ANALES DE PEDIATRÍA

SUMARIO

XXVIII CONGRESO NACIONAL DE LA SOCIEDAD ESPAÑOLA DE ENDOCRINOLOGÍA PEDIÁTRICA

Cádiz, 10-13 de mayo de 2006

Comite Organizador

Presidente:
José Luis Lechuga Campoy

Vocales:
Ramón Cañete Estrada
Enrique Caro Cruz
Juan Manuel Fernández García
Ana Lucía Gómez Gila
Juan Pedro López Siguero
Luis F. López-Canti Morales
Francisco Macías López
C. Jorge del Valle Nuñez

Junta Directiva de la Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica

Presidente:
J. Argente Oliver

Tesorero:
J.L. Lechuca Campoy

Secretaría General:
I. Riaño Galán

Vocales:
F. Vargas Torcal
R. Nosas Cuervo
I. Rica Extevarria

CONFERENCIAS

1 Perspectivas en la terapia celular de la diabetes mellitus
B. Soria

8 La regulación neuroendocrina de la pubertad normal y precoz: nuevos genes y nuevos conceptos
S.R. Ojeda

15 El conocimiento del desarrollo embrionario del corazón como una herramienta para la terapia celular cardíaca
C. Soler-Botija, R. Pilar Cervera, I. Oishi, R. Marina Raya, I. Dubova, C. Rodríguez-Esteban y J.C. Izpisúa Belmonte

MESA REDONDA. ESTADOS INTERSEXUALES

Moderadores: *L. Audí y R. Gracia*

23 Disgenesias gonadales y pseudohermafroditismo masculino
L. Audí, M. Fernández-Cancio, G. Pérez de Nanclares y L. Castaño

38 Espectro morfológico de las gónadas en los estados intersexuales en la edad pediátrica
M. Nistal Martín de Serrano, E. García Fernández, A. Mariño y P. González Peramato

45 Valoración clínica inicial y asignación de sexo
A. Ferrández Longás, J.I. Labarta Aizpún, Y. González Irazábal y J. Gracia Romero

49 Actitud quirúrgica y calendario
L. Martínez, L. Burgos, R. Policar y J.A. Tovar

MESA REDONDA. AVANCES

Moderadores: *A. Carascosa y M. Pombo*

53 Mecanismos reguladores del metabolismo energético
G.A. Martos-Moreno, V. Barrios y J. Argente

59 Posibilidades terapéuticas en talla baja idiopática
M.I. Hernández y F. Cassorla

64 Beneficios y efectos secundarios del tratamiento con análogos de la GnRH en la pubertad precoz central
F. Rodríguez Hierro

70 Nuevas estrategias terapéuticas en la diabetes mellitus tipo 1 en la edad pediátrica
R. Gomis

ANALES DE PEDIATRÍA

SUMARIO

ENCUENTROS CON EL EXPERTO

72 Atención ginecológica en la adolescencia
J.L. Bartha Rasero

77 Hiperplasia suprarenal congénita. Correlación genotipo/fenotipo
B. Ezquieta Zubicaray

85 Osteoporosis en la edad pediátrica
I. González Casado y R. Gracia Bouthelier

92 Feocromocitona
J. Pozo Román

COMUNICACIONES

100 Orales

119 Pósters

Perspectivas en la terapia celular de la diabetes mellitus

B. Soria

CABIMER (Centro Andaluz de Biología Molecular y Medicina Regenerativa). Isla de la Cartuja. Sevilla.

INTRODUCCIÓN

Los estudios de tipo prospectivo y epidemiológico (DCCT,UKPDS)1,2 han demostrado que el control intensivo de la glucemia en pacientes diabéticos adultos disminuye de forma significativa la aparición de complicaciones microvasculares (retinopatía, nefropatía, neuropatía). Sin embargo, la terapia intensiva con insulina precisa de pacientes adultos, entrenados y muy motivados y a demás aumenta el riesgo de sufrir hipoglucemias. El tratamiento intensivo intenta reproducir el control fisiológico (permanente, preciso y regulado) de la glucemia sanguínea, para ello el paciente debe someterse a un control permanente de la glucemia y a la administración intensiva (4-6 veces día) de insulina. La tarea que el páncreas endocrino realiza de forma continua es sustituida por la conducta de un paciente entrenado y motivado, como afirma María de Alva, diabética y ex-Presidenta de la International Diabetes Federation: "my brain is my pancreas", reforzando el irremplazable papel de la Educación Diabetológica. Los distintos modelos de "bombas de insulina" representan una aproximación similar. Sin embargo, una terapia que conduzca a que no se pierda o se recupere la homeostasis de la glucosa en la diabetes mellitas tipo 1 sólo puede venir de:

– la protección de destrucción de la población celular beta mediante la predicción y prevención de su desaparición;

– la reposición de la población celular beta mediante la terapia celular sustitutiva, o

– la regeneración pancreática.

PPREDICCIÓN Y PREVENCIÓN DE LA DESAPARICIÓN DE LA MASA CELULAR BETA

Predicción de la DM tipo 1

Estudios genéticos

El objetivo de estos estudios es identificar lo genes que determinan el riesgo de padecer Diabetes Mellitus tipo 1 (DM1). El "Type 1 Diabetes Genetics Consortium (T1DGC) (www.t1dgc.org) es un esfuerzo internacional dirigido a caracterizar y localizar dichos genes en grupos multiétnicos. El grupo europeo (www.et1dgn.org) persigue establecer los mecanismos que permiten el trabajo colaborativo en genética y patogenia de la DM1. Aunque existen dudas razonables acerca de su capacidad predicativa[3] este tipo de estudios permitirá saber más de la genética de la DM1.

Determinación de autoanticuerpos

La segunda estrategia es la determinación de autoanticuerpos (Anti-Insulina, Anti-GAD65, IA-2, etc.). Se trata de un marcador de la actividad linfocitaria CD4+ que inicia el ataque autoinmune tras la presentación de antígenos[4] y que en algunos casos puede aparecer hasta diez años antes del inicio de la DM1. Un estudio multicéntrico cuidadoso exige acreditar los laboratorios de forma que la sensibilidad y especificidad de las determinaciones sean aceptables y similares, de otro modo resulta imposible establecer correlaciones y concordancias. Se puede concluir que la combinación de tres au-

Correspondencia: Dr. Bernat Soria
CABIMER (Centro Andaluz de Biología Molecular y Medicina Regenerativa).
Américo Vespucio, s/n. 41092 Isla de la Cartuja, Sevilla.
Correo electrónico: bsoria@cabimer.es

toanticuerpos posee un alto valor predictivo[5] de la pérdida de masa celular beta y de las futuras necesidades de insulina.

Determinantes medioambientales

Se acepta que la patogenia de la DM1 exige tras un primer contacto (iniciación pero sin autoinmunidad) la exposición a factores medioambientales entre los que se incluyen factores de la dieta (proteínas de la leche de vaca), toxinas (N-nitrosamina), virus (parotiditis, rubéola, CMV, enterovirus, virus Coxsakie), bacterias, etc. promueve la aparición de la diabetes clínica. La identificación de los factores medioambientales es extremadamente compleja y exige estudios epidemiológicos como los estudios DIPP ("Diabetes Prediction and Prevention Study) y TEDDY (The Enviromental Determinants of Diabetes in the Young). La identificación del "*trigger*", de los antígenos o de los factores medioambientales puede ayudarnos a impedir la aparición o el progreso de la DM1.

Prevención de la DM tipo 1

Vacunación

Si el factor acompañante es una infección viral una de las estrategias de prevención puede ser la vacunación. Existen bastantes datos que apuntan hacia la conexión entre un enterovirus (virus Coxsakie B4) y la DM1[6]. La vacunación también puede ser una estrategia terapéutica para reprogramar la auto-tolerancia a las propias células beta.

Inmunointervención

La historia natural de la DM1 muestra que tras la infiltración del páncreas hay una disminución de la respuesta insulínica, aunque las células beta continúen en el páncreas. Es decir que existe una ventana temporal para la inmunointervención. En la década de los 80 se pudo demostrar que la administración de inmunosupresores como la ciclosporina preservaba la función celular beta durante períodos de hasta 12 meses[7-9]. Sin embargo los inhibidores de la calcineurina son muy nefrotóxicos, lo que imposibilitaba este tipo de estudios. La inmunosupresión disminuye todas las respuestas inmunes, necesita de un tratamiento continuado y posee muchos efectos secundarios (aumenta la incidencia de infecciones, tumores, nefrotoxicidad, etc.). Es más, muchos inmunosupresores son tóxicos para el islote y producen diabetes (Diabetes Post-Trasplante). Por el contrario, la inmunomodulación permite tratamientos cortos dirigidos a uno de los mediadores del proceso. En un ensayo clínico más reciente, basado en un estudio experimental muy robusto[10,11] el uso de un anticuerpo anti-CD3 permitió preservar la función pancreática y disminuir las necesidades de insulina en pacientes DM1 recién diagnosticados y con una función residual beta suficientemente alta[12].

Terapia celular sustitutiva

Trasplante de islotes pancreáticos

El alotrasplante de islotes pancreáticos ha sido propuesto como una técnica que permite la curación de la diabetes. La simplificación del procedimiento quirúrgico, comparado con el trasplante de páncreas, así cómo la posibilidad de realizar trasplantes sucesivos (hasta dos o tres) en el mismo paciente, en función de sus necesidades, ha estimulado los esfuerzos en esta dirección. Si se consideran aparte los autotrasplantes con más de 300.000 islotes trasplantados (1) (en los que se registró un porcentaje alto de independencia de insulina para períodos superiores a doce meses), la esperanza de alcanzar la curación mediante este procedimiento no ha sido alcanzada. Los datos del grupo de Edmonton, que se aproximaban al 100% de independencia de insulina a los 12 meses, muestran una disminución al 50% a los tres años y al 15-20% a los cinco años[13,14]. Cifras muy inferiores a las del doble trasplante riñón-páncreas que, a pesar de su mayor complejidad quirúrgica y del uso de inmunosupresores convencionales, alcanza un éxito del 80%. ¿A qué se debe esta diferencia? No tenemos una respuesta para esta pregunta pero es probable que la recurrencia del proceso autoinmune, el sitio de trasplante (alta concentración de inmunosupresores en el hígado) o la ausencia de progenitores en los preparados que se implantan tengan algo de responsabilidad. En cualquier caso el trasplante de islotes pancreáticos ha demostrado que la terapia sustitutiva permite el control de la glucemia y la disminución de las complicaciones micro y macrovasculares.

Futuro de los Trasplantes de Islotes Pancreáticos:

1. Los pacientes con nefropatía subsidiaria de diálisis funcionan más adecuadamente con un trasplante doble de páncreas y riñón. Esta técnica, no exenta de complicaciones, ya que se trata de cirugía mayor, tiene un 80% de éxitos (independencia de insulina) y está plenamente justificada. Las características del donante y del receptor limitan esta técnica a un grupo de pacientes. Se puede afirmar que se trata de un protocolo establecido[16] pero cuyo potencial de crecimiento es muy limitado. Al contrario, el trasplante de islotes, aunque presenta muchas limitaciones posee un alto potencial de innovación, puede utilizar los órganos que se descartan en el trasplante de órgano sólido y es mucho más factible desde el punto de vista quirúrgico.

(1) Dado que los islotes humanos son muy variables en su tamaño, se viene utilizando el IEQ o equivalentes de islotes, este índice se obtiene sumando los diversos diámetros de islotes y dividiendo por su valor promedio (150 µm).

2. El alotrasplante de islotes pancreáticos está justificado en ese momento en aquellos pacientes diabéticos cuyo riesgo vital es superior a los efectos secundarios de los inmunosupresores. La diabetes inestable o el trasplante de islotes a diabéticos trasplantados renales son indicaciones obvias.

3. Por último, la existencia de Unidades de Obtención de Islotes con un nivel de entrenamiento adecuado[16], permite ofertar el autotrasplante de islotes pancreáticos, del que se sabe con un 71% de éxito cuando se trasplantan más de 300.000 islotes, debería ser una técnica accesible en aquellos casos en los que se necesita de la resección pancreática total y se desea evitar la diabetes yatrogénica.

Terapia celular de la diabetes mediante células madre

Una célula madre o troncal (2) es una célula progenitora de otros tipos celulares. En términos generales se acepta que una célula troncal posee dos propiedades básicas: la capacidad de renovarse a si misma (dar lugar a células idénticas) y la capacidad de diferenciarse en otros tipos celulares. Una consecuencia de lo anterior es que dichas células poseen la capacidad para colonizar y repoblar un tejido. Las células madre pueden clasificarse por su origen y por su potencialidad. Por su origen las células madre se clasifican en embrionarias, fetales y del adulto, mientras que por su potencialidad se dividen en totipotentes (pueden dar lugar al cualquier tipo celular), pluripotentes (si pueden diferenciarse en prácticamente todos los tipos celulares), multipotentes (cuando pueden dar lugar a varios tipos celulares) y unipotentes si son los progenitores de un solo tipo celular. La potencialidad de una célula madre puede demostrarse in- vitro e in vivo. In- vitro se comprueba mediante la aparición de perfiles de expresión génica, proteica y propiedades fisiológicas propias de células diferenciadas, mientras que in-vivo el mejor procedimiento es implantarlas en ratones inmunodeprimidos (que no las rechazarán) y observar si aparecen tumores de tipo teratoma, en los que se aprecia diferenciación hacia varios tipos celulares (por ejemplo tejido nervioso, piel, glándulas, músculo, hueso, cartílago, etc.).

Células madre embrionarias

Derivan de la masa celular interna (ectodermo primitivo o epiblasto) de un embrión preimplantatorio (blastocisto de 5-7 días en los embriones humanos y de 3 días en los de ratón). Estas células pueden diferenciarse in-vitro o in-vivo en tipos celulares propios de las tres capas germinales (endodermo, mesodermo y ectodermo) y mantienen sus propiedades proliferativas, de diferenciación y de autorenovación a lo largo del tiempo. La alta capacidad de proliferación y de diferenciación de las células madre de origen embrionario las hace especialmente atractivas ya que pueden dar lugar a cualquiera de los tipos celulares presentes en el adulto o durante el desarrollo fetal.

Diferenciación in-vitro

Mediante diferenciación in vitro se han obtenido cardiomiocitos, neuronas dopaminérgicas, motoneuronas, precursores hematopoiéticos, adipocitos, etc. Incluso estructuras más complejas, como vasos. Este último caso involucra la participación de más de un tipo celular y exigen el ensamblaje según un patrón espacial. Las técnicas para la diferenciación in-vitro se basan en la combinación varias estrategias. Por ejemplo la *expresión de genes maestros*, que a su vez dirigen la expresión de un gran grupo de genes y determinan la aparición de tipos celulares diferenciados y de estructuras complejas , el *uso de factores de crecimiento* y otros factores que modulen la expresión génica y *las técnicas de cultivo*. Los derivados del ectodermo o del mesodermo son más fáciles de obtener (in vitro) que los derivados del endodermo. La célula beta deriva del endodermo y además aparece estructurada en islotes en las últimas etapas del desarrollo fetal. El trabajo pionero de mi grupo, publicado en el año 2000, describe las líneas maestras del procedimiento para obtener células productoras de insulina a partir de células madre[17] que continúan siendo utilizados en protocolos más recientes. Los trabajos publicados a continuación intentan ir resolviendo los aspectos puntuales de los procedimientos de diferenciación, selección y maduración de las células productoras de insulina[17-26]. Incluyendo identificar las rutas (equivocadas) hacia exocrino[27] o derivados neurales[28].

Selección de linajes celulares

Un problema común a todos los procesos de diferenciación in-vitro es que la resultante del procedimiento es siempre una mezcla del tipo celular buscado con otros tipos celulares. No existe ningún procedimiento que genere un 100% de células diferenciadas. Algunas de las células pueden incluso no haberse diferenciado lo que conlleva el peligro de formación de teratomas si se trasplantan a otro organismo (3). Por lo

(2) El término inglés para célula madre es “stem cell”. La traducción más correcta es célula troncal, sin embargo en español se ha popularizado el término célula madre, por lo que se usará indistintamente uno u otro.

(3) Esta posibilidad ha generado muchas controversias. En nuestra experiencia trasplantando células a ratones diabéticos hemos observado que cuando se trasplantan células diferenciadas y se excluye las no diferenciadas nunca se observan tumores. Sin embargo, cuando no se seleccionan y se incorporan células no diferenciadas la posibilidad de generar tumores (teratomas) es próxima al 100%.

tanto se precisa de métodos de selección para obtener poblaciones celulares puras. Los métodos de selección pueden ser muy variados e incluyen el *cultivo en medios específicos*, donde solo crezca el tipo celular, la *inmunoseparación* si se dispone de anticuerpos contra una proteína de superficie específica de dicho tipo celular o la *expresión de un gen marcador*. Es decir, utilizando un procedimiento de selección genética basado en la incorporación de un transgen, que contenga la zona reguladora del gen de la proteína marcadora fusionado con un gen estructural que codifique una proteína que confiere resistencia a un antibiótico. Por lo tanto, sólo las células que expresen el gen serán al mismo tiempo resistentes al antibiótico. La adición del antibiótico al medio de cultivo permite la obtención de poblaciones puras. Este procedimiento se ha utilizado con éxito en la obtención de células productoras de insulina[17-26]. Frente a otros métodos posee la ventaja de que selecciona células que expresan el gen y no por la presencia de una proteína, que por formar parte del medio de cultivo puede haber sido captada por endocitosis[29]. La caracterización del tipo celular alcanzado suele realizarse analizando los transcritos de ARN mediante PCR y las proteínas mediante inmunocitoquímica. Sin embargo, sólo la caracterización funcional y sobre todo la recuperación de la función una vez trasplantadas, permiten garantizar que se alcanzo el resultado previsto.

Maduración celular

Los procedimientos de diferenciación in-vitro y de selección de un tipo celular no siempre acaban produciendo un tipo celular similar a la célula diferenciada adulta, sino que las células obtenidas pueden poseer rasgos de células fetales o de células neonatales, cuya fisiología difiere de la que conocemos en los individuos adultos. En ocasiones el proceso de diferenciación precisa de mensajes procedentes de las células vecinas y la maduración hasta célula diferenciada adulta tiene lugar tras el trasplante.

Plasticidad de las células madre del adulto

En los últimos años, y quizás ligado al cambio de paradigma introducido con el descubrimiento de la oveja Dolly[30], se han descrito numerosas evidencias de transdiferenciación tanto in-vivo como in-vitro, de forma que una célula de origen adulto puede adquirir una capacidad de expansión y diferenciación similar a las embrionarias. Esta posibilidad, que está siendo objeto de un estudio intenso, abre numerosas posibilidades terapéuticas.

En el adulto existen células madre específicas de aquellos tejidos que o bien están sometidos a una renovación constante (piel, epitelio intestinal, sangre, etc.) o poseen una cierta capacidad de regeneración o de aumento de masa (hígado, músculo esquelético).

TABLA 1. **Células madre candidatas ("in vivo" o "in vitro") a progenitores de células productoras de insulina**

Células Madre Embrionarias
Ratón
Humanas
Células Madre Fetales
Amnnion
Células Madre del Adulto
Hígado
Páncreas Exocrino
Epitelio Ductal
Replicación de Células Beta
Médula Ósea
Monocitos

Sin embargo, cuando se habla de las células madre del adulto se suelen referir a la plasticidad que en los últimos años se ha encontrado en células procedentes de tejidos adultos. Por ejemplo en células que hasta entonces se consideraba que no poseían capacidad de dividirse (sistema nervioso), en células de la médula ósea, etc. En este sentido puede resultar práctico separar las células madre del adulto en dos grupos: las células madre predeterminadas o comprometidas con la renovación de un tejido (progenitoras de uno o varios tipos celulares) y las células madre pluripotenciales del adulto.

