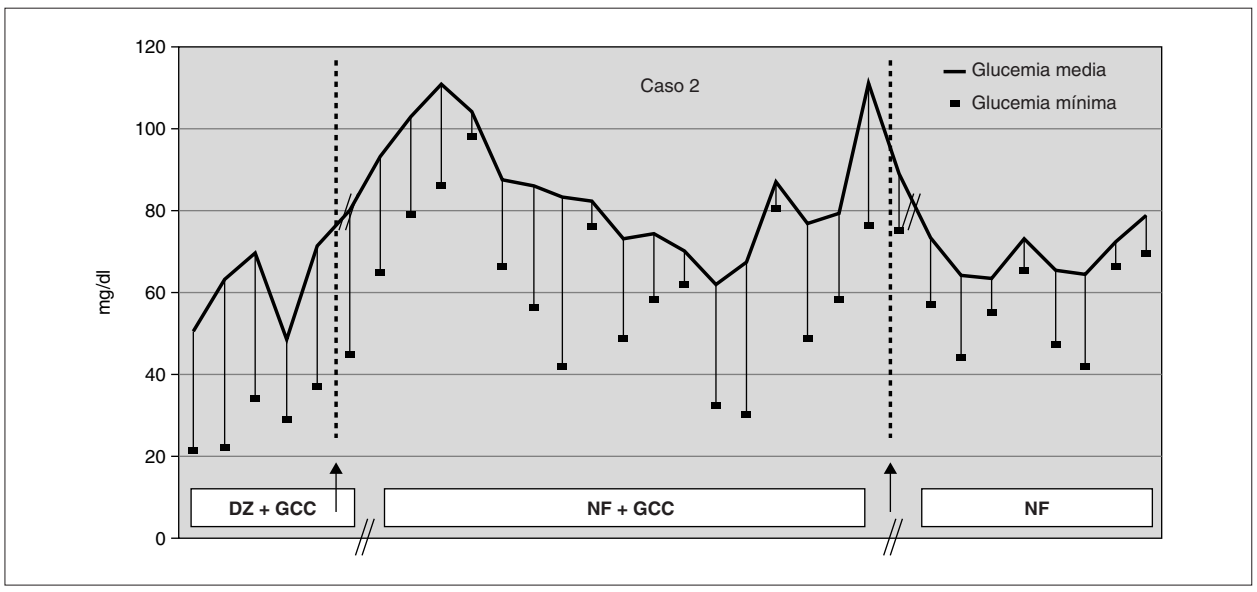


Figura 2.

20-90); RM de área hipotálamo-hipofisaria, EEG y ECG: sin hallazgos.

Evolución: Desaparición progresiva del cortejo sintomático hasta normalización de la temperatura en 2 meses.

Discusión: La sospecha inicial de crisis hipotiroidea, así como el resto de las endocrinopatías, fueron descartadas con los estudios hormonales. Con la RMN se descartaron lesiones orgánicas a nivel hipotalámico y el denominado síndrome de Shapiro (agenesia de cuerpo calloso e hipotermia recidivante); el EEG permitió excluir la epilepsia diencefálica. Con todo esto y dada la evolución del proceso se llegó al diagnóstico de S-HBS-R.

Comentarios: El S-HBS-R representa un trastorno que cursa de forma recidivante con sudoración profusa, palidez severa, somnolencia, bradicardia y temperatura axilar entre 34 °C y 35,5 °C. Su duración es variable (días a semanas) aunque tanto ésta como su recurrencia mejoran con la edad y, en algún caso, con tratamiento antiserotoninérgico. Por otra parte, se ha encontrado alteraciones de la curva TRH-TSH en alguno de estos pacientes lo que va a favor de una disfunción hipotalámica. En nuestro paciente no pudo realizarse dicha prueba por negativa de los padres.

116
ESTUDIO DEL PERFIL LIPÍDICO EN LA POBLACIÓN ESCOLAR DE ALICANTE. DATOS DEFINITIVOS

L. Ruiz Pérez[1], M. Zapico[1], A. Zubiaur[1], R. Alfayate[2], V. Lozano[3], J. Sánchez-Payá[4], J. Flores[1] y A. Picó

[1]Unidad de Endocrinología Pediátrica. [2]Sección de Hormonas y [4]Servicio de Medicina Preventiva. Hospital General Universitario de Alicante. [3]Hospital de Elda.

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, triglicéridos y HDL-colesterol 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, y con otro estudio multicéntrico nacional de RICARDIN (1992-1998).

Material y métodos: Estudio observacional de tipo transversal, que incluye 393 niños (203 varones y 190 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, triglicéridos y HDL-colesterol, en ayunas. También se ha realizado una encuesta dietética a cada niño que está pendiente de analizar los resultados.