Plasticidad de los monocitos

Los monocitos son un subtipo de glóbulos blancos de los que se sabe que son precursores de macrófagos, células dendríticas y osteoclastos. En colaboración con los Dres Ruhnke y Fandrich, de la Universidad de Kiel, hemos podido demostrar que en presencia de IL-3 y M-CSF durante seis días se transforman en un tipo celular al que hemos llamado PCMO ("programmable cells of monocyte origin") que continúa mostrando características de monocitos (CD14+) pero a su vez adquieren una plasticidad no descrita previamente. Por ejemplo, pueden diferenciarse hacia células similares a los hepatocitos o hacia células productoras de insulina[31].

Recientemente se han propuesto otras fuentes alternativas para generar células beta.

1. Replicación células Beta diferenciadas.

2. Diferenciación a partir de células dutales.

3. Diferenciación a partir de células acinares.

4. Diferenciación a partir de progenitores interpancreáticos

5. Diferenciación a partir de células hepáticas

6. Diferenciación a partir de progenitores de la médula ósea

¿Qué hay que trasplantar: células beta o islotes?

La célula beta es un sistema eficiente para detectar la concentración de glucosa extracelular y liberar la insulina necesaria para normalizar dicha cifra. Es decir, un implante de células beta será siempre más eficiente que la terapia intensiva con insulina. Sin embargo, se sabe que la célula beta no esta en condiciones fisiológicas dispersa en el hígado o en el páncreas. Las células beta se encuentran, junto con otros tipos celulares formando islotes, u otras agrupaciones como los cuerpos de Brokman, en prácticamente todos los vertebrados. El islote pancreático es un microórgano con un alto grado de complejidad[32]. Se sabe que el islote pancreático es un microórgano profusamente vascularizado e inervado en el que existen cuatro tipos celulares (células α, β, δ y PP) organizadas con una arquitectura característica y con un funcionamiento integrado y regulado por la presencia de nutrientes[33-36]. La población celular β se organiza en grupos de forma que todas las células forman un sincitio funcional, gracias a la conexión mediante uniones en gap[37,38]. Esta es la razón por la que responden de forma sincrónica a concentraciones extracelulares de glucosa que superan las cifras fisiológicas y constituye la base estructural y fisiológica de la secreción pulsátil de insulina. Por el contrario, las células ·, que responden a la ausencia, más que a la presencia, de nutrientes, no están conectadas mediante uniones en gap y responden de forma asincrónica[39]. Las células δ, secretoras de somatostatina, cumplen un papel paracrino y regulan el funcionamiento de las células beta[32]. El islote de Langerhans funcionan como un integrador de señales metabólicas, nerviosas y hormonales[39-42], que determinan no solamente la secreción de insulina, glucagon y somatostatina, sino la expresión génica[41-43]. De todo esto se deduce que el correcto funcionamiento de la célula beta supone su integración dentro del islote, algo que las técnicas de ingeniería celular deben tratar de reproducir.

La posibilidad de generar in-vitro islotes en vez de células beta aparece como una posibilidad más pertinente y atractiva que la de producir "sólo" células beta. Para ello el procedimiento más eficaz sería aislar el progenitor del páncreas endocrino y comprobar si a partir de estas células podemos regenerar islotes.

Regeneración pancreática

Los estudios de inmmunomodulación con anti-CD3 no permiten concluir que el páncreas de un individuo adulto posea capacidad de regeneración. La interpretación más plausible de los resultados es que existe una proporción de células beta que resisten el ataque autoinmune. La infiltración linfocitaria disminuye la secreción de insulina y los monoclonales anti-CD3 la restablecen. Sin embargo en otras especies, como el ratón y la rata, el páncreas posee una cierta capacidad de regeneración tras la pancreatectomía, la lesión con estreptozotocina o el ligado del ducto pancreático. Se conocen algunos agentes extracelulares (gastrina, miembros de la familia EGF y GLP –Exendina) que promueven la regeneración. Sin embargo, los resultados dependen mucho del modelo elegido. Los mecanismos de la regeneración pancreática propuestos incluyen:

– Replicación de la célula beta.

– Desdiferenciación hacia células mesenquimales o del epitelio ductal y posterior diferenciación hacia célula beta.

– Neoformación de células beta a partir de precursores de la médula ósea.

– Neogenesis a partir de células acinares.

– Neogenesis a partir de células ductales.

Estos mecanismos no son alternativos. Es probable que sea similar a lo que ocurre en el hígado. Tras una hepatectomía parcial el hígado regenera mediante replicación de hepatocitos, pero si se compromete la proliferación se disparan otros mecanismos como la regeneración a partir de células madre hepáticas (¿células ovales?). El "pool" de células madre hepáticas sería a su vez rellenado por progenitores de la médula ósea. Hasta que punto estos mecanismos están presentes en el páncreas humano o si son susceptibles de ser activados es un tema objeto de investigación en este momento.

Páncreas bioartificial

El páncreas bioartificial es un dispositivo que combina células con biomateriales. Por ejemplo, la microencapsulación con biopolímeros (alginato) de islotes pancreáticos. El objetivo es permitir el paso de nutrientes y de insulina y de impedir el acceso de células (linfocitos, macrófagos) y de anticuerpos cuyo peso molecular es mucho mayor y pueden ser excluidos por la apertura de la malla ("*cut-off*") de la cápsula. Los intentos realizados hasta el momento se han encontrado con dificultades de oxigenación de la parte central del islote y con la imposibilidad de detener el acceso de citokinas, cuyo peso molecular es cercano al de la insulina. En la actualidad existen varios prototipos más donde recientes se ha resuelto de forma bastante eficaz la oxigenación y se han diseñado sistemas para rechazar no sólo a la fracción celular y las inmunoglobulinas sino al complemento y citokinas. Si estos dispositivos tienen éxito se podría volver a plantear el uso de islotes pancreáticos de origen porcino (xenotrasplantes) sin necesidad de tratamiento inmunosupresor. Un sistema de estas características también permitiría la administración periódica de células productoras de insulina obtenidas partir de células madre.

BIBLIOGRAFÍA

1. 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;329:977-86.
2. 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.
3. Gillespie KM, Bain SC, Barnett AH, Bingley PJ, Christie MR, Gill GV, Gale EA. The rising incidence of childhood type 1 diabetes and reduced contribution of high-risk HLA haplotypes. Lancet. 2004;364:1699-1700.
4. Kent SC, Chen Y, Bregoli L, Clemmings SM, Kenyon NS, Ricordi C, Hering BJ, Hafler DA. Expanded T cells from pancreatic lymph nodes of type 1 diabetic subjects recognize an insulin epitope. Nature. 2005;435:224-8.
5. Krischer JP, Cuthbertson DD, Yu L, Orban T, Maclaren N, Jackson R, Winter WE, Schatz DA, Palmer JP, Eisenbarth GS. Screening strategies for the identification of multiple antibody-positive relatives of individuals with type 1 diabetes. J Clin Endocrinol Metab. 2003;88:103-8.
6. Ylipaasto P, Klingel K, Lindberg AM, Otonkoski T, Kandolf R, Hovi T, Roivainen M. Enterovirus infection in human pancreatic islet cells, islet tropism in vivo and receptor involvement in cultured islet beta cells. Diabetologia. 2004;47:225-39.
7. Feutren G, Papoz L, Assan R, Vialettes B, Karsenty G, Vexiau P, Du Rostu H, Rodier M, Sirmai J, Lallemand A, et al. Cyclosporin increases the rate and length of remissions in insulin-dependent diabetes of recent onset. Results of a multicentre double-blind trial. Lancet. 1986;2:119-24.
8. Bougneres PF, Carel JC, Castano L, Boitard C, Gardin JP, Landais P, Hors J, Mihatsch MJ, Paillard M, Chaussain JL, et al. Factors associated with early remission of type I diabetes in children treated with cyclosporine. N Engl J Med. 1988;318:663-70.
9. The Canadian-European Randomized Control Trial Group. Cyclosporin-induced remission of IDDM after early intervention. Association of 1 yr of cyclosporin treatment with enhanced insulin secretion. Diabetes. 1988;37:1574-82.
10. Chatenoud L. CD3-specific antibody-induced active tolerance: from bench to bedside. Nat Rev Immunol. 2003;3:123-32.
11. Belghith M, Bluestone JA, Barriot S, Megret J, Bach JF, Chatenoud L. TGF-beta-dependent mechanisms mediate restoration of self-tolerance induced by antibodies to CD3 in overt autoimmune diabetes. Nat Med.2003;9:1202-8.
12. Keymeulen B, Vandemeulebroucke E, Ziegler AG, Mathieu C, Kaufman L, Hale G, Gorus F, Goldman M, Walter M, Candon S, Schandene L, Crenier L, De Block C, Seigneurin JM, De Pauw P, Pierard D, Weets I, Rebello P, Bird P, Berrie E, Frewin M, Waldmann H, Bach JF, Pipeleers D, Chatenoud L. Insulin needs after CD3-antibody therapy in new-onset type 1 diabetes. N Engl J Med. 2005;352:2598-608.
13. Shapiro AMJ, Lakey JRT, Ryan EA, Korbutt GS, Toth E, Warnock GL, Kneteman NM, Rajotte RV. Islet transplantation in seven patients with type 1 diabetes mellitus using a corticoid-free immunosuppressive regime. N Eng J Med. 2000;343:230-8.
14. Ryan EA, Paty BW, Senior PA, Bigam D, Alfadhli E, Kneteman NM, Lakey JR, Shapiro AM. Five-year follow-up after clinical islet transplantation. Diabetes. 2005;54:2060-9.
15. Organicación Nacional de Trasplantes. Documento de consenso sobre trasplante de páncreas e islotes. Grupo Aula Médica S.L. 2005. ISBN 84-7885-397-9.
16. Cuesta AL, Soria B. Trasplante de islotes pancreáticos y obtención de células productoras de insulina a partir de células troncales. Cardiovascular Risk Factors. 2004;13:237-42.
17. 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-induced diabetic mice. Diabetes. 2000;49:157–62.
18. Soria B, Skoudy A, Martin F. From stem cells to β-cells: new strategies in cell therapy of diabetes mellitus. Diabetologia. 2001;44:407-15.
19. Soria B. In-vitro differentiation of pancreatic β-cells. Differentiation. 2001;68:205-19-
20. Martín F, Jones J, Vaca P, Berná G, Soria B. Production de cellules sécrétant l'insuline à partir de cellules souches. Flammarion Médecine-Sciences. Journés de Diabetologie 2002. Diabètologie. 2003: 23–30. Flammarion ISSN 0075-4439; ISBN 2-257-10842-6.
21. Vaca P, Berna G, Martin F, Soria B. Nicotinamide induces both proliferation and differentiation of embryonic stem cells into insuli producing cells. Transplant Proc. 2003;35:2021-3.
22. Roche E, Burcin MM, Esser S, Rüdiger M, Soria B. The use of gating technology in bioengineering insulin-secreting cells from embryonic stem cells. Cytotechnology. 2003;41:145-51.
23. Roche E, Sepulcre P, Ensenat-Wasser R, Maestre I, Reig JA, Soria B. Bioengineering insulin secreting cells from embryonic stem cells: a review of progress. Med Biol Eng Comput. 2003;41:384-91.
24. León-Quinto T, Jones J, Skoudy A, Burcin M, Soria B. In-vitro directed differentiation and selection of mouse embryonic stem cells into insulin-producing cells. Diabetologia. 2004;47:1442-51.
25. Soria B, Bedoya FJ, Martin F. Pancreatic stem cells. Amer J Physiol. 2005;289:177-80.
26. Soria B, Roche E, Reig JA, Martín F. Generation of insulin-producing cells from stem cells. En: Stem cells: nuclear reprogramming and therapeutic applications. 2005. ISBN: 0-470-091436. Vol 265: 158-173
27. Skoudy A, Rovira M, Savatier P, Martin F, Leon-Quinto T, Soria B, Real FX. TGF beta, FGF and retinoid signalling pathways promote pancreatic exocrine gene expression in mouse embryonic stem cells. Biochem J. 2004;379:749-56.
28. Roche E, Sepulcre P, Reig JA, Santana A, Soria B. Ectodermal commitment of insulin-producing cells derived from mouse embryonic stem cells. FASEB J. 2005;19:1774-86.
29. Rajagopal J, Anderson WJ, Kume S, Martinez OL, Melton DA. Insulin staining of ES cell progeny from insulin uptake. Science. 2003;299(5605):363.
30. Wilmut I, Schnieke AE, McWhir J, Kind AJ, Campbell KHS. Viable offspring derived from fetal and adult mammalian cells. Nature. 1997;385:810-13.
31. Runhke M, Ungefroren H. Nussler A, Martin F, Brulport M, Schorman W, Hengstler JG, Klapper W, Ulrichs K, Hutchinson JA, Soria B, Parwaresch RM, heeckt P, Kremer B, Fandrich F. Reprogramming human peripheral blood monocytes into functional hepatocyte and pancreatic islet-like cells. Gastroenterology. 2005;128:1774-86.
32. Soria B, Andreu E, Berná G, Fuentes E, Gil A, León-Quinto T, Martín F, Montanya E, Nadal A, Reig JA, Ripoll C, Roche E, Sanchez-Andrés JV, Segura J. Engineering pancreatic islets. Pflügers Archiv-European J Physiol. 200?;440:1-18.
33. Santos R, Rosario LM, Nadal A, García-Sancho J, Soria B, Valdeolmillos M. Widespread [Ca2+]i oscillations due to bursting electrical activity in single pancreatic islets. Pflügers Arch-Eur J Physiol. 1991;418:417-22.

34. Martin F, Soria B. Glucose-induced [Ca2+]i oscillations in single human pancreatic islets. Cell Calcium. 1996;20:409-14.

35. Martin F, Soria B. Amino acid induced [Ca2+]i oscillations in single mouse pancreatic islets. J Physiol (Lond). 1995;486:361-71.

36. Martin F, Sanchez-Andrés JV, Soria B. Slow [Ca2+]i oscillations induced by ketoisocaproate in mouse pancreatic islets. Diabetes. 1995;44:300-5.

37. Charollais, A, Gjinovci, A, Huarte, J, Bauquis, J, Nadal, A, Martin, F, Andreu E, Sanchez-Andrés, JV, Calabrese, A, Bosco, D, Soria B, Wollheim, CB, Herrera, PL, Meda, P. Junctional communication of pancreatic beta cells contributes to the control of insulin secretion and glucose tolerance. J Clin Invest. 2000;106: 235-43.

38. Andreu E, Soria B, Sanchez-Andrés JV. Oscillations of the gap junction electrical coupling in the mouse pancreatic islet of Langerhans. J. Physiol. (Lond). 1997;498:753-61.

39. Nadal A, Quesada I, Soria B. Homologous and heterologous unsynchronicity between identified α-, β- and δ-cells within intact islet of Langerhans in the mouse. J. Physiol. (Lond). 1999;517:85-93.

La regulación neuroendocrina de la pubertad normal y precoz: nuevos genes y nuevos conceptos

S.R. Ojeda

Division of Neuroscience, Oregon National Primate Research Center/Oregon. Health & Science University, Oregon, USA.

INTRODUCCIÓN

Para que se inicie la pubertad en los mamíferos, se requiere un aumento de la secreción pulsátil de GnRH (gonadotropin releasing hormone) desde el hipotálamo. Este cambio tiene un ritmo circadiano, y lleva a la adenohipófisis a producir mas gonadotropinas, que también se secretan de manera circadiana[1,2]. El aumento de secreción de GnRH a su vez, viene determinado por un sistema regulador que recibe señales transinápticas y gliales, que modifican la función de las neuronas GnRH. Las señales transinápticas pueden ser tanto estimuladoras como inhibidoras. Las primeras son dadas por aminoácidos estimuladores[2,3], sorprendentemente el GABA[4,5], y el neuropéptido recientemente identificado, metastina/kisspeptina[6,7]. Las señales inhibidoras son principalmente el GABA (actuando sobre las redes neuronales conectadas a las neuronas GnRH), y péptidos opioides[8,9]. Además de esta regulación transináptica, la secreción de GnRH se favorece por señales moleculares intercelulares de origen glial[10]. Entre estas moléculas destacan los factores de crecimiento que actúan vía receptores serina treonina kinasa, como el TGF#b1 (transforming growth factor beta-1), el IGF-I (insulin-like growth factor I), el bFGF (basic fibroblast growth factor), y los miembros de la familia de los factores de crecimiento epidérmicos, el TGFα (transforming growth factor alpha), y las neurregulinas (NRGs)[10].

La actividad neuronal responsable del aumento de secreción pulsátil de GnRH en la pubertad se conoce como "central drive", o "conductor central"[9,11,12]. Este evento parece ser iniciado por dos mecanismos complementarios: una pérdida del tono GABAérgico inhibidor transináptico[9], y la activación de las señales favorecedoras hacia la red neuronal de las neuronas GnRH[2,3]. Mientras que la importancia de la pérdida del tono inhibitorio, elegantemente demostrada en primates no humanos, aun no se ha demostrado en roedores[2], el papel que desempeñan los estímulos favorecedores a las neuronas GnRH esta bien establecido – y se sabe que proceden tanto de señales transinápticas, como de la glía.

AUMENTO DE SEÑALES TRANSINÁPTICAS EXCITATORIAS

Como se indicó anteriormente, las señales transinápticas favorecedoras proceden principalmente de neuronas glutamatérgicas y neuronas kisspeptin.

Neuronas glutamatérgicas

La importancia fisiológica de la transmisión glutamatérgica en el inicio de la pubertad, ha sido demostrada en numerosos estudios. Para empezar, la activación de los receptores NMDA mediante la administración de éste, aumenta la secreción de GnRH[13] y adelanta la pubertad tanto en ratas como en monos[14,15]. A su vez, el bloqueo de estos receptores por un antagonista no competitivo, retrasa la pubertad en ratas hembra[15]. Otros estudios han demostrado un aumento de la actividad de los receptores NMDA hipotalámicos en el comienzo de la pubertad[16], y que esta activación no depende de las gónadas[17]. Se ha demostrado un aumento

Correspondencia: Dr. Sergio R. Ojeda.
Division of Neuroscience, Oregon National Primate Research Center/Oregon Health & Science University, 505 N.W. 185th
Avenue, Beaverton, Oregon, Usa.
Correo electrónico: ojedas@ohsu.edu

Este trabajo ha sido financiado parcialmente por las subvenciones HD25123, MH65438, HD050798 y, RR00163 del NIH (Nacional Institutes of Health) y a traves de los acuerdos cooperativos U-54 HD18185 como parte del Programa de Centros Cooperativos Especializados en la Investigación de la Reproducción.

en el número de neuronas GnRH que expresan receptores NMDA, en relación con la pubertad[18], y otros estudios han demostrado que un número importante (el 80%) de neuronas GnRH del área preóptica media de ratas adultas, expresan el ARNm que codifica la subunidad obligatoria del receptor NMDAR1[19]. Las neuronas glutamatérgicas también utilizan receptores kainato en la regulación de la secreción de GnRH[20,21]. Durante el desarrollo prepuberal de la rata hembra, cerca del 50% de las neuronas GnRH expresan el ARNm codificante de la subunidad KA2 del receptor glutamato kainato-preferente[22]. Las neuronas GnRH tambien expresan ARNm del GluR5[23], que codifica una subunidad del receptor necesaria para el ensamblaje heterodimérico de canales de kainato de alta afinidad[24]. La importancia de la neurotransmission glutamatérgica en la regulación estimuladora para el comienzo de la pubertad, queda demostrada por el hecho de que el bloqueo de la síntesis endógena de glutamato en el hipotámamo de la rata durante el desarrollo embrionario, induce una pérdida de la pulsatilidad de la GnRH[25]. Sorprendentemente, a pesar de los hallazgos mencionados, según un reciente estudio, las hembras de ratones carentes de receptores NMDA, o de la subunidad B esencial del receptor AMPA en neuronas GnRH y otras neuronas del sistema límbico, son fértiles[26].

Neuronas de Kisspeptina

Tanto en ratas[27] como en primates no humanos[28], en la pubertad aumenta el contenido de ARNm de KiSS1 y GPR54 en el hipotálamo, lo que sugiere un aumento de la actividad del complejo de señalización kisspeptina-GPR54 en la pubertad. Otros estudios respaldan esta idea mostrando que la kisspeptina administrada centralmente adelanta la apertura de la vagina en ratas, signo de inicio puberal en esta especie[29,30]. La activación puberal del sistema kisspeptina/GPR54 parece tener lugar a dos niveles deferentes pero complementarios. Por una parte aumenta notablemente el número de neuronas del AVPV que contienen el ARNm de KiSS1 en el ratón adulto con respecto a los animales juveniles[31], sin cambios en el número de neuronas GnRH que expresan ARNm de GPR54, ni en la cantidad de ARNm de GPR54 por neurona[31]. Por otra parte, el número de neuronas GnRH que responden a kisspeptina despolarizándose aumenta durante la transición de la etapa prepuberal a la adulta del ratón, indicando que la pubertad se asocia a un incremento en la habilidad de señalización del receptor[31].

Disminución de las señales transinápticas inhibidoras

Como se indicó anteriormente, estudios en monos rhesus han demostrado que una disminución en el control inhibitorio GABAérgico desempeña un papel importante en contener el comienzo de la pubertad en esta especie[8]. Ha sido difícil desvelar esta influencia en la rata, que aparentemente puede responder a las manipulaciones del sistema GABA tanto aumentando como disminuyendo la secreción de GnRH y gonadotropinas, según las condiciones experimentales [revisado en referencia 2]. Aparte de estas inconsistencias, parece claro que el pico preovulatorio en la rata está precedido por una disminución de la liberación de GABA[32,33]. La actividad de los demás sistemas principales inhibidores, representados por neuronas que emplean péptidos opioides en neurotransmisión y neuromodulación, también disminuye los días que preceden a la primera ovulación[34]. Esta disminución es más marcada por las tardes en el periodo peripuberal[35].

La coordinación de los cambios en el control estimulador e inhibidor

Aunque la importancia de las neuronas glutamatérgicas y GABAérgicas en el control de la pubertad es incuestionable, aún no está claro qué cambio ocurre primero, si el aumento en el flujo de glutamato, o la disminución del tono GABAérgico inhibidor[2,3]. Los dos sistemas están estrechamente relacionados, puesto que el glutamato es el precursor natural en la síntesis de GABA. Dado que la actividad sináptica de las neuronas GABAérgicas está regulada extensamente por neuronas glutamatérgicas [ver por ejemplo referencias 36 y 38], pensamos que en la rata, la activación de la transmisión glutamatérgica puede preceder a la pérdida del tono GABAérgico inhibidor. Este concepto está respaldado por hallazgos que muestran que la activación tanto de receptores kainato como AMPA, inhiben la liberación de GABA en otras áreas del cerebro de la rata[37-40].

Durante el desarrollo postnatal temprano, la mayoría de las sinapsis GABAérgicas son estimuladoras, pero después de la primera semana de vida se vuelven inhibidoras[41,42]. En este momento también se desarrollan sinapsis glutamatérgicas funcionales[43,44]. Por lo tanto, en la etapa juvenil, las neuronas GnRH están sometidas a la influencia inhibidora GABAérgica. No obstante, una señal estimuladora directa, mediada por el receptor $GABA_A$ puede permanecer operativa durante la pubertad[4,5,45], a pesar del cambio de estimulador a inhibidor que ha lugar en otras áreas del cerebro al final del desarrollo infantil. Otros autores defienden que el cambio está en la respuesta de las neuronas GnRH, que pasa de ser despolarización a hiperpolarización durante la pubertad[46,47]. Resolver esta controversia precisa investigación adicional.

Otra cuestión importante que también espera ser resuelta, es si los cambios en la expresión de KiSS1, o la capacidad de las neuronas GnRH de responder a la kisspeptina está influenciada por señales glutamatérgi-

cas y/o GABAérgicas. Es perfectamente plausible que las neuronas KiSS1 reciban inervación glutamatérgica y GABAérgica y por tanto, estén reguladas por estos sistemas neurotransmisores.

Cambio en las señales gliales

Existe una cantidad sustancial de evidencia que demuestran la crítica importancia del TGFα, NRGs y sus receptores erbB, en la cronología de la pubertad femenina[2,10]. La actividad de este sistema parece estar coordinada al menos en parte, por neuronas glutamatérgicas[48]. Cuando los astrocitos del hipotálamo son estimulados glutamato, estos respondes reclutando receptores erbB-1 y erbB-4 y sus ligandos respectivos en su membrana celular, transactivando los receptores mediante un mecanismo que precisa actividad metaloproteinasa, e incrementando la expresión de receptores erbB-1 y erbB-2. Una de las actividades metaloproteasa involucrada ha sido recientemente identificada como ADAM 17/TACE[49], proteasa necesaria para eliminar los dominios externos de TGFα y NRGs. Estos estudios indican que el cerebro neuroendocrino emplea una vía glutamatérgica neurona-glía como mecanismo básico de comunicación, para coordinar las señales transinápticas y astrogliales favorecedoras a las neuronas GnRH durante el desarrollo sexual. Puesto que los astrocitos también potencian la transmisión sináptica inhibidora GABAérgica[50] y se despolarizan al ser estimulados por GABA[51,52], parece claro que existe una comunicación dinámica bidireccional entre neuronas y células astrogliales que utilizan como neurotransmisores tanto aminoácidos estimuladores como inhibidores.

Papel integrador de redes de genes

Aunque el concepto de "redes de genes" controlando la pubertad está apenas emergiendo, no sería poco razonable sugerir que la integración funcional de las redes neuronales y gliales que gobiernan el proceso puberal pueda estar determinado por un complicado conjunto de genes organizados jerárquicamente, y que funcionan en concierto[53]. Con fines didácticos, estos genes se pueden clasificar en tres grupos principales: 1) *Genes Subordinados*, precisos para la comunicación intercelular, incluyendo todos los genes que contribuyen al control estimulador e inhibidor de las neuronas GnRH, independientemente de que participen en la comunicación transináptica o de glía a neuronas.

Los genes subordinados podrían considerarse de forma mecánica como los "últimos en activarse"; de acuerdo con esto, su expresión está regulada hipotéticamente por genes en un nivel más alto en la jerarquía de la red. 2) *Genes de segundo nivel,* implicados en diversas funciones celulares necesarias para que las neuronas y la glía interactúen de manera productiva con otras neuronas y otras células gliales que formen parte de la red, y 3) *Genes Controladores Superiores* que controlan la expresión de multitud de genes jeráquicamente por debajo suyo, a nivel de transcripción.

Mientras que la mayoría de "genes subordinados" han sido identificados mediante el enfoque convencional de "uno por uno", el descubrimiento de los genes de segundo nivel y controladores superiores, está precisando el empleo de enfoques genómicos y proteómicos de alto rendimiento. Con estas estrategias hemos identificado en el hipotálamo del primate no humano, un grupo de genes que podrían constituir una red genética de segundo nivel implicada en la neurorregulación de la pubertad femenina[54]. Aunque estos genes tienen diversas funciones celulares, todos comparten la característica común de haber sido descritos originalmente como involucrados en la "supresión tumoral". Un ejemplo destacado de miembros de este grupo es el SynCAM[55], previamente descrito como "supresor tumoral en cáncer de pulmón-1" (TSLC1)[56], y que ahora se sabe que codifica una molécula de adhesión necesaria para la formación de sinapsis[57]. Otro ejemplo es el sistema de señalización KiSS1-GPR54. Antes de que se descubriera su papel en el control de la pubertad, el gen KiSS1 era conocido como supresor de metástasis tumorales[58,59]. Dado que la expresión de otros "genes supresores tumorales" en el hipotálamo aumenta al unísono con la expresión de SynCAM, KiSS1 y GPR54 en la pubertad, es plausible que SynCAM, KiSS1 y GPR54 sean componentes de una red de genes que, en lugar de suprimir la formación de tumores en el hipotálamo, sirvan para integrar la comunicación entre neuronas y entre éstas y la glía, en una red celular interactiva capaz de iniciar el proceso de la pubertad.

Bien empleando PCR con cebadores degradados[60], o selección de ADNc[61-63], hemos identificado tres genes que, según nuestros resultados, actúan como reguladores de transcripción del proceso puberal. Uno de ellos es el Oct-2, regulador transcripcional de la familia "POU-domain" de genes "homeobox"[64]. Oct-2 trans-activa el gen del TGFα en células astrogliales[60]; retrasando el inicio de la pubertad cuando se impide su expresión con oligodeoxinucleótidos "antisense"[60]. El segundo candidato es TTF-1, otro gen "homeobox". TTF-1 es necesario para la morfogénesis del diencéfalo[65]; la delección condicionada del gen TTF-1 en los subconjuntos de neuronas del hipotálamo donde normalmente se expresa, resulta en retraso puberal, interrupción del ciclo estrogénico, y disminución de la capacidad reproductiva[61]. El tercer candidato es un gen conocido previamente como C14ORF4 (del inglés Chromosome 14 Open Reading Frame) (66), pero que ahora hemos llamado EAP-1 (del inglés Enhanced At Puberty)[62,63]. Al igual que el TTF-1, el EAP-1 codifica una proteína nuclear, que se expresa en grupos de neuronas implicadas

en la estimulación e inhibición de la secreción de GnRH, como neuronas glutamatérgicas, GABAérgicas, proencefalinérgicas y KiSS1, además de las propias neuronas GnRH[63]. Impidiendo la expresión del EAP-1 en el hipotálamo con ARNis se retrasa la pubertad y se interrumpe el ciclo estrogénico[63], indicando que la actividad transcripcional del EAP-1 es necesaria para el desarrollo cronológico normal de la pubertad, como ocurre con Oct-2 y TTF-1.

Basándose en estas observaciones, se puede vislumbrar un escenario donde una jerarquía de genes superiores, representados por TTF-1, Oct-2 y EAP-1, controlan el desarrollo puberal coordinando la actividad (y por tanto las interacciones) de numerosos conjuntos de neuronas y glía implicados en el control del desarrollo de la red neuronal GnRH.

Posibles defectos en el control neuro-glial que podrían producir pubertad precoz central

Conforme avanza nuestro conocimiento de los mecanismos centrales que controlan el comienzo de la pubertad, se va haciendo mas evidente que defectos a varios niveles de la red neuro-glial reguladora podrían contribuir a explicar las causas de la pubertad precoz idiopática de origen central en el humano. Un aumento autónomo de liberación de GnRH puede ser el resultado de defectos en cualquiera de las vías de señalización empleadas por las neuronas GnRH para responder a la multitud de señales que reciben de origen neuronal, glial y endocrino. La pubertad precoz también puede resultar de defectos en el control transináptico de la secreción de GnRH. Por ejemplo, la hiperglicinemia no cetósica, anomalía metabólica originada por una incapacidad para metabolizar la glicina, un aminoácido que ayuda al glutamato a activar los receptores NMDA. Un paciente afecto de esta enfermedad mostró signos de desarrollo sexual en el primer año de vida[67]. Puesto que la glicina *per sé* es capaz de estimular la secreción pulsátil de GnRH *in vitro*[67], la precocidad de la pubertad en este paciente podría haber sido causada por un exceso de estimulación de la secreción de GnRH mediada por glicina/NMDA. Otro ejemplo implica un defecto en el sistema de señalización de kisspeptina/GPR; en numerosos pacientes con pubertad precoz central idiopática, se han descrito recientemente mutaciones del gen del GPR54 que aumentan la capacidad de señalización del receptor[68].

También se han descrito defectos transinápticos causantes de retraso puberal. Un caso bien conocido es el síndrome de Prader-Willi (SPW)[69,70], que puede originar retraso puberal, aparentemente debido a alteraciones en la transmisión GABAérgica, entre otras alteraciones.

Un defecto descrito más recientemente, pero mucho más específico del control neuroendocrino del desarrollo sexual, es la pérdida de función del GPR54 causada por mutaciones en su gen, que resultan en hipogonadismo hipotalámico en humanos[6,7,71], y en un desarrollo sexual defectuoso en el ratón[7,72].

Por último, la posibilidad de alteraciones en la comunicación glia-neuronal que aceleran la pubertad ha sido sugerida por la presencia de TGFα en astrocitos de dos hamartomas hipotalámicos relacionados con precocidad sexual[73].

Conclusiones

El aumento puberal de liberación pulsátil de GnRH está determinado por cambios en la comunicación transináptica, y la activación de las vías de señalización entre glía y neuronas. Las neuronas que emplean aminoácidos estimuladores e inhibidores, y el neuropéptido kisspeptina en la neurotransmisión, son los principales responsables de la regulación transináptica de la pubertad. La glía, por otra parte, facilita la secreción de GnRH por vías de comunicación intercelular, que se inician principalmente por miembros de las familias de factores tróficos EGF y TGF-β. Un aumento coordinado en la transmisión glutamatérgica, acompañado de una disminución del tono inhibidor GABAérgico, parece poner en marcha la cascada transináptica de eventos que llevan al aumento de liberación de GnRH puberal. A su vez, una vía de comunicación de neurona a glía mediada por aminoácidos estimuladores, sirve para sincronizar la activación simultánea de comunicación transináptica y de glía a neuronas, necesarias para el advenimiento de la madurez sexual. Estas redes celulares parecen funcionar bajo el control de una red de genes de naturaleza jerárquica, similares a aquellas que se postulan que existen en sistemas celulares menos complicados (por ejemplo referencias 74, 75). Mientras que la naturaleza y la organización de esta red aun está por definir, su existencia concuerda con la noción de que el comienzo de la pubertad es un proceso determinado mediante la contribución de varios genes[76-78].

Bibliografía

1. Boyar R, Finkelstein J, Roffwarg H, Kapen S, Weitzman E, Hellman L. Synchronization of augmented luteinizing hormone secretion with sleep during puberty. N Engl J Med. 1972;287:582-6.
2. Ojeda SR, Terasawa E. Neuroendocrine regulation of puberty. In: Pfaff D, Arnold A, Etgen A, Fahrbach S, Moss R, Rubin R (eds). Hormones, Brain and Behavior (Vol 4). Elsevier, New York. 2002:589-659.
3. Ojeda SR, Skinner MK. Puberty in the rat. In: Neill JD (ed). The Physiology of Reproduction (3rd Edition).Academic Press/Elsevier, San Diego. 2006. 2061-126.