Resultados: Los niveles séricos de colesterol total y triglicéridos, expresados con la media ± desviación típica, se muestran en la tabla 1 (página siguiente).

Los niveles séricos de colesterol total y HDL-colesterol, expresados con la media ± desviación típica, según edad (tabla 2) (página siguiente).

Conclusiones: La media de colesterol total en la población infantil de Alicante es de 170,57 ± 27,07 mg/dl. Comparado con los niveles séricos medios de colesterol total observados hace 10 años y el estudio nacional de RICARDIN, 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 ($p < 0,05$). Probablemente sea la menor actividad física y los hábitos dietéticos los que expliquen estas diferencias, aunque todavía quedan por analizar en profundidad éstos últimos.

En nuestro estudio (2003) hemos observado niveles séricos significativamente más altos de triglicéridos en obesos, y niveles séricos de HDL-colesterol más altos en no obesos (según el índice de masa corporal (IMC) (peso/talla2), tomando como referencia para definir obesidad (Media + 2DE) los datos ob-

Comunicaciones pósters 20/4/04 16:27 Página 166

TABLA 1.

		Población Alicante (2003)				Población Alicante (1993)			
		N	Media ± DE	Mín	Máx	N	Media ± DE	Mín	Máx
Colesterol total (mg/dl)	Niños	203	171,66 ± 25,97*	114	266	106	162 ± 23	87	214
	Niñas	190	169,40 ± 28,22*	101	264	69	162 ± 23	94	238
Triglicéridos (mg/dl)	Niños	203	63,08 ± 28,42	24	173	106	62 ± 29	26	193
	Niñas	190	71,05 ± 28,26	26	190	69	64 ± 26	26	161

*p < 0,05.

TABLA 2.

Colesterol (mg/dl)	Población Alicante		Est. RICARDIN		HDL-c (mg/dl)	Población Alicante		Est. RICARDIN	
	N	Media (DE)	N	Media		N	Media (DE)	N	Media
6 años	57	173,89 (27,54)	671	160,00	6 años	57	54,68 (15,02)	144	57,50
7 años	71	171,85 (24,12)	836	161,00	7 años	71	59,38 (14,36)	177	59,50
8 años	70	171,41 (30,65)	869	161,00	8 años	70	58,47 (15,32)	349	63,00
9 años	73	171,39 (28,74)	933	159,00	9 años	73	54,62 (14,74)	235	65,50
10 años	62	169,38 (27,52)	996	161,50	10 años	62	61,10 (14,40)	266	65,50
11 años	60	165,30 (23,12)	843	160,00	11 años	60	58,92 (11,93)	427	66,00

tenidos de las Curvas de A. Ferrandez de Zaragoza (Centro Andrea Prader). Si bien, no se han observado diferencias significativas entre los niveles de colesterol total y el grado de obesidad.

117
EVOLUCIÓN DE NUEVE NIÑOS CON SÍNDROME DE PRADER-WILLI TRATADOS CON HORMONA DE CRECIMIENTO

J. Sánchez del Pozo, C. Alonso Díaz, M.E. Gallego Gómez y G. Lledó Valera

Unidad de Endocrinología Pediátrica. Departamento de Pediatría. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid.

Introducción: El SPW es un trastorno genético debido a una ausencia de la región 15q11-13 del cromosoma paterno que se manifiesta por hipotonía muscular, hipogonadismo, retraso psicomotor y de talla, tendencia a obesidad con hambre insaciable y fenotipo característico. El tratamiento con GH ha disminuido los grados de obesidad y ha mejorado el crecimiento. Presentamos una revisión clínica de nuestros pacientes tratados.

Material y métodos: Se evalúan los datos clínicos previos y posteriores al tratamiento de nueve pacientes con SPW: cinco varones y cuatro hembras; 4 tienen delección de región 15q11-13 y cinco disomía materna; dos pacientes tenían además asociado defectos de cadena respiratoria. La duración del tratamiento con GH oscila entre 1 a 2,7 años; En todos ellos se recogieron los siguientes datos: peso, talla, índice de masa corporal (IMC), perímetros torácico, abdominal y de caderas, pliegues cutáneos; edad ósea, Rx. Columna lumbar, glucemia, insulinemia, índice de resistencia insulínica, HgbA1C, IGF1 previos al tratamiento, y posteriormente cada 6/12 meses. Se analizan otros factores sociales y trastornos del comportamiento alimentario que inciden en el tratamiento

Resultados: De los nueve pacientes tratados, al inicio de tratamiento 6 estaban obesos (IMC > 2 DE) y 3 estaban en peso normal (IMC 0 ± 1 DE). Tras un año de tratamiento, exceptuando dos pacientes que aumentaron el IMC por mal cumplimiento de la dieta, los siete pacientes restantes descendieron como media 1,48 kg/m^2; globalmente el descenso fue de 0,55 kg/m^2 (–0,35 DE). El segundo y tercer año se mantiene el mismo IMC.