4. DeFazio RA, Heger S, Ojeda SR, Moenter SM. Activation of A-type g-aminobutyric acid receptors excites gonadotropin-releasing hormone neurons. Mol Endocrinol. 2002;16:2872-91.
5. Moenter SM, DeFazio RA. Endogenous gamma-aminobutyric acid can excite gonadotropin-releasing hormone neurons. Endocrinology. 2005;146:5374-9.
6. de Roux N, Genin E, Carel J-C, Matsuda F, Chaussain J-L, Milgrom E. Hypogonadotropic hypogonadism due to loss of function of the KiSS1-derived peptide receptor GPR54. Proc Natl Acad Sci U S A. 2003;100:10972-6.
7. Seminara SB, Messager S, Chatzidaki EE, Thresher RR, Acierno JS, Jr., Shagoury JK, Bo-Abbas Y, Kuohung W, Schwinof KM, Hendrick AG, Zahn D, Dixon J, Kaiser UB, Slaugenhaupt SA, Gusella JF, O'Rahilly S, Carlton MB, Crowley WF, Jr., Aparicio SA, Colledge WH. The GPR54 gene as a regulator of puberty. N Engl J Med. 2003;349:1614-27.
8. Terasawa E, Fernandez DL. Neurobiological mechanisms of the onset of puberty in primates. Endocr Rev. 2001;22:111-51.
9. Terasawa E. Hypothalamic control of the onset of puberty. Curr Opin Endocrinol Diabetes. 1999;6:44-9.
10. Ojeda SR, Prevot V, Heger S, Lomniczi A, Dziedzic B, Mungenast A 2003 Glia-to neuron signaling and the neuroendocrine control of female puberty. Ann Med. 2003;35:244-55.
11. Plant TM. Puberty in primates. In: Knobil E, Neill J (eds). The Physiology of Reproduction, 2nd Edition, Vol 2.Raven Press, New York. 1994, 453-485.
12. Ojeda SR, Urbanski HF. Puberty in the rat. In: Knobil E, Neill JD (eds). The Physiology of Reproduction, 2nd Edition, Vol 2.Raven Press, New York. 1994. 363-409-
13. Claypool LE, Kasuya E, Saitoh Y, Marzban F, Terasawa E. N-methyl D,L-aspartate induces the release of luteinizing hormone-releasing hormone in the prepubertal and pubertal female rhesus monkey as measured by in vivo push-pull perfusion in the stalk-median eminence. Endocrinology. 2000;141:219-28.
14. Plant TM, Gay VL, Marshall GR, Arslan M. Puberty in monkeys is triggered by chemical stimulation of the hypothalamus. Proc Natl Acad Sci USA. 1989;86:2506-10.
15. Urbanski HF, Ojeda SR. A role for N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptors in the control of LH secretion and initiation of female puberty. Endocrinology. 1990;126:1774-6.
16. Bourguignon J-P, Gerard A, Mathieu J, Mathieu A, Franchimont P. Maturation of the hypothalamic control of pulsatile gonadotropin-releasing hormone secretion at onset of puberty. I. Increased activation of N-methyl-D-aspartate receptors. Endocrinology. 1990;127:873-81.
17. Bourguignon J-P, Gérard A, Alvarez-Gonzalez M-L, Fawe L, Franchimont P. Gonadal-independent developmental changes in activation of N-methyl-D-aspartate receptors involved in gonadotropin-releasing hormone secretion. Neuroendocrinology. 1992;55:634-41.
18. Gore AC, Wu TJ, Rosenberg JJ, Roberts JL. Gonadotropin-releasing hormone and NMDA receptor gene expression and colocalization change during puberty in female rats. J Neurosci. 1996;16:5281-9.
19. Ottem EN, Godwin JG, Petersen SL. Glutamatergic signaling through the N-methyl-D-aspartate receptor directly activates medial subpopulations of luteinizing hormone-releasing hormone (LHRH) neurons, but does not appear to mediate the effects of estradiol on LHRH gene expression. Endocrinology. 2002;143:4837-45.
20. Price MT, Olney JW, Cicero TJ. Acute elevations of serum luteinizing hormone induced by kainic acid, N-methyl aspartic acid or homocystic acid. Neuroendocrinology. 1978;26:352-8.
21. Donoso AO, López FJ, Negro-Vilar A. Glutamate receptors of the non-N-methyl-D-aspartic acid type mediate the increase in luteinizing hormone releasing hormone release by excitatory amino acid in vitro. Endocrinology. 1990;126:414-20.
22. Eyigor O, Jennes L. Expression of glutamate receptor subunit mRNAs in gonadotropin-releasing hormone neurons during the sexual maturation of the female rat. Neuroendocrinology. 1997;66:122-9.
23. Eyigor O, Jennes L. Kainate receptor subunit-positive gonadotropin-releasing hormone neurons express c-Fos during the steroid-induced luteinizing hormone surge in the female rat. Endocrinology. 2000;141:779-86.
24. Seeburg PH. The molecular biology of mammalian glutamate receptor channels. Trends Neurosci. 1993;16:359-65.
25. Bourguignon J-P, Gerard A, Alvarez Gonzalez M-L, Purnelle G, Franchimont P. Endogenous glutamate involvement in pulsatile secretion of gonadotropin-releasing hormone: Evidence from effect of glutamine and developmental changes. Endocrinology. 1995;136:911-6.
26. Shimshek DR, Bus T, Grinevich V, Single FN, Mack V, Sprengel R, Spergel DJ, Seeburg PH. Impaired reproductive behavior by lack of GluR-B containing AMPA receptors but not of NMDA receptors in hypothalamic and septal neurons. Mol Endocrinol. 2006;20:219-31.
27. Navarro VM, Castellano JM, Fernández-Fernández R, Barreiro ML, Roa J, Sanchez-Criado JE, Aguilar E, Dieguez C, Pinilla L, Tena-Sempere M. Developmental and hormonally regulated messenger ribonucleic acid expression of KiSS-1 and its putative receptor, GPR54, in rat hypothalamus and potent luteinizing hormone-releasing activity of KiSS-1 peptide. Endocrinology. 2004;145:4565-74.
28. Shahab M, Mastronardi C, Seminara SB, Crowley WF, Ojeda SR, Plant TM. Increased hypothalamic GPR54 signaling: A potential mechanism for initiation of puberty in primates. Proc Natl Acad Sci USA. 2005;102:2129-34.
29. Navarro VM, Fernandez-Fernandez R, Castellano JM, Roa J, Mayen A, Barreiro ML, Gaytan F, Aguilar E, Pinilla L, Dieguez C, Tena-Sempere M. Advanced vaginal opening and precocious activation of the reproductive axis by KiSS-1 peptide, the endogenous ligand of GPR54. J Physiol. 2004;561:379-86.
30. Castellano JM, Navarro VM, Fernandez-Fernandez R, Nogueiras R, Tovar S, Roa J, Vazquez MJ, Vigo E, Casanueva FF, Aguilar E, Pinilla L, Dieguez C, Tena-Sempere M. Changes in hypothalamic KiSS-1 system and restoration of pubertal activation of the reproductive axis by kisspeptin in undernutrition. Endocrinology. 2005;146:3917-25.
31. Han SK, Gottsch ML, Lee KJ, Popa SM, Smith JT, Jakawich SK, Clifton DK, Steiner RA, Herbison AE. Activation of gonadotropin-releasing hormone neurons by kisspeptin as a neuroendocrine switch for the onset of puberty. J Neurosci. 2005;25:11349-56.
32. Jarry H, Perschl A, Wuttke W. Further evidence that preoptic anterior hypothalamic GABAergic neurons are part of the GnRH pulse and surge generator. Acta Endocrinol. 1988;118:573-9.
33. Akema T, Kimura F. Modulation of pulsatile LH secretion by baclofen, a selective GABAB receptor agonist, in ovariectomized rats. Neuroendocrinology. 1992;56:141-7.
34. Wilkinson M, Bhanot R. A puberty-related attenuation of opiate peptide-induced inhibition of LH secretion. Endocrinology. 1982;110:1046-8.
35. Blank MS, Mann DR. Diurnal influences on serum luteinizing hormone responses to opiate receptor blockade with naloxone or to luteinizing hormone- releasing hormone in the immature female rat. Proc Soc Exp Biol Med. 1981;168:338-43.
36. van den Pol AN, Gao X-B, Patrylo PR, Ghosh PK, Obrietan K. Glutamate inhibits GABA excitatory activity in developing neurons. J Neurosci. 1998;18:10749-61-

37. Min M-Y, Melyan Z, Kullmann DM. Synaptically released glutamate reduces g-aminobutyric acid (GABA)ergic inhibition in the hippocampus via kainate receptors. Proc Natl Acad Sci USA. 1999;96:9932-7.

38. Rodriguez-Moreno A, Herreras O, Lerma J. Kainate receptors presynaptically downregulate GABAergic inhibition in the rat hippocampus. Neuron. 1997;19:893-901.

39. Rodriguez-Moreno A, Lerma J. Kainate receptor modulation of GABA release involves a metabotropic function. Neuron. 1998;20:1211-8.

40. Satake S, Saitow F, Yamada J, Konishi S 2000 Synaptic activation of AMPA receptors inhibits GABA release from cerebellar interneurons. Nat Neurosci. 2000;3:551-8.

41. Cherubini E, Gaiarsa JL, Ben-Ari Y 1991 GABA: An excitatory transmitter in early postnatal life. Trends Neurosci 19991;14:515-9.

42. Obrietan K, van den Pol AN 1995 GABA neurotransmission in the hypothalamus: Developmental reversal from Ca2+ elevating to depressing. J Neurosci. 1995;15:5065-77.

43. Chen G, Trombley PQ, van den Pol AN. GABA receptors precede glutamate receptors in hypothalamic development: Differential regulation by astrocytes. J Neurophysiol. 1995;74:1473-83.

44. Insel TR, Miller LP, Gelhard RE. The ontogeny of excitatory amino acid receptors in rat forebrain—I. N-methyl-D-aspartate and quisqualate receptors. Neuroscience. 1990;35:31-43.

45. Heger S, Seney M, Bless E, Schwarting GA, Bilger M, Mungenast A, Ojeda SR, Tobet SA. Overexpression of glutamic acid decarboxylase-67 (GAD-67) in GnRH neurons disrupts migratory fate and female reproductive function in mice. Endocrinology. 2003;144:2566-79.

46. Han SK, Abraham IM, Herbison AE. Effect of GABA on GnRH neurons switches from depolzarization to hyperpolarizationat puberty in the female mouse. Endocrinology. 2002;143:1459-66.

47. Han SK, Todman MG, Herbison AE. Endogenous GABA release inhibits the firing of adult gonadotropin-releasing neurons. Endocrinology. 2004;145:495-9.

48. Dziedzic B, Prevot V, Lomniczi A, Jung H, Cornea A, Ojeda SR. Neuron-to-glia signaling mediated by excitatory amino acid receptors regulates erbB receptor function in astroglial cells of the neuroendocrine brain. J Neurosci. 2003;23:915-26.

49. Lomniczi A, Cornea A, Costa ME, Ojeda SR. Hypothalamic tumor necrosis factor-a converting enzyme (TACE) mediates excitatory amino acid-dependent neuron-to-glia signaling in the neuroendocrine brain. J Neurosci. 2006;26:51-62.

50. Kang J, Jiang L, Goldman SA, Nedergaard M. Astrocyte-mediated potentiation of inhibitory synaptic transmission. Nat Neurosci. 1998;1:683-92.

51. Fraser DD, Mudrick-Donnon LA, MacVicer BA. Astrocytic GABA receptors. Glia. 1994;11:83-93.

52. Verkhratsky A, Steinhauser C. Ion channels in glial cells. Brain Res Rev. 2000;32:380-412.

53. Ojeda SR, Lomniczi A, Mastronardi C, Heger S, Roth C, Parent AS, Matagne V, Mungenast AE 2006 Minireview: The neuroendocrine regulation of puberty: Is the time ripe for a systems biology approach? Endocrinology 147:1166-1174

54. Roth CL, Mastronardi C, Mungenast A, Heger S, Jung H, Ojeda SR 2004 Gene expression profiling of the nonhuman primate hypothalamus at the time of female puberty reveals activation of tumor suppressor gene expression. Horm Res 62(Suppl 2):PL-69 Basic

55. Mungenast AE, Parent A, Chen SS, Goodlett D, Aebersold R, Corfas G, Ojeda SR 2003 The synaptic adhesion molecule SynCAM is associated with ERBB4 dysregulation in the hypothalamus of mice with a delayed onset of puberty. Program No 281 20, 2003 Abstract Viewer Washington, DC: Society for Neuroscience, 2003 Online

56. Kuramochi M, Fukuhara H, Nobukuni T, Kanbe T, Maruyama T, Ghosh HP, Pletcher M, Isomura M, Onizuka M, Kitamura T, Sekiya T, Reeves RH, Murakami Y 2001 TSLC1 is a tumor-suppressor gene in human non-small-cell lung cancer. Nat Genet 27:427-430

57. Biederer T, Sara Y, Mozhayeva M, Atasoy D, Liu X, Kavalali ET, Südhof TC 2002 SynCAM, a synaptic adhesion molecule that drives synapse assembly. Science 297:1525-1531

58. Ohtaki T, Shintani Y, Honda S, Matsumoto H, Hori A, Kanehashi K, Terao Y, Kumano S, Takatsu Y, Masuda Y, Ishibashi Y, Watanabe T, Asada M, Yamada T, Suenaga M, Kitada C, Usuki S, Kurokawa T, Onda H, Nishimura O, Fujino M 2001 Metastasis suppressor gene KiSS-1 encodes peptide ligand of a G-protein-coupled receptor. Nature 411:613-617

59. Steeg PS, Ouatas T, Halverson D, Palmieri D, Salerno M 2003 Metastasis suppressor genes: Basic biology and potential clinical use. Clin Breast Cancer 4:51-62

60. Ojeda SR, Hill J, Hill DF, Costa ME, Tapia V, Cornea A, Ma YJ 1999 The Oct-2 POU-domain gene in the neuroendocrine brain: A transcriptional regulator of mammalian puberty. Endocrinology 140:3774-3789

61. Mastronardi C, Smiley G, Kuswakabe T, Kawagushi A, Cabrera R, Mungenast A, Kimura S, Ojeda SR 2004 Neuronal deletion of the T/EBP gene delays female puberty and causes premature reproductive senescence. Program No 143 2, 2004 Abstract Viewer Washington, DC: Society for Neuroscience, 2004 Online

62. Ojeda SR, Lomniczi A, Mungenast A, Mastronardi C, Parent AS, Roth C, Prevot V, Heger S, Jung H 2005 Towards understanding the neurobiology of mammalian puberty: Genetic, genomic and proteomic approaches. In: Kordon C, Gaillard R, Christen Y (eds). Hormones and the Brain.Springer Verlag, Berlin:47-60

63. Heger S, Mastronardi C, Lomniczi A, Cabrera R, Roth C, Sippell WG, Jung H, Dissen GA, Ojeda SR 2005 Role of a novel gene (Enhanced at Puberty, EAP-1) in the regulation of female puberty. Horm Res 64(Suppl 1):22

64. Treacy MN, Rosenfeld MG 1992 Expression of a family of POU-domain protein regulatory genes during development of the central nervous system. Annu Rev Neurosci 15:139-165

65. Kimura S, Hara Y, Pineau T, Fernandez-Salguero P, Fox CH, Ward JM, Gonzalez FJ 1996 The T/ebp null mouse: Thyroid-specific enhancer-binding protein is essential for the organogenesis of the thyroid, lung, ventral forebrain, and pituitary. Genes Dev 10:60-69

66. Rampazzo A, Pivotto F, Occhi G, Tiso N, Bortoluzzi S, Rowen L, Hood L, Nava A, Danieli GA 2000 Characterization of C14orf4, a novel intronless human gene containing a polyglutamine repeat, mapped to the ARVD1 critical region. Biochem Biophys Res Commun 278:766-774

67. Bourguignon J-P, Jaeken J, Gerard A, de Zegher F 1997 Amino acid neurotransmission and initiation of puberty: Evidence from nonketotic hyperglycinemia in a female infant and gonadotropin-releasing hormone secretion by rat hypothalamic explants. J Clin Endocrinol Metab 82:1899-1903

68. Teles MG, Bianco SC, Brito VN, Trarbach E, Seminara SB, Arnhold IJP, Mendonca BB, Kaiser UB, Latronico AC 2006 Activating mutations in GPR54 gene cause gonadotropin-independent precocious puberty. Prog 88th Ann Mtg Endocrine Soc (in press):

69. Nicholls RD 2000 The impact of genomic imprinting for neurobehavioral and developmental disorders. J Clin Invest 105:413-418

70. Knoll JHM, Nicholls RD, Magenis RE, Graham JM, Jr., Lalande M, Latt SA 1989 Angelman and Prader-Willi syndromes share a common chromosome 15 deletion but differ in parental origin of the deletion. Am J Med Genet 32:285-290

71. Semple RK, Achermann JC, Ellery J, Farooqi IS, Karet FE, Stanhope RG, O'Rahilly S, Aparicio SA 2005 Two novel missense mutations in g protein-coupled receptor 54 in a patient with hypogonadotropic hypogonadism. J Clin Endocrinol Metab 90:1849-1855

72. Funes S, Hedrick jA, Vassileva G, Markowitz L, Abbondanzo S, Golovko A, Yang S, Monsma FJ, Gustafson EL 2003 The KiSS-1 receptor GPR54 is essential for the development of the murine reproductive system. Biochem Biophys Res Commun 312:1357-1363

73. Jung H, Carmel P, Schwartz MS, Witkin JW, Bentele KHP, Westphal M, Piatt JH, Costa ME, Cornea A, Ma YJ, Ojeda SR 1999 Some hypothalamic hamartomas contain transforming growth factor alpha, a puberty-inducing growth factor, but not luteinizing hormone-releasing hormone neurons. J Clin Endocrinol Metab 84:4695-4701

74. Basso K, Margolin AA, Stolovitzky G, Klein U, Dalla-Favera R, Califano A 2005 Reverse engineering of regulatory networks in human B cells. Nat Genet 37:382-390

75. Davidson EH, Rast JP, Oliveri P, Ransick A, Calestani C, Yuh C-H, Minokawa T, Amore G, Hinman V, Arenas-mena C, Otim O, Brown CT, Livi CB, Lee PY, Revilla R, Rust AG, Pan ZJ, Schilstra MJ, Clarke PJC, Arnone MI, Rowen L, Cameron RA, McClay DR, Hood L, Bolouri H 2002 A genomic regulatory network for development. Science 295:1669-1678

76. Krewson TD, Supelak PJ, Hill AE, Singer JB, Lander ES, Nadeau JH, Palmert MR 2004 Chromosomes 6 and 13 harbor genes that regulate pubertal timing in mouse chromosome substitution strains. Endocrinology 145:4447-4451

77. Seminara SB, Crowley WF, Jr. 2001 Perspective: the importance of genetic defects in humans in elucidating the complexities of the hypothalamic-pituitary-gonadal axis. Endocrinology 142:2173-2177

78. Eaves L, Silberg J, Foley D, Bulik C, Maes H, Erkanli A, Angold A, Costello EJ, Worthman C 2004 Genetic and environmental influences on the relative timing of pubertal change. Twin Res 7:471-481.

El conocimiento del desarrollo embrionario del corazón como una herramienta para la terapia celular cardíaca

C. Soler-Botija[a], R. Pilar Cervera[a], I. Oishi[b], R. Marina Raya[b], I. Dubova[b], C. Rodríguez-Esteban[a] y J.C. Izpisúa Belmonte[a]

[a]Gene Expression Laboratory, The Salk Institute, La Jolla, CA 92186.
[b]Centre de Medicina Regenerativa de Barcelona.

RESUMEN

La regeneración del corazón dañado ha sido objeto de intensa investigación durante la década pasada. Las diferentes estrategias que han sido desarrolladas (como por ejemplo la terapia celular basada en células madre (ES)), esclarecen la información acerca de las moléculas y los factores de transcripción involucrados en las cardiomiogénesis. Sin embargo, todavía no es posible programar eficientemente las ES para que se desarrollen a cardiomiocitos. Los mecanismos celulares y moleculares inherentes en el desarrollo embrionario del corazón, así como las interconexiones entre ellos, pueden aportar datos acerca del las rutas bioquímicas necesarias para la diferenciación de las ES embrionarias a células cardíacas. Nosotros proponemos que un modelo cuantitativo que puede servir para descifrar las elaboradas rutas involucradas en la cardiomiogénesis. Esta aproximación podría revelar la etiología de los defectos cardíacos y permitiría producir cardiomiocitos con propósitos clínicos en la regeneracíon y la toxicología entre otros.

Palabras clave:

Señalización por calcio. Cardiomiogénesis. Células madre embrionarias. Regeneración.

INTRODUCCIÓN

El esclarecimiento de los programas genéticos y celulares que producen la diferenciación de las células madre embrionarias (abreviado "ESCs" por "*embryonic stem cells"* en inglés) en células precursoras cardíacas y el subsecuente desarrollo en células cardíacas ha sido objeto de intensa invetigación durante la última década. Los esfuerzos por regenerar el corazón dañado, en los cuales se han utilizado una gran variedad de métodos que van desde la incoporación de ESCs hasta la introducción de proteínas específicas y pequeñas moléculas, no han tenido éxito y no han conducido a avances significativos. Una acertada deducción de estos experimentos ha sido la identificación de un número de moléculas y factores de transcripción particulares que participan directa o indirectamente en varias de las etapas de la cardiomiogénesis. A pesar de estos progresos, no es posible todavía programar eficientemente las ESCs, para que se desarrollen en cardiomicitos, con el uso de proteínas conocidas. Esto sucede probablemente porque nuestro conocimiento de los factores involucrados es incompleto. Otra limitación crítica es que no somos todavía capaces de manipular los factores y las rutas de señalización, muchas de las cuales deben ser añadidas o activadas dentro de intervalos de tiempo particulares para que sean efectivas.

Correspondencia: Dr. Juan Carlos Izpisúa Belmonte
Gene Expression Laboratory, The Salk Institute for Biological Studies, 10010 N. Torrey Pines Road, La Jolla, CA 92037, USA
Correo electrónico: belmonte@salk.edu

C.S.B. ha sido financiado por una beca posdoctoral del Ministerio de Educación y Ciencia (Fullbright), España. R.P.C. está finaciado parcialmente por una beca posdoctoral del Ministerio de Educación y Ciencia, España. I.O., R.M.R., e I.D. están parcialmente finaciados por el CMRB. Este trabajo ha sido finaciado por ayudas a proyectos de investigación de la G. Harold and Leila Y. Mathers Charitable Foundation, y el NIH.

Una hipótesis primaria que está ampliamente aceptada en el campo de la cardiología es que las numerosas señales, que se requieren para una eficiente cardiogénesis de las células madre, no provienen de las células cardiomiogénicas ni del el corazón inmaduro sino que se originan en otros tipos celulares que podían estar presentes unicamente en el desarrollo. La pérdida de suficientes y apropiadas señales es probablemente parte de la razón por la que el corazón dañado no se regenera eficientemente y explica rotundamente porqué las células madre directamente transplantadas (por ejemplo ESCs indiferenciadas) no se diferencian eficientemente en células del miocardio. Esta hipótesis hace que el problema a investigar sea un problema ejemplar dentro del campo de la "biología de sistemas" y obliga a que el conocimiento de la cardiomiogénesis sea enfocado mediante el conocimiento de las rutas bioquímicas al nivel sitémico responsable de la diferenciación.

Los experimentos clásicos de la biología del desarrollo durante las últimas décadas han mostrado que los progenitores cardíacos emergen del epiblasto (ectodermo primitivo) en una región que se transforma específicamente en el mesodermo anterior bajo la influencia de señales que difunden desde el endodermo adyacente (el endodermo visceral anterior en el ratón). A continuación, el primordio cardíaco bilateral, localizado en el mesodermo anterior a cada lado de la línea dorsal, recibe señales desde el endodermo y se convierte en el mesodermo cardíaco, el cual luego progresa para desarrollar los múltiples linajes cardíacos, que incluyen a los cardiomiocitos. Entre las moléculas que difunden, involucradas en las diversas etapas de la cardiomiogénesis, están los miembros de la superfamilia del TGF,, en particular a Nodal y su co-receptor Cripto, Wnts y los antagonistas de Wnt, así como FGFs. Las cascadas de transducción de señales estimuladas por estos elementos han sido bien caracterizadas y conducen a un grupo conocido de factores de transcripción cardiogénicos, que incluyen a Nkx2.5, GATA4, SRF y MEF2. En la medida que el desarrollo procede, estas rutas de señalización y factores de transcripción activan un programa genético que resulta en la expresión de genes que codifican para las proteínas asociadas con la fisiología del cardiomiocito maduro, que agrupa a las proteínas contráctiles, la señalización por calcio y los canales activados por voltaje. La presencia de estas proteínas, así como con la propagación de las ondas de calcio y los potenciales de acción, son usados en la caracterización del cardiomiocito diferenciado.

A pesar que tenemos un conocimiento preciso de los diversos componentes de las cascadas de transducción de señales que son estimulados por los factores inductores del corazón, existe solamente información dispersa acerca de cómo las numerosas rutas de señalización son moduladas coordinadamente mediante el ajuste sutil de la acción combinatoria de estos inductores durante la cardiogénesis del embrión o de las ESCs. Además, los componentes de señalización han sido descritos en su mayoría mediante la manipulación de proteínas únicas en las células cardiogénicas, por lo que no certifican que una cascada putativa opera realmente como ha sido descrita. Así, los ensayos con información contextualmente apropiada y completa en las ESCs activadas específicamente a través de la cardiomiogénesis y a las diferentes etapas de la diferenciación aydarán a la reconstrucción detallada de las redes involucradas en la cardiomiogénesis. Este es el componente experimental más importante del proyecto. Los registros obtenidos a partir de estos ensayos proveen abundantes datos que necesitan ser asimilados e integrados dentro de un modelo cuantitativo con el fin de descifrar los detalles de las rutas involucradas. Esto constituirá el primer objetivo a calcular. Los agentes desconocidos con funciones específicas, serán deducidos en algunos casos a partir de los cambios de expresión génica (especialmente los factores de transcripción y sus genes diana), mientras que los nuevos agentes identificados serán el blanco para experimentación adicional. La expresión de proteínas y la señalización por calcio sirve como registro excelente de los cardiomiocitos que puede proveer la precisión necesaria para un detallado desarrollo de modelos matemáticos y cuantitativos. Las redes de señalización, deducidas como anteriormente, contendrán las redes de calcio detalladas de manera excepcional y los cálculos de éstas proporcionarán el comportamiento de estímulos y respuestas en cada etapa de la diferenciación celular.

Nuestro modelo experimental principal para este proyecto han sido las ESCs de ratón (mESCs). Presentaremos ensayos que nos ayudarán a identificar la diferenciación por medio de la medición de los marcadores que se han establecido anteriormente como identificadores únicos de la diferentes etapas de la cardiomiogénesis[1,2]. Un resumen de nuestra presentación se muestra en un esquema a continuación (fig. 1).

En un futuro próximo, esperamos los siguientes resultados del proyecto de investigación propuesto. Primero, conseguiremos acercarnos en el conocimiento de la complejidad de los módulos de señalización que operan en las células mientras progresan a través del programa cardiomiogénico. Esto nos proporcionará información vital acerca de los generadores específicos y las activaciones necesarias para diferenciar eficientemente las mESCs en cardiomiocitos. Segundo, desarrollaremos una lista de las partes así como un mapa detallado de las redes de eventos en cada etapa de la diferenciación para construir una perspectiva de la biología de sistemas en la diferenciación. Tercero y más importante, proporcionaremos el cuadro cuantitativo para localizar las respuestas y los estímulos, como por ejemplo fenotipos en la cardiomiogénesis. Finalmente,

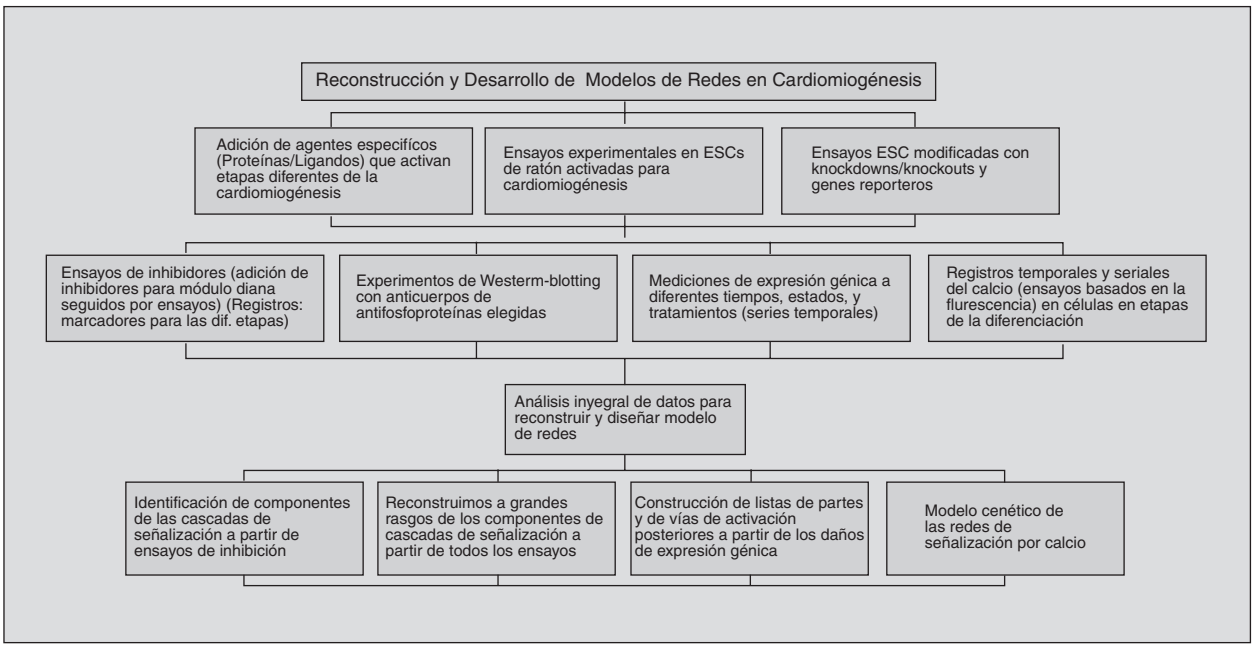


Figura 1. *Reconstrucción y desarrollo de modelos de redes en cardiomiogénesis*

la identificación de los ligandos y moléculas asociadas con nuestros experimentos porporcionaran atractivas dianas terapéuticas.

IDEA GENERAL DE LA CARDIOGÉNESIS

Los experimentos clásicos que comenzaron el la década de 1920 utilizando anfibios, pollos, y posteriormente ratones, localizaron las regiones del mesodermo que dan origen al corazón. Las regiones propuestas como formadoras del corazón, no forman tejido cardíaco cuando se remueven del embrión y se colocan en cultivo, a menos que se transplanten junto con otros tejidos que le confieran los estímulos inductivos necesarios. A partir de éstos ensayos de combinación usando primordios cardíacos de corazón de anfibio se consiguió la eventual identificación de la línea central del mesodermo, que da origen a la notocorda y mesodermo de la cabeza[3,4], así como al endodermo anterior[3,5,6], como potentes fuentes de sustancias inductoras de la formación del corazón. La línea dorsal del mesodermo de los anfibios es conocida como el Organizador de Spemann, que comparte la habilidad de inducir un eje ectópico con el nodo de Hensen en el pollo, el nodo en el ratón y la cubierta embrionaria en el pez cebra. En pollos, las células extraembriónicas del hipoblasto anterior[7] y el endodermo definitivo anterior[8,9] inducen la formación del corazón. Las señales iniciadoras en ratón se originan desde el endodermo anterior visceral y definitivo, el cual es extraembriónico y tiene señales de señalización en común con el hipoblasto en pollos y el endodermo profundo en *Xenopus*[10] (fig. 2). De esta manera, los tejidos inductores residen la proximidad del corazón en desarrollo pero varían entre las especies dependiendo de la anatomía de cada organismo. Las ESCs forman cardiomiocitos espontáneamente cuando se inducen a diferenciarse por agregación. Estos cultivos, denominados cuerpos embrioides (EBs) condensan la diferenciación de los tejidos correspondientes a las tres capas germinales (ectodermo, mesodermo y endodermo) (fig. 2; para revisión, ver referencias[1,11]). La agregación probablemente reúne las interacciones entre las capas celulares que ocurren durante la embriogénesis normal dando origen a los cardiomiocitos.

VÍAS CELULARES ASOCIADAS CON LA CARDIOMIOGÉNESIS

Las moléculas capaces de inducir la formación de tejido cardíaco han sido revisadas[1,2]. El patrón temporal es complejo y algunos de estos factores actúan en etapas tempranas, teniendo que ser reprimidas posteriormente, y reactivadas todavía más tarde. A partir del legado de datos se pueden llegar a algunas conclusiones generales. Comenzando en el embrión en fase de pregástrula, la elaboración normal del mesoderno (tejido estriado en el ratón) a lo largo del eje del cuerpo anteroposterior, requiere de señales como el FGF y las vías Nodales (ver ejemplo[12-18]). Los antagonistas Wnt, en particular Dkk1 participan en modelaje del mesoendodermo a través de la activación del GSK3β y de la inhibición de la señalización por la Wnt/β-catenina canónica y de la activación de la proteína del homeodominio Hex[19-21]. Además de estas vías, la cardiogénesis se acentúa por la activación de las vías de señalización Wnt no canónicas. La primera de estas

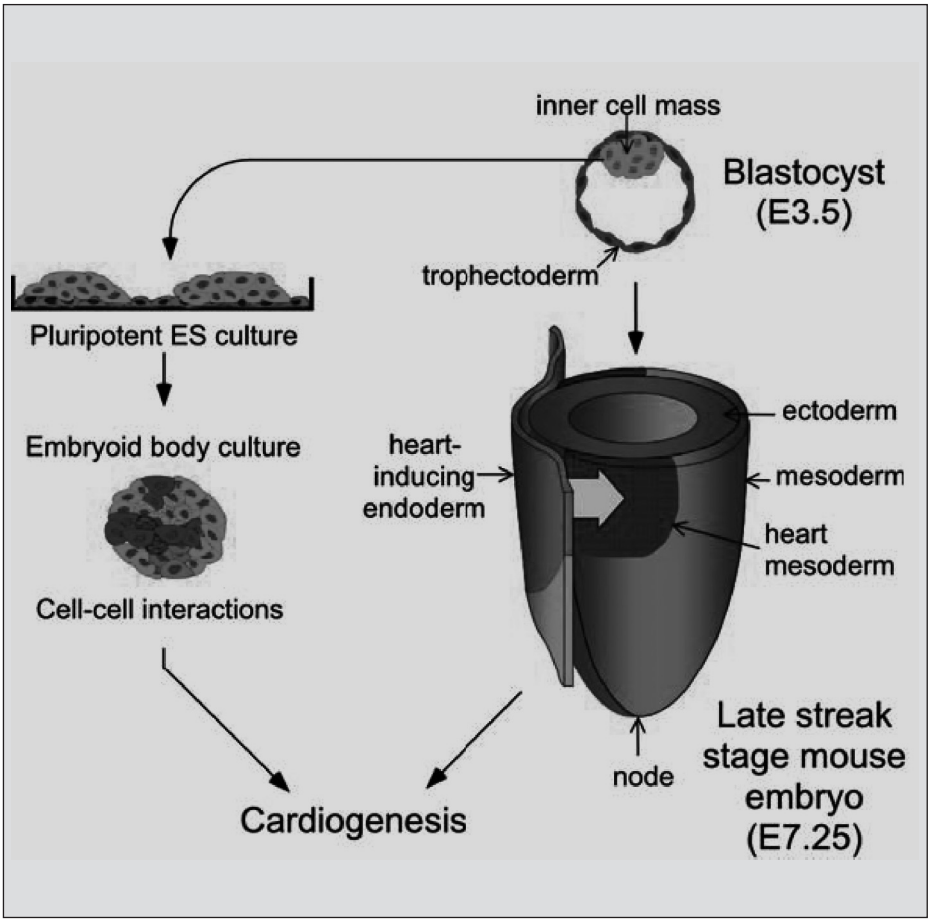


Figura 2. *Comparación de la inducción cardíaca en embriones de ratón y las mESC. Las mESC se derivan de la masa celular interna de embriones preimplantados (~E3.5, arriba). En condiciones de diferenciación, agregados de mESCs, conocidos como cuerpos embrioides (EBs), forman espontáneamente derivados de las tres capas germinales incluyendo un pequeño número de cardiomiocitos. La inducción cardíaca en EBs reitera el proceso de el estadío E7.25 del embrión en el cual el endotelio visceral anterior y el endodermo definitivo inicia la cardiogénesis dentro del mesodermo adyacente a partir del cual se formará el corazón. La mayoría del endodermo en este diagrama se muestra separado; La región inductora del corazón se compone del endodermo anterioviscera l extraembriónico así como del endodermo anterior definitivo*[1,10].

vías activa la kinasa terminal Jun-N (JNK) y la GTPasa de bajo peso molecular RhoA mientras que la segunda requiere de la liberación de calcio intracelular así como de la activación de fosfolipasa C (PLC) y la proteína kinasa C (PKC)[22,23]. En las mESCs, la cardiomiogénesis depende de la regulación de las isoformas ζ y ε de PKC[24]. La proteína intracelular Dishevelled modula ambas vías, la canónica y la no canónica, mientras que Strabismus y Naked Cuticle, junto con la PKC y la calmodulina kinasa II (que es también una diana de la vía Wnt/Ca^{2+}), inhibe la vía canónoca de señalización por β-catenina[25-28].

Algunos estudios realizados en células de carcinoma de p19 involucran a la vía de señalización canónica Wnt como inductor cardiaco, reflejando su posible papel en los embriones[29,30]. La paradoja de que los antagonistas y agonistas Wnt sean ambos inductores puede resolverse si ambos funcionan en diferentes momentos, y así el modelo propuesto puede resolver este problema. El miembro de la familia TGF-b, Nodal, y su coreceptor asociado a la membrana, Cripto, son importantes en la inducción cardiaca tanto en embriones como en células mESCs[31,32]. Las proteínas BMPs, a través de la regulación de Smads, promueve la cardiogénesis en los embriones en sinergia con las isoformas del factor de crecimiento de fibroblastos (FGF) para extender la región cardiogéncia posteriormente[33-35]. Estudios embriológicos realizados en *Xenopus* sugieren que las BMPs actúan tras el antagonismo de Wnt o de Nodal y son necesarias para mantener la cardiogénesis desde el estadío $Nkx2.5^{+}$[36]. Las BMPs también estimulan la cardiogénesis de las células mESC[37,38], y son necesarias para la diferenciación de las células $Sca1^{+}$, obtenidas a partir de corazón adulto[39].

Los segundos mensajeros del tipo de las kinasas, fosfatasas, lipasas, y proteínas activadas por calcio que transducen las señales explicadas anteriormente se ilustran en el dibujo de la figura 3 (fig. 3, adaptada de Puceaut y Jaconi[40]). La asociación de estos segundos mensajeros a sus vías y su relación con los iniciadores y con la cascada transcripcional que tiene lugar tras su activación, se ha obtenido en algunos casos a partir de estudios realizados directamente sobre células cardiomiogénicas, sin embargo, en la literatura que puede encontrarse una vasta cantidad de información que asocia estos mismos módulos en otras condiciones. El objetivo principal del presente trabajo es medir el flujo a través de estas vías, usando herramientas cuantitativas.

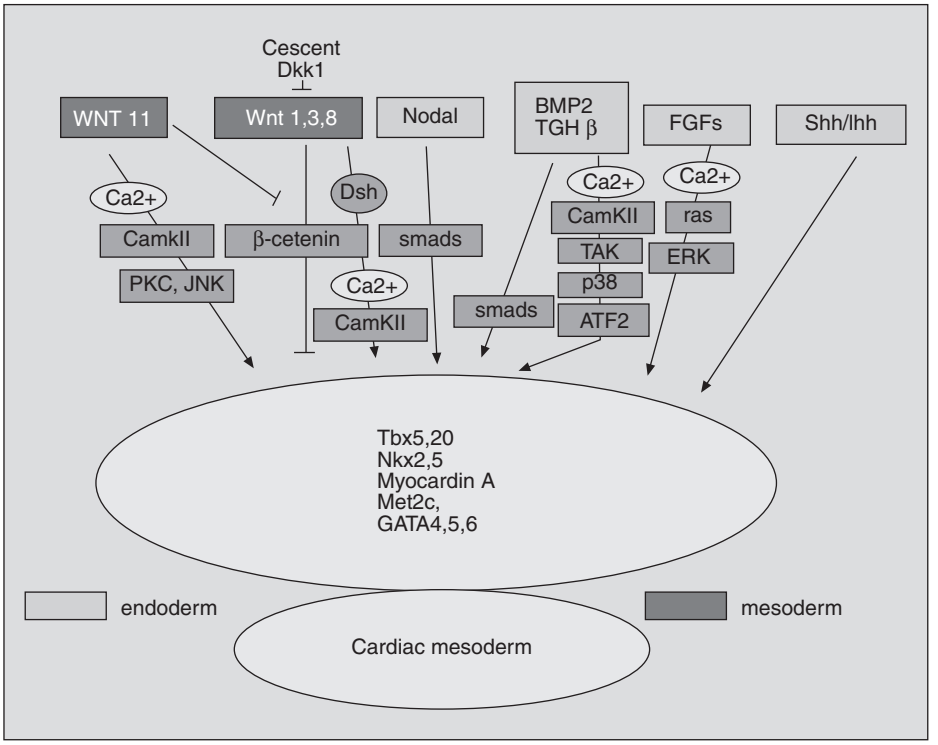


Figura 3. *Factores cardiogénicos secretados por el mesodermo o factores de las familias del TGFβ o del FGF liberados por el endodermo, activan las vías de señalización dependientes de Ca2+ induciendo la transactivación de factores de transcripción cardíacos. Esto lleva consigo la inducción del campo cardíaco del mesodermo. Adaptado de Puceaut y Jaconi[40].*

En la actualidad resulta fácil medir el flujo a través de vías de señalización analizando los estados de fosforialción de los componentes críticos de cada vía, usando reactivos selectivos (anticuerpos fosfo-específicos) y la tecnología de arrays de genes. Además todas estas redes tienen un efecto directo o indirecto sobre las vías de Ca^{2+} a través de las enzimas fosfolipasas, las proteínas G monoméricas o las proteínas que almacenan Ca^{2+} del tipo de la calmodulina. La mayoría de los factores de transcripción cardiacos como el Nkx2.5, Mef2c, GATA4,5,6, miocardina, Tbx5 y Tbx20 han sido implicados en el proceso de cardiogénesis y se modulan directamente por vías de calcio.