En todos los casos se apreció una mejoría de talla siendo la talla media previa al tratamiento de –1,76 DE; al año –0,7 DE y a los 2 años (–0,1 DE); asimismo la velocidad de crecimiento previa al tratamiento se sitúa por debajo de la media (–1,75 DE), tras uno y dos años de tratamiento asciende a + 5,16 DE y + 2,23 DE. Respecto a los pliegues triccipital y subescapular presentan una tendencia al descenso paralelo al IMC.

En los dos niños con SPW asociados a defectos de cadena respiratoria y con mayor retraso psicomotor, se apreció una mejoría significativa en el tono y desarrollo motor, de los siete restante 5 apreciaron mejorías subjetivas y 2 no apreciaron cambios.

De los cuatro niños mayores de 10 años de nuestra serie, tres presentaron trastornos en la conducta alimentaria; y de los cinco niños restantes tres presentaban avidez por la comida. En cuatro de los SPW se asoció escoliosis y en un caso dismetría de miembros; con buena evolución en todos los casos. La HabA1C discretamente elevada en dos pacientes con obesidad al inicio del tratamiento mejoró en ambos tras la pérdida de peso; y el resto mantuvieron en todo momento HgbA1C normales, No hubo variaciones significativas durante el tratamiento, aunque sí cierta tendencia al descenso de las cifras de glucemia, insulinemia e índice de insulinorresistencia en todos los pacientes.

Conclusión: El tratamiento con GH produce una mejoría marcada de la talla y velocidad de crecimiento, así como del IMC, siempre que se acompañe de un buen seguimiento de

Comunicaciones pósters 20/4/04 16:27 Página 167

la dieta; también se han apreciado mejorías en el tono y desarrollo motor y no se han apreciado efectos secundarios significativos.

118
PANHIPOPITUITARISMO: DIFICULTAD EN EL DIAGNÓSTICO

N. López Segura, V. Seidel Padilla, M. Viñolas Tolosa, S. Herrero Pérez, M.A. López-Vilchez y M. Bonet Alcaina
Servicio de Pediatría. Hospital del Mar. Barcelona.