Papel del calcio: el calcio desempeña un papel fundamental en la señalización intracelular regulando una gran cantidad de eventos que tienen lugar más adelante en la cascada de señalización y que están implicados en numerosas funciones celulares como la expresión génica, la proliferación celular, la apoptosis y la contracción muscular entre otros muchos. En una célula eucariota la concentración de Ca^{2+} citosólico ($[Ca^{2+}]_i$), es baja (entre 50 - 100 nM), mientras que las concentraciones en el espacio extracelular $[Ca^{2+}]_o$ y en el retículo endoplasmático $[Ca^{2+}]_{ER}$ son unas 10.000 veces más elevadas[41]. Las células utilizan este elevado gradiente de concentración de Ca^{2+} entre los diferentes compartimentos para generar cambios rápidos en la concentración de Ca^{2+} intracelular a través de mecanismos mediados por receptores como son la apertura del receptor de inositol 1,4,5-trifosfato (IP_3)-receptor y/o los canales del receptor de rianodina (RyR) de la membrana del ER, así como los canales que operan en reservorios (SOC) y los canales activados por votaje o los canales de Ca^{2+} sensibles a voltaje de la membrana plasmática. Las características de la respuesta al Ca^{2+} intracelular en cuanto a su amplitud, duración, o frecuencia de oscilación puede transferir señales diferentes que van a regular varios procesos celulares.

Mishra y Bhalla[42] han desarrollado un modelo cuantitativo bastante detallado para explicar la señalización por calcio que incorpora los mecanismos de señalización a través de proteínas G, canales IP3 y la unión del calcio a muchas proteínas del tipo de la calmodulina. Este es modelo cinético cuantitativo más detallado que existe en la literatura. Actualmente los laboratorios de la Alianza por la Señalización Celular AfCS (el IP de este proyecto es el director del centro de bioinformática del AfCS (http://www.signaling-gateway.org), se está realizando el conjunto de experimentos más completo relacionado con la señalización por calcio en las células de macrófago RAW 264.7 (células no excitables).

La literatura aprece repleta de modelos simples de señalización por calcio. Entre otros, De Young y Keizer[43] han desarrollado un modelo detallado de la activación/desactivación de los canales IP_3 que posteriormente ha sido simplificado por Li y Rinzel[44]. Sin embargo, ningino de estos dos modelos considera otros inositolfosfatos. Hoefer y colaboradores[45] han utilizado también un modelo reducido que utiliza expresiones empíricas simplificadas para la señalización a través de proteínas G y para el flujo del calcio a través de los ca-

nales IP_3.También han desarrollado un modelo para explicar cómo la liberación de IP_3 puede afectar a células vecinas conectadas a través de uniones gap. Este modelo resulta útil a la hora de predecir la propagación de las ondas de calcio, que son particularmente relevantes a la hora de comprender cuantitativamente la iniciación del ritmo cardiaco. A pesar de que los detalles realcionados con el mecanismo de activación y desensibilización del receptor acoplado a proteínas G (GPCR) han sido presentados en el campo de las proteínas G por varios grupos de investigación, no se incluyen en la mayoría de los modelos de señalización por calcio. Recientemente Lemon y colaboradores[50] han presentado un modelo de señalización por calcio a través de la proteína heteromérica GPRC en el cual se incluyen algunos detalles referentes a la desensibilización. Estos autores incluyen una descripción de un sólo estado simplificada del metabolismo de IP_3.

De nuestro conocimiento previo, acerca de los agentes involucrados en la diferenciación cardiaca, destacan dos características principales. En primer lugar, es necesario desarollar un mapa de de señalización de los estados de diferenciación que incluya una explicación sobre las interferencias moleculares. En segundo lugar, no existen dudas acerca del papel de la señalización por calcio en la mayoría de las vías implicadas en este proceso, que incluyen desde la activación de las rutas de la MAPK en estadíos tempranos, hasta los estadíos más tardíos en los que la contracción requiere un papel directo de la señalización por calcio, y por este motivo, deberíamos ser capaces de crear modelos cuantitativos para explicar la señalización por calcio, utilizando medidas precisas de las concentraciones de calcio en función del tiempo durante todas las fases de la diferenciación. La identificación de las moleculas señalizadoras obtenidas a partir de los experimentos de proteómica, la identificación de las interferencias a partir de las perturbaciones del uso de inhibidores y la identificación de elementos desconocidos mediante el análisis de la expresión génica, podrían integrarse para generar un esquema más detallado de las vías cardiomiogénicas y las medidas de calcio se utilizarían para convertir este modelo en un modelo cuantitativo de la respuesta a estímulos cardiomiogénicos.

Uso de cambios en la expresión génica como marcadores de las diferentes etapas de la diferenciación de los cardiomiocitos

Los programas miogénicos y morfogenéticos cardiacos están regulados por cascadas de factores de transcripción (ver revisiones[51,52]). Dado que estas proteínas controlan etapas concretas dentro del programa de diferenciación, son marcadores ideales a la hora de controlar el progreso de la diferenciación. Así, algunas proteínas como GATA 4,5,6 y los factores de homoeodominios divergentes Nkx2.5 y Tbx2,5,20 desempeñan un papel importante en la especificación del mesodermo cardiogénico. Ya que estos factores se expresan selectivamente en tejidos cardiogénicos pueden utilizarse como marcadores de precursores comprometidos a células cardíacas. Posteriormente, conforme la diferenciación va progresando el miocardio se caracteriza por la expresión de factores de transcripción del tipo bHLH Hand1,2 y de los represores transcripcionales de bHLH HRT1,2, de las proteínas de homeodominios divergentes de la familia Irx1,2,3,4 así como de Cited1,2 y miocardina. La expresión de proteínas contráctiles comienza tras la expresión de estas cascadas de factores de transcripción y pueden incluirse como marcadores tempranos de esta fase la cadena pesada de la α-miosina (αMHC) que se expresa en todo el miocardio del tubo cardíaco lineal. Marcadores de identidad de las cámaras son el ANF y la conexina 43 mientras que los marcadores del canal atrioventricular temprano son BMP2 y Tbx2. Conforme el miocardio se va diferenciando y va adoptando identidad de cámara individual, el miocardio ventricular se caracteriza por la expresión de marcadores tardíos, como la cadena ligera de la miosina 2V (MLC2V), por presentar elevados niveles y organización citológica de titina, conexina 43, el canal de calcio SERCA2 y otros canales necesarios para la adquisición de potenciales de acción ventriculares y ondas de calcio contráctiles.

Importancia para la biomedicina

El desarrollo de un modelo cuantitativo para explicar la cardiomiogénesis permitirá sin lugar a dudas comprender en profundidad la etiología de complejos defectos cardíacos congénitos (CHDs). Gracias a su capacidad de tomar en cuenta la interconexión de las rutas de transducción de señales, el desarrollo de un método cuantitativo, aportará explicaciones para comprender las malformaciones que no pueden ser causadas mediante manipulaciones de un único gen en los sistemas experimentales ordinarios. Una investigación de este tipo no sólo tiene importancia en cardiología pediátrica, sino que tiene un significado más profundo en cardiología adulta ya que ofrece la promesa de mejorar las perspectivas de la intervención terapeútica. De este modo, enfermedades cardíacas adultas como la hipertrofia ventricular, reitera las vías moleculares características del desarrollo embrionario, de manera que las predicciones basadas en el desarrollo de modelos cuatitativo y en la experimentación *in vitro* podrían definir dianas que permitan el desarrollo de tratamientos farmacológicos. Además la estimulación de la regeneración de cardiomiocitos a partir de células madre o progenitores es recientemente prioridad mundial. En la actualidad, sin embargo la producción de cardiomiocitos a partir de mESC está en desventaja debido a que el

bajo rendimiento que se obtiene, excluye de momento la consideración de experimentos de este tipo a gran escala con fines clínicos. La regeneración de cardiomiocitos a partir de otras fuentes tampoco ha tenido éxito hasta el momento, en parte debido a la escasez de células madre, pero también debido al escaso conocimiento que existe sobre las moléculas que promueven la diferenciación, supervivencia e integración de estas células en el miocardio dañado. Las rutas modeladas en esta investigación tendrán un impacto directo sobre el desarrollo de los cardiomiocitos.

A lo largo de las dos últimas décadas se ha realizado un progreso enorme progreso en lo que se refiere a la definición muchos componentes de vías de señalización y componentes de las cascadas de factores de transcripción que controlan la diferenciación de los miocardiocitos. Este trabajo ha podido ser terminado prácticamente en su totalidad ya que las principales vías y factores han sido ya descubiertos llegarán a comprenderse en un futuro próximo gracias a los avances en la tecnología genómica y proteómica. Llegados a este punto el principal desafío es comprender la complejidad de las redes en las que estas moléculas operan. El método tradicional consistente en manipular un sólo gen o un pequeño número de moléculas y evaluar el efecto neto que estas manipulaciones ejercen sobre la diferenciación es realmente ineficaz a la hora de proporcionar información relevante que ayude a explicar las complejas interacciones que subyacen tras el desarrollo de los cardiomiocitos. Por este motivo estamos desarrollando un sistema de modelaje cuantitativo complementado con el análisis y el refinamiento experimental de los modelos. La investigación acerca de estas redes es de gran importancia ya que ofrecerá conocimiento a nivel de redes y rutas sobre los defectos cardíacos y hará posible la producción de cardiomiocitos con fines regenerativos, toxicológicos y todo tipo de fines clínicos.

Bibliografía

1. Foley A, Mercola, M. Heart induction: embryology to cardiomyocyte regeneration. Trends Cardiovasc Med. 2004;14:121-5.
2. Solloway MJ, Harvey RP. Molecular pathways in myocardial development: a stem cell perspective. Cardiovasc Res. 2003;58:264-77.
3. Nascone N, Mercola, M. An inductive role for the endoderm in Xenopus cardiogenesis. Development. 1995;121:515-23.
4. Sater AK, Jacobson AG. The role of the dorsal lip in the induction of heart mesoderm in Xenopus laevis. Development. 1990;108:461-70.
5. Fullilove SL. Heart induction: distribution of active factors in newt endoderm. J Exp Zool. 1970;175:323-26.
6. Jacobson AG. Influences of ectoderm and endoderm on heart differentiation in the newt. Dev Biol. 1960;2:138-54.
7. Yatskievych TA, Ladd AN, Antin PB. Induction of cardiac myogenesis in avian pregastrula epiblast: the role of the hypoblast and activin. Development. 1997;124:2561-70.
8. Schultheiss TM, Xydas S, Lassar AB. Induction of avian cardiac myogenesis by anterior endoderm. Development. 1995;121:4203-14.
9. Sugi Y, Lough J. Anterior endoderm is a specific effector of terminal cardiac myocyte differentiation of cells from the embryonic heart forming region. Developmental Dynamics. 1994;200:155-62.
10. Arai A, Yamamoto K, Toyama J. Murine cardiac progenitor cells require visceral embryonic endoderm and primitive streak for terminal differentiation. Developmental Dynamics. 1997;210:344-53.
11. Kehat I, Gepstein A, Spira A, Itskovitz-Eldor J, Gepstein L. High-resolution electrophysiological assessment of human embryonic stem cell-derived cardiomyocytes: a novel in vitro model for the study of conduction. Circ Res. 2002;91:659-61.
12. Zhou X, Sasaki H, Lowe L, Hogan BL, Kuehn R. Nodal is a novel TGF-beta-like gene expressed in the mouse node during gastrulation. Nature. 1993;361(6412):543-7.
13. Conlon FL, Lyons KM, Takaesu N, Barth KS, Kispert A, Herrmann B et al. A primary requirement for nodal in the formation and maintenance of the primitive streak in the mouse. Development. 1994;120:1919-28.
14. Waldrip WR, Bikoff EK, Hoodless PA, Wrana JL, Robertson EJ. Smad2 signaling in extraembryonic tissues determines anterior-posterior polarity of the early mouse embryo. Cell. 1998;92:797-808.
15. Hrabe de Angelis M, Kirchner C. Fibroblast growth factor induces primitive streak formation in rabbit pre-implantation embryos in vitro. Anat Embryol (Berl). 1993;187:269-73.
16. Sun X, Meyers EN, Lewandoski M, Martin GR. Targeted disruption of Fgf8 causes failure of cell migration in the gastrulating mouse embryo. Genes Dev. 1999;13:1834-46.
17. Ciruna B, Rossant J. FGF signaling regulates mesoderm cell fate specification and morphogenetic movement at the primitive streak. Dev Cell. 2001;1:37-49.
18. Riese J, Zeller R, Dono R. Nucleo-cytoplasmic translocation and secretion of fibroblast growth factor-2 during avian gastrulation. Mech Dev. 1995;49:13-22.
19. Foley AC, Mercola M. Heart induction by Wnt antagonists depends on the homeodomain transcription factor Hex. Genes Dev. 2005;19:387-96.
20. Schneider VA, Mercola M. Wnt antagonism initiates cardiogenesis in Xenopus laevis. Genes Dev. 2001;15:304–15.
21. Marvin MJ, Di Rocco G, Gardiner A, Bush SM, Lassar AB. Inhibition of Wnt activity induces heart formation from posterior mesoderm. Genes Dev. 2001;15:316-27.
22. Sheldahl LC, Slusarski DC, Pandur P, Miller JR, Kuhl M, Moon RT. Dishevelled activates Ca2+ flux, PKC, and CamKII in vertebrate embryos. J Cell Biol. 2003;161:769-77.
23. Pandur P, Lasche M, Eisenberg LM, Kuhl M. Wnt-11 activation of a non-canonical Wnt signalling pathway is required for cardiogenesis. Nature. 2002; 418(6898):636-41.
24. Zhou X, Quann E, Gallicano G.I. Differentiation of nonbeating embryonic stem cells into beating cardiomyocytes is dependent on downregulation of PKC beta and zeta in concert with upregulation of PKC epsilon. Dev Biol. 2003;255:407-22.
25. Alvarez-Buylla ER, Pelaz S, Liljegren SJ, Gold SE, Burgeff C, Ditta GS et al. MADS-box gene evolution beyond flowers: expression in pollen, endosperm, guard cells, roots and tricho-

mes [erratum appears in Plant J 2001 Mar;25(5):593]. Proc Natl Acad Sci USA. 2000;97:5328-33.

26. Kuhl M, Geis K, Sheldahl LC, Pukrop T, Moon RT, Wedlich D. Antagonistic regulation of convergent extension movements in Xenopus by Wnt/beta-catenin and Wnt/Ca2+ signaling. Mech Dev. 2001;106:61-76.
27. Darken RS, Scola AM, Rakeman AS, Das G, Mlodzik M, Wilson PA. The planar polarity gene strabismus regulates convergent extension movements in Xenopus. Embo J. 2002;21:976-85.
28. Park M, Moon RT. The planar cell-polarity gene stbm regulates cell behaviour and cell fate in vertebrate embryos. Nat Cell Biol. 2002;4:20-5.
29. Nakamura T, Sano M, Songyang Z, Schneider MD. A Wnt- and beta -catenin-dependent pathway for mammalian cardiac myogenesis. Proc Natl Acad Sci USA. 2003;100:5834-9.
30. Naito AT, Akazawa H, Takano H, Minamino T, Nagai T, Aburatani H et al. Phosphatidylinositol 3-kinase-Akt pathway plays a critical role in early cardiomyogenesis by regulating canonical Wnt signaling. Circ Res. 2005;97:144-51.
31. Xu C, Liguori G, Adamson ED, Persico MG. Specific arrest of cardiogenesis in cultured embryonic stem cells lacking Cripto-1. Dev Biol. 1998;196:237-47.
32. David NB, Rosa FM. Cell autonomous commitment to an endodermal fate and behaviour by activation of Nodal signaling. Development. 2001;128:3937-47.
33. Lough J, Barron M, Brogley M, Sugi Y, Bolender DL, Zhu, X. Combined BMP-2 and FGF-4, but neither factor alone, induces cardiogenesis in non-precardiac embryonic mesoderm. Dev Biol. 1996;178:198-202.
34. Schlange T, Andree B, Arnold HH, Brand T. BMP2 is required for early heart development during a distinct time period. Mech Dev. 2000;91:259-70.
35. Schultheiss TM, Burch JB, Lassar AB. A role for bone morphogenetic proteins in the induction of cardiac myogenesis. Genes Dev. 1997;11:451-62.
36. Shi Y, Katsev S, Cai C, Evans S. BMP signaling is required for heart formation in vertebrates. Dev Biol. 2000;224:226-37.
37. Behfar A, Zingman LV, Hodgson DM, Rauzier JM, Kane GC, Terzic A et al. Stem cell differentiation requires a paracrine pathway in the heart. Faseb J. 2002;16:1558-66.
38. Kawai T, Takahashi T, Esaki M, Ushikoshi H, Nagano S, Fujiwara H et al. Efficient cardiomyogenic differentiation of embryonic stem cell by fibroblast growth factor 2 and bone morphogenetic protein 2. Circ J. 2004;68:691-702.
39. Oh H, Bradfute SB, Gallardo TD, Nakamura T, Gaussin V, Mishina Y et al. Cardiac progenitor cells from adult myocardium: homing, differentiation, and fusion after infarction. Proc Natl Acad Sci USA. 2003;100:12313-8.
40. Puceat M, Jaconi M. Ca2+ signalling in cardiogenesis. Cell Calcium. 2005;38:383-9.
41. Berridge MJ, Bootman MD, Roderick HL. Calcium signalling: dynamics, homeostasis and remodeling. Nat Rev Mol Cell Biol. 2003;4:517-29.
42. Mishra J, Bhalla US. Simulations of inositol phosphate metabolism and its interaction with InsP(3)-mediated calcium release. Biophys J. 2002;83:1298-316.
43. De Young GW, Keizer J. A single-pool inositol 1,4,5-trisphosphate-receptor-based model for agonist-stimulated oscillations in Ca2+ concentration. Proc Natl Acad Sci USA. 1992;89:9895-9.
44. Li YX, Rinzel J. Equations for InsP3 receptor-mediated [Ca2+]i oscillations derived from a detailed kinetic model: a Hodgkin-Huxley like formalism. J Theor Biol. 1994;166:461-73.
45. Hofer T, Venance L, Giaume C. Control and plasticity of intercellular calcium waves in astrocytes: a modeling approach. J Neurosci. 2002;22:4850-9.
46. Hoffman JF, Linderman JJ, Omann GM. Receptor up-regulation, internalization, and interconverting receptor states. Critical components of a quantitative description of N-formyl peptide-receptor dynamics in the neutrophil. J Biol Chem. 1996;271:18394-404.
47. Riccobene TA, Omann GM, Linderman JJ. Modeling activation and desensitization of G-protein coupled receptors - Provides insight into ligand efficacy. J Theor Biol. 1999;200:207-22.
48. Woolf PJ, Linderman JJ. Untangling ligand induced activation and desensitization of G-protein-coupled receptors. Biophys J. 2003;84:3-13.
49. Yi TM, Kitano H, Simon M. A quantitative characterization of the yeast heterotrimeric G protein cycle; Proc Natl Acad Sci USA. 2003;100:10764-9.
50. Lemon G, Gibson WG, Bennett MR. Metabotropic receptor activation, desensitization and sequestration-I: modelling calcium and inositol 1,4,5-trisphosphate dynamics following receptor activation. J Theor Biol. 2003;223:93-111.
51. Olson EN. A genetic blueprint for growth and development of the heart. Harvey Lect. 2002;98:41-64.
52. Bruneau BG. Transcriptional regulation of vertebrate cardiac morphogenesis. Circ Res. 2002;90:509-19.

Disgenesias gonadales y pseudohermafroditismo masculino

L. Audí[a], M. Fernández-Cancio[a], G. Pérez de Nanclares[b] y L. Castaño[b]

[a]Unidad Investigación Endocrinología Pediátrica. Hospital Materno-Infantil Vall d'Hebron. Barcelona. [b]Grupo de Investigación en Endocrinología. Unidad de Investigación. Departamento de Pediatría. Hospital de Cruces. Universidad del País Vasco Barakaldo. Vizcaya.

INTRODUCCIÓN

La determinación del sexo genético tiene lugar en el momento de la fecundación, mientras que la diferenciación de los sexos gonadal y genital ocurre durante períodos críticos de la vida fetal. Las diferentes etapas de esta diferenciación, su regulación génica y las proteínas y esteroides implicados en ella implican la actuación de una cascada de genes: *1)* Los que condicionan la diferenciación de la gónada; *2)* los que regulan la inhibición del desarrollo de los conductos de Müller, y *3)* los que provocan el desarrollo de los derivados de los conductos de Wolff y la diferenciación de los genitales externos masculinos[1] (fig. 1).

Cada etapa presenta posibles anomalías que pueden alterar todos o alguno de los 3 niveles de diferenciación sexual: el cromosómico, el gonadal y/o el genital dando lugar a las llamadas "anomalías de la diferenciación sexual". Cuando estas anomalías comportan una diferenciación genital externa ambígua o discordante con el sexo genético y/o gonadal pueden ser denominadas "estados intersexuales" (tabla 1).

La primera etapa con posibles anomalías es la del sexo genético o cromosómico. Su consecuencia serán anomalías en la segunda etapa de la diferenciación sexual, la gonadal, acompañadas o no de anomalías en la tercera etapa de la diferenciación sexual, la genital interna y/o externa. Dentro de este capítulo figuran las disgenesias gonadales, bien sean 46,XX (por ejemplo la tipo Turner con cariotipo 45,XO u otras) o 46,XY (por ejemplo la disgenesia gonadal pura 46,XY por altera-

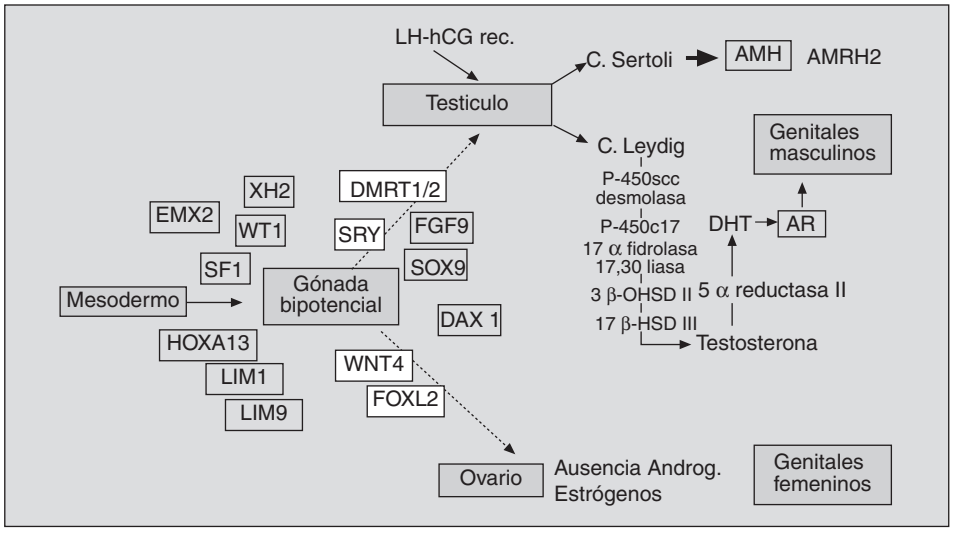


Figura 1. *Bases moleculares de la diferenciación gonadal y genital. Genes y factores de transcripción implicados en el desarrollo de las gónadas, en la esteroidogénesis gonadal y en la acción de la testosterona. AR: receptor de los andrógenos. AMH: hormona anti-mulleriana. DHT: Dihidrotestosterona. Para otras siglas ver texto.*

Correspondencia: Dra. Laura Audí
Unidad Investigación Endocrinología Pediátrica. Hospital Materno-Infantil Vall d'Hebron
P.º Vall d'Hebron, 119-129
08035 Barcelona.

TABLA 1. **Clasificación de las anomalías de la diferenciación sexual**

Anomalías de la diferenciación gonadal
Anomalías de la diferenciación ovárica
Síndrome de Turner 45,XO y variantes
Disgenesias gonadales 46,XX
Masculinización de las gonadas con cariotipo 46,XX
Anomalías de la diferenciación testicular
Disgenesias gonadales 46,XY y pseudohermafroditismo masculino disgenético
Genes DMRT1 y DMRT2
Gen WNT4
Gen DAX-1
Gen SRY
Gen WT-1
Gen SOX-9
Gen SF-1
Otros genes candidatos y síndromes malformativos asociados a pseudohermafroditismo masculino disgenético
Disgenesias gonadales mixtas
Hermafroditismo verdadero
Disgenesias del túbulo seminífero
Síndrome de Klinefelter 47,XXY y variantes
Varones 46,XX
Síndromes de regresión testicular
Anomalías de la diferenciación genital
Anomalías de la diferenciación genital interna en el sexo femenino
Pseudohermafroditismos femeninos excluyendo la hiperplasia suprarrenal congénita
- Déficit de aromatasa
- Tumor fetal virilizante
- Tumor materno virilizante
- Virilización yatrogénica
- Malformativo e idiopático
Pseudohermafroditismos masculinos
Pseudohermafroditismo masculino interno
Déficit de secreción de testosterona
LH fetal anómala
Aplasia/hipoplasia de células de Leydig
Defecto de la biosíntesis del colesterol (déficit de 7-dehidro-colesterol reductasa)
Déficits enzimáticos biosíntesis de la testosterona
Proteína StAR y enzima colesterol desmolasa, 20-22-desmolasa (P-450-scc)
3β-hidroxiesteroide deshidrogenasa
17α-hidroxilasa y 17,20 desmolasa
17β-hidroxiesteroide deshidrogenasa
Anomalías en el mecanismo de acción de los andrógenos
Déficit de 5α-reductasa
Resistencia a los andrógenos
Pseudohermafroditismo masculino yatrogénico
Pseudohermafroditismo masculino idiopático

ción en el gen *SRY*), las disgenesias gonadales mixtas, el hermafroditismo verdadero y los varones 46,XX.

Cuando la diferenciación gonadal es correcta pero la genital es ambígua o discordante con el sexo genético y gonadal, se trata de un pseudohermafroditismo, que se denominará femenino si los sexos genético y gonadal son femeninos y masculino cuando ambos son masculinos.

ANOMALÍAS DE LA DEFERENCIACIÓN GONADAL QUE PROVOCAN UN ESTADO INTERSEXUAL

Anomalías de la diferenciación ovárica

Para la diferenciación de la gónada indiferenciada a ovario funcionante normal es necesaria, en primer lugar, la integridad de ambos cromosomas X. Si bien en individuos 45XO *in utero* comienza el desarrollo ovárico, existe una foliculogénesis defectuosa con degeneración de los oocitos y secundariamente una disgenesia gonadal (cintillas gonadales). En segundo lugar, la aparición de disgenesia gonadal en individuos 46,XX familiar (con cromosomas X íntegros), que se transmite con carácter autosómico recesivo, sugiere la implicación de genes autosómicos en la organogénesis ovárica. No obstante, a diferencia del testículo se conocen pocos genes implicados en la determinación ovárica. Así, una mutación homocigota inactivante en el gen que codifica para el receptor de la FSH conduce a disgenesia gonadal e hipogonadismo hipergonadotropo. Otro gen candidato para la determinación y la función del ovario es

el *FOXL2*, localizado en el cromosoma 3q23. Pacientes con síndrome *BPES* tipo 1 (blefarofimosis, ptosis y epicanto inverso se asocian con insuficiencia ovárica) presentan mutaciones en este gen.

La mayor parte de las anomalías de la diferenciación ovárica (en mujeres 46,XX sin presencia del gen *SRY*) no modifican la diferenciación genital femenina; su diagnóstico se basa en el hallazgo de un cariotipo normal en una mujer fenotípica sexualmente infantil con hipogonadismo hipergonadotropo. Al contrario que las disgenesias gonadales 46,XY, las neoplasias son infrecuentes en la disgenesia gonadal 46,XX.

Por el contrario, existen varones (o individuos con genitales ambiguos) con cariotipo 46,XX (masculinización de las gónadas con 46,XX) que pueden presentar una virilización normal de los genitales, aunque en algunos casos hay ambigüedad de la diferenciación genital; en estos casos, a pesar de no existir cromosoma Y, la gónada pluripotencial se ha diferenciado en testículo de manera completa o parcial, siendo entonces disgenética. El estudio de estos pacientes ha permitido, en algunos casos, demostrar la presencia de un fragmento del cromosoma Y translocado sobre un X o sobre un autosoma y en todo caso la presencia del gen *SRY*, uno de los genes necesarios para la diferenciación del testículo (véase más adelante en gen *SRY*). En algunos casos no se consigue demostrar la presencia de *SRY*. Recientemente se ha comenzado a describir un efecto de dosis génica para algunos de los otros genes que intervienen en la cascada génica reguladora de la diferenciación de la gónada primitiva (por ejemplo el *WNT4, SOX-9*).

Anomalías de la diferenciación testicular

Disgenesias gonadales 46,XY y pseudohermafroditismo masculino disgenético

Dentro de las anomalías de la diferenciación gonadal con cariotipo 46,XY, la falta completa de diferenciación testicular constituye la disgenesia gonadal pura completa, llamada también síndrome de Swyer, mientras que las formas parciales o incompletas reciben también el nombre de pseudohermafroditismo masculino (*PSHM*) disgenético. El término *PSHM* implica que el sexo genético y el gonadal son masculinos, por lo tanto excluye situaciones en las que puedan existir gónadas parcialmente diferenciadas como gónada femenina aunque sea disgenética, y éste es el caso de la disgenesia gonadal mixta. Se han descrito anomalías en distintos genes como causas de estos síndromes, pero existen casos familiares que presentan ambos tipos de formas de presentación, el completo y el parcial, por lo que, de momento, ambas formas no pueden separarse como síndromes distintos.

La forma completa de disgenesia gonadal pura 46,XY o síndrome de Swyer tiene un fenotipo genital femenino normal. Su diagnóstico no se realiza frecuentemente hasta la edad puberal por una falta de desarrollo puberal y amenorrea primaria, aunque puede haber algún desarrollo mamario. Se trata de un hipogonadismo primario, hipergonadotrópico, con nula respuesta a la estimulación con hCG. Los genitales externos son femeninos normales, de aspecto prepuberal y puede existir una discreta hipertrofia del clítoris, en cuyo caso habrá que pensar en el posible desarrollo de un tumor en la gónada disgenética.

La forma incompleta o pseudohermafroditismo masculino disgenético presenta grados variables de disgenesia intersticial y tubular. Presentan genitales ambiguos, criptorquidia uni o bilateral, un seno urogenital, vagina y útero. Las gónadas presentan un elevado riesgo de malignización por lo que es recomendable su extirpación y la asignación de sexo femenino cuando el diagnóstico es lo suficientemente precoz.

La fisiopatología del pseudohermafroditismo interno y externo del síndrome de Swyer depende del déficit total o parcial de síntesis y acción de las hormonas necesarias para la diferenciación genital masculina: el factor inhibidor de los conductos de Müller (*MIF o AMH*) sintetizado por las células de Sertoli, la testosterona (T) sintetizada por las células de Leydig y la dihidrotestosterona (DHT) sintetizada en los tejidos diana con enzima 5α-reductasa. En la disgenesia testicular ambos compartimentos testiculares, el tubular y el intersticial, son anormales por lo que falla la diferenciación de todas las estructuras: así no desaparecen los conductos de Müller o en todo caso quedan restos, los conductos de Wolff no se mantienen o su diferenciación es parcial y los genitales externos no se virilizan o lo hacen parcialmente.

La etiología del *PSHM* por disgenesia testicular pura va siendo descrita a lo largo de los últimos años gracias a los avances en el conocimiento de los mecanismos moleculares que regulan de diferenciación de la gónada primitiva en testículo. Estos avances derivan del estudio de casos aislados o familiares de *PSHM* disgenético, de la caracterización de la cascada de genes que intervienen en la diferenciación testicular y del estudio de modelos animales. Además de mutaciones en el gen *SRY* (15% de los pacientes con disgenesia gonadal pura), la disgenesia gonadal en individuos 46,XY se asocia a mutaciones en una variedad de genes determinantes del sexo (véase a continuación) o de duplicaciones del gen DAX1 en el cromosoma X.

Genes implicados en la diferenciación gonadal

Gen SRY

El gen *SRY (Sex-determining Region Y)* es el factor determinante del testículo *(TDF)*. Está situado en el brazo corto del cromosoma Y y su deleción o mutaciones

puntuales son responsables de algunos casos de disgenesia gonadal pura XY (en el caso de las deleciones tendremos mujeres 46,XY con *SRY* negativo). Asimismo, el 80% de varones 46,XX tienen translocado en el cromosoma X material del cromosoma Y que incluye el *SRY* (46,XX con *SRY* positivo)[19-23].

Si bien se ha demostrado que mutaciones *de novo* del gen *SRY* se asocian a disgenesia gonadal pura 46,XY, sin embargo la mayoría de pacientes con disgenesia gonadal pura 46,XY presentan una secuencia normal en el gen *SRY* (la frecuencia de mutaciones en el gen *SRY* es baja en el *PSHM* disgenético, hallándose sólo en un 15% de pacientes aproximadamente, y siendo más frecuentes en las formas completas)[24-26]. En este sentido, existen casos familiares en los que la herencia se produce por vía materna y parece entonces autosómica o ligada al cromosoma X. El fallo en la diferenciación testicular en las pacientes con gen *SRY* normal puede ser debido a mutaciones en genes que intervienen en la diferenciación testicular más allá del gen *SRY*[27] (fig. 1).

Genes DMRT1 y DMRT2

Estos genes podrían intervenir precozmente en la formación de la gónada primitiva. Los pacientes 46,XY con monosomía del cromosoma 9 a nivel 9p, en la región crítica 9p24.3 que contiene los genes *DMRT1 y DMRT2* presentan falta de desarrollo testicular, a menudo asociado a dismorfia cráneo-facial y retardo mental[2,3], en un síndrome por delección de genes contiguos. Existe por lo tanto la hipótesis según la cual estos genes tendrían un efecto de dosis sobre la diferenciación testicular, aunque no se ha demostrado formalmente la relación entre mutaciones en *DMRT1 o DMTR2* y falta de desarrollo testicular. También en el sexo genético femenino 46,XX la haploinsuficiencia a nivel de 9p da lugar a disgenesia gonadal[4].

Gen WT-1

El gen supresor del tumor de Wilms (WT1) fue aislado en el cromosoma 11p13 debido a su asociación con el síndrome de *WAGR (Wilms tumor, Aniridia, Genitourinary malformations and mental Retardation)*. El gen *WT-1* consiste en 10 exones que codifican una proteína con cuatro motivos en dedos de zinc que tiene actividad reguladora de la transcripción y supresora de la proliferación tumoral e interviene precozmente en la diferenciación del riñón y del testículo [28]. Mutaciones en este gen se asocian con cuadros de nefropatía con daño renal grave (esclerosis mesangial o glomerular), junto con gónadas disgenéticas (que en el varón XY dará genitales ambiguos o inversión de sexo) y riesgo a gonadoblastoma (síndrome de Frasier). En ocasiones, a este cuadro clínico se asocia también un tumor de Wilms (síndrome de Denys-Drash). La diferencia de uno u otro síndrome se basa en el tipo de mutación en el gen WT1[29,30]. Mueller[31] revisó las mutaciones en *WT-1* descritas en un total de 150 pacientes refiriendo un total de 25 mutaciones distintas. Las mutaciones en este gen tienen un efecto autosómico dominante. En algunos casos de síndrome de Frasier que asocia nefropatía congénita, sin tumor de Wilms, y disgenesia testicular 46,XY no se describieron mutaciones en el gen *WT-1*[32], por lo que alteraciones en algún otro gen pueden ser responsables de la asociación entre malformación renal y gonadal. Sin embargo más recientemente se ha demostrado que los pacientes con síndrome de Frasier presentan mutaciones a nivel del sitio de corte y empalme del intrón 9 del gen *WT-1* por lo que se produciría una isoforma más larga de la proteína y existirían dos isoformas, una de ellas anómala[33-35].

El estudio sistemático del gen *WT-1*, mediante *PCR-SSCP* y secuenciación, en 15 niños con hipospadias pero con función endocrina testicular normal y sin nefropatía ni tumor de Wilms ha permitido demostrar la existencia de 3 mutaciones distintas en 3 de estos niños[36]. Este estudio parece demostrar el interés del estudio del gen *WT-1* en el llamado hipospadias "idiopático".

Gen SOX-9

Se había descrito un *locus SRA-1* (*Sex Reversal Autosomal locus*) a nivel 17q24.3-25.1 (entre los *locus* para los genes de GH y tirosin-quinasa) en los pacientes 46,XY con displasia campomélica y *PSHM* completo o incompleto, habiéndose demostrado que el gen mutado era *SOX-9* (responsable de la displasia ósea campomélica y de la falta de diferenciación testicular)[37]. El gen SOX-9 se expresa en riñón, sistema nervioso central, páncreas, células precursoras condrogénicas y células de Sertoli testiculares. No se expresa en el ovario. Se ha demostrado que SOX-9 es necesario para la expresión del gen de la cadena ?1 del colágeno de tipo II y que en el testículo, *junto con el SF1, WT1 y GATA4*, regula la expresión del gen *MIF (o AMH)*[38,39]. Las mutaciones de SOX-9 en individuos 46,XY asocia los trastornos en la diferenciación gonadal y genital siempre con displasia ósea, por lo tanto no debe ser considerado como gen candidato si ésta no existe[40] y no existen correlaciones entre el genotipo y los fenotipos[41]. Existen mutaciones en heterocigosis que pueden dar una displasia campomélica en individuos 46,XY sin inversión de sexo; en este sentido la condrogénesis parece ser más sensible a la dosis que la determinación del sexo. Las niñas 46,XX con mutación en SOX-9 tienen un ovario normal.

Recientemente el estudio, aunque incompleto, de un paciente con cariotipo 46,XX pero virilización[42] sugiere que ésta era debida a una duplicación de un fragmento de uno de los cromosomas 17 que contiene SOX-9. Por lo tanto existiría un efecto de dosis de SOX-9 sobre la

determinación del sexo gonadal (dos alelos son necesarios para el normal desarrollo del testículo y del hueso, pero la presencia de 3 alelos podría provocar una virilización de la gónada en un individuo 46,XX a pesar de la ausencia de *SRY*).