Introducción: La presencia de hipoglucemia, ictericia colestásica y micropene debe hacer sospechar un panhipopituitarismo. Aún así, el diagnóstico no siempre es fácil. La acidosis metabólica y otras manifestaciones menos frecuentes pueden confundir y retrasar el diagnóstico.
Caso clínico: Lactante varón de un mes y medio de vida remitido por su pediatra para estudio de ictericia y estancamiento pondoestatural.
Antecedentes personales: fruto de una 4.ª gestación (tres abortos previos) controlada, a término. Parto eutócico, presentación cefálica. Apgar 8/10. Peso al nacimiento 3.075 g. Talla 49 cm.
Antecedentes patológicos: ingresado en otro centro hospitalario a las 6 horas de vida por cuadro de hipoglucemia (19 mg/dl) e hipotermia que repite unas horas más tarde, requiriendo aporte endovenoso de glucosa. Cuerpos cetónicos negativos. Al 4.º día de vida inicia ictericia con elevación de las cifras de transaminasas, GGT y amonio observándose en orina un pico elevado de tirosina, por lo que se diagnostica de tirosinemia transitoria. Mala tolerancia alimenticia con vómitos y regurgitaciones. Se realiza estudio de aminoacidemia, carnitina, insulina, TSH, ecografías abdominal y transfontanelar, y screening metabólico neonatal que fueron todos normales. Alta al mes de vida con un peso de 3.270 g.
Exploración física: Peso 3.390 g (–2,9 DE), talla 49 (–2,9 DE). Coloración pálido-ictérica. Fontanela anterior normotensa. Auscultación cardiorespiratoria normal. Abdomen blando y depresible sin visceromegalias. Hernia umbilical. Genitales masculinos, testes en bolsas. Micropene. Exploración neurológica normal.
Exploraciones complementarias: Analítica sanguínea: Hto 27%, Hb 9,4 g/dL, VCM 87, HCM 29. BT 5,6 mg/dL. BD < 0,1 mg/dL. GOT 123, GPT 53, GGT 332. Gasometría venosa: pH 7,21, pCO2 24,4, HCO3 15, EB –11. Sedimento de orina (sondaje vesical): 0-5 hematíes. 10-20 leucocitos. Gram: abundantes bacterias, bacilos gram negativos. Urocultivo: > 100.000 UFC/ml de *E. coli*. Ecografía abdominal normal. Gammagrafía renal: imágenes sugestivas de pielonefritis en riñón izquierdo. CUMS normal.
Evolución: A su ingreso se detecta infección urinaria y se inicia antibioterapia endovenosa. Se practica estudio de anemia hemolítica que muestra haptoglobina disminuida y reticulocitos discretamente elevados, siendo la morfología eritrocitaria y estudio de enzimas eritrocitarias normales. Serologías infecciosas negativas. Dados los antecedentes de tirosinemia transitoria se realiza determinación de alfafetoproteína y succinilacetona con resultado normal. Determinación de alfa-1-antitripsina y screening de metabolopatías normal. En un control analítico a los 30 días del ingreso se detecta hipoglucemia (20 mg/dL). Ante la sospecha de panhipopituitarismo se realiza estudio hormonal que confirma dicho diagnóstico: Cortisol 1,5 mcg/dL, GH 1 ng/mL, Insulina 5,5 mcU/mL, Prolactina 269 mcUI/mL, FSH < 1,4 mU/mL, LH < 0,5 mUI/mL, Testosterona libre 0,25 ng/mL, TSH 6,7 mcUI/mL, T4 libre 0,62 ng/dL. Se practica RNM hipofisaria que muestra hipoplasia de adenohipófisis, tallo hipofisario adelgazado y neurohipófisis ectópica. El tratamiento con hidrocortisona resuelve la anemia y la ictericia, persistiendo sin embargo la acidosis metabólica que se corrige tras iniciar tratamiento con GH. La citolisis hepática desaparece una vez instaurado tratamiento con tiroxina. Se realiza tratamiento de su micropene con HCG y HMG con buen resultado. Se produce una recuperación progresiva de los percentiles de peso y talla.
Conclusiones: En el panhipopituitarismo la hipoglucemia se considera secundaria al déficit de GH y ACTH. La etiopatogenia de la disfunción hepática continúa siendo poco conocida y parece ser multifactorial (déficit de GH, hormonas tiroideas, glucocorticoides). El micropene es secundario al déficit de GH y gonadotropinas. La acidosis metabólica, manifestación poco frecuente, la atribuimos secundaria al déficit de GH, ya que ha sido descrito en la literatura su papel en el mantenimiento del equilibrio ácido-base.

119
SÍNDROME DE PANHIPOPITUITARISMO CONGÉNITO, ESTENOSIS NASAL PIRIFORME E INCISIVO ÚNICO. A PROPÓSITO DE UN CASO. REVISIÓN DE LA LITERATURA

Albisu, Perepoch, Ortega, Moreno, Pumarola y A. Carrascosa
Endocrinología Pediátrica. Hospital Materno Infantil de Vall d'Hebrón. Barcelona.

Caso clínico: RN de 6 días de vida trasladado de otro centro por Insuficiencia respiratoria y MEG.
Antecedentes: Madre Diabetes tipo 1 bien controlada. Parto con asfixia neonatal. Apgar: 3-5-9. Hipoglucemias. Ictericia precoz.
Exploración: Insuficiencia respiratoria (intubación orotraqueal) Aspecto facial malformativo con hipoplasia maxilar. Hipogenitalismo.
Exámenes complementarios: TAC Estenosis nasal (no atresia de coanas). Cariotipo XY, inversión del cromosoma 9.
Evolución en UCI neonatal: 12 día de vida: Shock séptico. Sepsis a Klebsiella. Evolución tórpida con inestabilidad hemodinámica, insuficiencia respiratoria severa e hipoglucemias. 2.º mes: Analítica hormonal: Cortisol: 1mcg%; ACTH: < 10; T4 t:3,6; TSH: 5 mU/ml, IGF 1 indosificable. RNM: Ausencia de Adenohipofisis y de tallo hipofisario. Tratamiento hormonal sustitutivo. Alta al 4.º mes.
Reingreso a los 5 días UCI pediatrica por: Bronquiolitis (virus sincitial respiratorio). Sepsis a Klebsiella. Shock séptico. Distress respiratorio del adulto.
Alta a los 18 meses: Buena evolución posterior. Se objetiva la existencia de un Incisivo único que ya se podía apreciar en el primer TAC.
Conclusión: El síndrome de estenosis nasal piriforme asociado a Incisivo único asocia con mucha frecuencia panhipopituitarismo. Su conocimiento ayudaría a hacer un diagnóstico y un tratamiento precoz.