Gen SF-1

El factor de transcripción *SF-1 (Steroidogenic Factor 1)* tiene un papel fundamental en la ontogenia de las suprarrenales, las gónadas y las células gonadotropas. Los ratones carentes de *SF-1* presentan, además de una insuficiencia suprarrrenal, un *PSHM* por falta de desarrollo testicular y un déficit de gonadotrofinas. Los pacientes con cariotipo 46,XY, gónadas disgenéticas y pseudohermafroditismo masculino, con presencia de derivados de los conductos de Müller e insuficiencia suprarrenal de presentación neonatal pueden presentar mutaciones en el gen *SF-1*[43]; en el caso de niñas con alteración en *SF-1* puede verse insuficiencia suprarrenal, con diferenciación ovárica inicialmente normal.

Gen DAX-1

Si bien la identidad de *SRY* como la primera proteína inductora de la diferenciación testicular parece haber sido confirmada por varias vías, una de las cuales ha sido la descripción de mutaciones en pacientes con disgenesia gonadal 46XY, otros genes intervienen en la regulación de la diferenciación testicular, habiéndose primero localizado en la región entre Xp21.2 y Xp22.1[9] un *locus* denominado *DSS (Dosage Sensitive Sex reversal)* que contiene el gen *DAX-1*. Este gen se expresa en hipotálamo, hipófisis, suprarrenales y gónadas en desarrollo. Se propuso inicialmente que este *locus* regularía la diferenciación ovárica, pero, en todo caso, lo primero que se demostró fue que su duplicación, en individuos 46,XY, impedía la normal diferenciación testicular (y consecuentemente una inversión masculino-femenino) a pesar de tener el gen *SRY* normal [10]. Después se describió que las mutaciones inactivadoras de *DAX-1* provocaban en ambos sexos una hipoplasia suprarrenal congénita ligada al X y un hipogonadismo hipogonadotropo [11-13], sin afectación primaria de la gónada. Se propone actualmente que *DAX-1* tendría un papel represor de la expresión de la cadena de genes masculinizantes de la gónada, que *SRY* suprimiría el efecto represor de *DAX-1* y que su hiperexpresión, a pesar de la presencia de *SRY*, impediría el efecto de *SRY*[14-17], asociándose a una disgenesia testicular e inversión de sexo.

Gen WNT4

El gen *WNT4* se localiza en humanos en el cromosoma 1p35 y se expresa precozmente en la gónada indiferenciada, manteniendose en ovario y desapareciendo en el testículo (quizás por efecto del *SRY*). Parece ser que en ambos sexos es necesario para el desarrollo inicial del conducto de Müller y en la mujer para anular la diferenciación de las células de Leydig en el ovario. Se ha descrito un efecto de dosis para el gen *WNT4*. Así, en el ratón XX con los 2 alelos de *WNT4* anulados (*WNT4* -/-) en la gónada primitiva se diferenciaban células de Leydig, aunque la gónada adulta era disgenética [5] (en este sentido se mantenían los conductos de Wolf por el efecto Leydig), Por otra parte, la duplicación de 1p31-35 provocaba un pseudohermafroditismo masculino disgenético en pacientes 46,XY[6-8]. La hipótesis actual sería de que en el sexo femenino 46,XX, *WNT4* regularía la expresión de *DAX-1* el cual suprimiría la expresión de SOX-9 y/o de otros genes masculinizantes de la gónada indiferenciada (siendo fundamental en el desarrollo del ovario), mientras que en el sexo masculino 46,XY, *SRY* suprimiría la expresión de *WNT4* y por lo tanto la de *DAX-1*, pudiendo entonces actuar el/los genes determinantes de la diferenciación testicular.

Otros genes de la familia *WNT (WNT7a, WNT5a, …)* son necesarios para el correcto desarrollo de los conductos de Müller y mutaciones en ratones 46,XX desarrollan ovarios funcionantes pero con desarrollo anormal de las estructuras Müllerianas, mientras que ratones 46,XY tienen conductos de Müller persistentes.

Otros genes candidatos y síndromes malformativos asociados a pseudohermafroditismo masculino disgenético

Recientemente se ha descrito el primer paciente 46,XY con una mutación en homocigosis del gen *DHH (desert hedgehog)* que presenta una disgenesia gonadal (un teste disgenético en un lado y una gónada fibrosa en el otro, genitales internos y externos femeninos) asociado a una polineuropatía[44]. Se especula que este gen intervendría en la diferenciación testicular. Asimismo, mutaciones en homólogos de los genes humanos en el ratón *(LHS o LIM1, LIM9, EMX2, y FGF9)* causan trastornos en el desarrollo gonadal.

También, existen diversos síndromes genéticos que pueden asociar, a otras anomalías, la presencia de hipospadias con o sin criptorquidia[45, 46]. Así la presencia de retraso mental, α-Talasemia junto con alteraciones genitales (desde criptorquidia, hipospadias, micropene o grados variables de inversion del sexo XY) se asocia con mutaciones en el gen *ATRX o XH2* en Xp13.3. En estos casos los individuos 46,XY con inversión de sexo tienen gónada disgenética y ausencia de conductos de Müller, lo que sugiere que el desarrollo de los testículos se interrumpe después de la expresión del *SRY* y de la diferenciación de las células de Sertoli (con expresión de AMH suficiente para inhibir los conductos de Müller).

Otros síndromes también asocian trastornos en el desarrollo genital/gonadal, como el síndrome de Opitz

(hipospadias e hipertelorismo), síndrome de Smith-Lemli-Opitz (hipospadias, dismorfia facial y talla baja) (ver el apartado sobre el *déficit de 7-dehidro-colesterol desmolasa*), de Opitz-Frías (hipospadias, hipertelorismo, anomalía esofágica), de Fraser (criptoftalmos, sindactilia y otras anomalías), de Dubowitz (retraso intrauterino de crecimiento, hipospadias y otras anomalías), de Rapp-Hodgkin (displasia ectodérmica hipohidrótica), de McKusik-Kaufman, asociación *CHARGE (Coloboma of iris and/or retina, Heart defect, Atresia choanae, Retarded growth, Genital hypoplasia and Ear anomalies),* de Pallister-Hall, de Marden-Walker, síndrome del leopardo (lentiginosis y cardiomiopatía), síndrome de Silver-Russel, triploidías, aneuplodías de los cromosomas sexuales (XXY, XXXY y síndrome de Fraccaro, XYY). En la mayoría de estos casos la causa de la virilización incompleta es una disgenesia testicular, demostrable mediante exploración hormonal y biopsia testicular.

Se han descrito casos familiares de malformaciones congénitas múltiples que afectan la diferenciación testicular, por lo que los sujetos 46,XY presentan una falta de diferenciación testicular y por lo tanto un *PSHM*[47,48]. Se desconocen el/los gen/es implicado/s en estas patologías de la embriogénesis. En el caso del síndrome Pie-Mano-Genital por deleción o mutaciones en el gen *HOXA-13* ambos sexos presentan anomalías en el desarrollo de los conductos genitales[49-51]. Las deleciones a nivel 6q21-q27 provocan en los 46,XY malformaciones múltiples entre las que se encuentran una disgenesia testicular y pseudohermafroditismo masculino[52]. También las deleciones y duplicaciones a nivel 6p pueden provocar pseudohermafroditismo masculino en los 46,XY[53].

Disgenesias gonadales mixtas

El diagnóstico de disgenesia gonadal mixta *(DGM)* o disgenesia gonadal asimétrica se aplica a un grupo heterogéneo de pacientes que presentan ambigüedad de los genitales externos y cuyas gónadas, asimétricas, consisten en un teste con grados variables de disgenesia en un lado y una gónada fibrosa, indiferenciada, en el otro. La gónada diferenciada en testículo, aunque sea disgenética, ha producido testosterona durante la vida fetal y ha virilizado parcialmente los genitales. La función anti-Mülleriana del *MIF* ha sido incompleta y unilateral por lo que quedan restos Müllerianos uni o bilaterales, consistentes en una trompa en el lado de la gónada fibrosa y a veces también en el lado del teste disgenético y criptorquídico y un útero normal o rudimentario. El grado de ambigüedad de los genitales externos, la presencia o no de estructuras Wolffianas (epidídimo y deferente) y/o Müllerianas en uno o ambos lados dependen del grado de secreción de las células de Leydig y de Sertoli presentes en estas gónadas durante la vida fetal. Muchos presentan anomalías gonosómicas, predominando el cariotipo 45,XO/46,XY, pero el cariotipo puede ser 45,XO ó 46,XY. El estudio del cariotipo en sangre periférica y en tejido gonadal puede revelar idénticas o distintas proporciones de líneas celulares. Algunos pacientes, y más los mosaicos 45,XO/46,XY, presentan características fenotípicas del síndrome de Turner, incluídos la talla baja y con mucha menor frecuencia malformaciones renales y cardíacas. La incidencia de desarrollo de gonadoblastomas, y menos de disgerminomas, en estas gónadas disgenéticas es elevada por lo que es obligatoria su extirpación precoz.

El diagnóstico diferencial con la disgenesia gonadal pura 46,XY se realiza porque ésta no presenta, en sus restos gonadales, ningún tipo de diferenciación testicular ni ningún grado de virilización de los genitales externos; con el pseudohermafroditismo masculino disgenético 46,XY porque en éste ambas gónadas presentan diferenciación de tipo testicular, aunque sea disgenética; y con el hermafroditismo verdadero (HV), de forma más dificultosa, porque en éste deben existir estructuras gonadales de ambos tipos y con un grado de diferenciación casi normal, por lo que la gónada ovárica debe presentar folículos primordiales.

El diagnóstico prenatal por amniocentesis ha revelado que existe una proporción de pacientes con cariotipo 45,XO/46,XY que presentan virilización normal de los genitales externos[54], desconociéndose la capacidad funcional de las gónadas de estos pacientes, así como su riesgo de malignización.

Hermafroditismo verdadero

El hermafroditismo verdadero consiste teóricamente en la presencia, en un mismo indivíduo, de los dos tipos de gónada, teste y ovario, cuyas estructuras deben estar bien diferenciadas y cuyo funcionalismo debiera poder ser normal. En la práctica el diagnóstico es anátomo-patológico y el fenotipo y genotipo son variables.

En la mayoría de los casos existe una ambigüedad de los genitales externos consistente en fusión parcial del rafe medio, hipertrofia de clítoris o hipospadias perineoscrotal, bolsa pseudoescrotal unilateral con una gónada palpable en bolsa o en conducto inguinal. Suele existir una hernia inguinal que puede contener una gónada con trompa y a veces útero. Pero se han descrito casos con escasa o no apreciada virilización al nacer y otros con virilización normal de los genitales externos.

El genotipo más frecuente es el 46,XX pero también puede contener cromosoma Y, pudiendo entonces ser 46,XY o el mosaico 46,XX/46,XY. Los mecanismos a través de los cuales es posible la doble diferenciación gonadal han sido explicados primero a nivel cromosómico por la presencia de por lo menos dos líneas celulares en las gónadas que permite la asimetría o la doble dife-

renciación en función de su predominio respectivo. Estos mosaicos se producirían por errores mitóticos o meióticos o por quimerismo por doble fertilización o por fusión de dos huevos. En los pacientes con cariotipo 46,XX se está describiendo la detección de material del brazo corto del cromosoma Y que incluye el gen *SRY* sobre el cromosoma X. En algunos pacientes con cariotipo 46,XY o 46,XX/46,XY se describen deleciones de porciones del brazo corto del cromosoma Y, así como mutaciones en el gen *SRY*. En todo caso el hermafroditismo verdadero es probablemente genéticamente heterogéneo.

Pseudohermafroditismos masculinos

El término pseudohermafroditismo masculino se aplica cuando, a pesar de un sexo genético y gonadal masculinos, la diferenciación masculina del sexo genital interno y/o externo no se ha producido o es incompleta. El fenotipo varía según la edad del paciente y el grado de afectación del mecanismo implicado, pudiendo ir desde el fenotipo femenino hasta el masculino externo, pasando por todos los estadíos intermedios.

Pseudohermafroditismo masculino interno

Dentro de la clasificación de los diferentes tipos de pseudohermafroditismo masculino (*PSHM*), el llamado *PSHM* interno, "varones con hernia uterina inguinal" u "hombre con útero" ocupa un lugar especial por su rareza. La etiopatogenia del síndrome es una falta o disminución de secreción o de acción del *MIF* durante el período crítico de regresión de los conductos de Müller o una falta de respuesta de los conductos de Müller al *MIF*. La clonación y secuenciación del gen que codifica el *MIF*, localizado en el cromosoma 19-p13.3-13.2[55], han permitido el estudio de posibles mutaciones responsables del síndrome[56].

Los pacientes que presentan unos niveles séricos normales de *MIF* y que no presentan anomalías moleculares en el gen de *MIF* pueden tener un *MIF* inmunoreactivo pero biológicamente inactivo o tener una mutación en el gen del receptor del *MIF*. El receptor del *MIF (AMHR2)* pertenece a la familia de receptores de tipo 2 de las proteínas relacionadas con el TGF-β y precisa para la transducción de señal la presencia del receptor de tipo 1. El gen de *AMHR2* se localiza en el cromosoma 12q13[57]. En aproximadamente los dos tercios de los pacientes con mutaciones en el gen *AMHR2* existe una deleción de 27 pares de bases.

Déficit de secreción de testosterona

Pseudohermafroditismo masculino (*PSHM*) por defecto de síntesis de testosterona implica que la diferenciación sexual masculina ha sido normal en cuanto a cariotipo (sexo genético) 46XY, en cuanto a diferenciación de la gónada primitiva en testículo (sexo gonadal) y en cuanto a supresión de los conductos de Müller (función de las células de Sertoli a través del factor inhibidor de los conductos de Müller o *MIF*). Sin embargo ha fallado la función del intersticio, o sea de las células de Leydig, en cuanto a secreción de testosterona (T). El fallo puede ser total o parcial y dependiendo de esta intensidad fallará en consecuencia la virilización de los genitales internos y externos. En el testículo fetal la función de las células de Leydig puede ser anómala, aisladamente, por varias causas, la mayoría de las cuales han sido bien caracterizadas hasta su nivel molecular. Las varias causas conocidas son: la secreción de LH fetal anómala, la aplasia o hipoplasia de las células de Leydig, el defecto de la biosíntesis del colesterol y los déficits enzimáticos de la esteroidogénesis testicular (tabla 1).

LH fetal anómala

Existe una sola publicación en la literatura que refiere un caso de *PSHM* caracterizado por: disminución de la secreción endógena de T, LH elevada y respuesta testicular normal a la estimulación con hCG[58]. Una anomalía similar fue descrita en un paciente con hipogonadismo y aplasia de células de Leydig que respondían a la estimulación con hCG [59], habiéndose demostrado la existencia de una mutación puntual en la subunidad β de la LH[60]. También se ha descrito la posibilidad de que

TABLA 2. **Mutaciones monogénicas descritas causantes de anomalías de la diferenciación sexual**

DMRT1 / DMRT2	Disgenesia gonadal en ambos sexos
WNT4	PSHM por duplicación
DAX-1	PSHM por duplicación
WT-1	PSHM
SF-1	PSHM
SOX-9	PSHM por mutación y PSHF por duplicación
SRY	Disgenesia gonadal pura 46,XY PSHM disgenético (DGM/HV)
DHCR7	PSHM en síndrome de Smith-Lemli-Opitz
CYP21B	PSHF por déficit de 21-hidroxilasa
CYP11B1	PSHF por déficit de 11b-hidroxilasa
CYP19	PSHF por déficit de aromatasa
MIF	PSHM interno por déficit de MIF
Rc MIF	PSHM interno por resistencia al MIF
Rc LH Leydig	PSHM por aplasia/hipoplasia células
StAR	PSHM con HSC lipoidea
3β-HSD II	PSHM y PSHF con HSC por déficit de 3β-HSD
CYP17	PSHM con HSC por déficit de 17α-hidroxilasa/17,20-liasa
17β-HSD III	PSHM por déficit de 17β-HSD
SRD5A2	PSHM por déficit de 5α-reductasa
AR	PSHM por resistencia a los andrógenos

PSHM: pseudohermafroditismo masculino; DGM: disgenesia gonadal mixta; HV: hermafroditismo verdadero; PSHF: pseudohermafroditismo femenino; HSC: hiperplasia suprarrenal congénita; Rc: receptor; AR: receptor de andrógenos.

un retraso en la cronología de la función de las células de Leydig fetales pudiera ser la causa de algunos *PSHM* que presentan una función testicular completamente normal en la etapa postnatal[61].

Aplasia o hipoplasia de las células de Leydig

El síndrome completo consiste en un *PSHM* con falta completa de virilización de los genitales externos, en el que el cariotipo 46XY se acompaña de la presencia de testes criptorquídicos, pequeños, con células intersticiales indiferenciadas que no secretan T y no responden a la estimulación con hCG. No existen derivados de los conductos de Müller, demostrando que la secreción de *MIF* por las células de Sertoli fetales ha sido normal. La secreción de LH es elevada mientras que la de FSH es normal. Se han descrito casos "parciales" en los que la denominación correcta sería de "hipoplasia" de células de Leydig o de resistencia parcial de las células de Leydig a la LH.

El gen del receptor de la LH fue clonado y localizado en el cromosoma 2 a nivel del *locus* 2p16-21[62]. En él se han descrito, tanto en casos esporádicos como familiares, la existencia de mutaciones con efecto recesivo[63,64].

Defecto en la biosíntesis del colesterol (déficit de 7-dehidro-colesterol reductasa, DHCR7)

El síndrome de Smith-Lemli-Opitz (SLO) estaba catalogado hasta recientemente como síndrome polimalformativo que, con una frecuencia de 1/20.000-1/40.000, presentaba múltiples malformaciones entre las cuales se hallaban malformaciones genitales variables en los 46,XY (asocia malformaciones craniofaciales, retraso mental profundo, retraso de crecimiento, sindactilia, posiblemente también insuficiencia suprarrenal e insuficiencia gonadal). El síndrome está provocado por un déficit en el enzima 7-dehidro-colesterol reductasa que cataliza la última etapa en la biosíntesis del colesterol. El gen está localizado en el cromosoma 11q13. Se han descrito hasta 66 alelos mutantes de *DHCR7* entre 342 alelos estudiados en pacientes con el síndrome de *SLO*[65-67].

Déficits enzimáticos de la esteroidogénesis testicular

La biosíntesis de T a partir del colesterol en las células de Leydig requiere 5 transformaciones reguladas por 4 actividades enzimáticas. Cada uno de estos enzimas puede ser deficitario y cada uno de los déficits enzimáticos ha sido descrito como responsable de casos de pseudohermafroditismo masculino (*PSHM*).

Los genes codificadores de cada uno de estos enzimas han sido clonados y su localización autosómica determinada, de modo que se estudian las mutaciones en estos genes, responsables de la falta o déficit de síntesis del enzima correspondiente o de la síntesis de una proteína anómala e inactiva. La herencia de estas enfermedades es autosómica recesiva y por la baja frecuencia de estas mutaciones (comparadas con la de 21-hidroxilasa suprarrenal) predominan los pacientes homocigotos para la misma mutación por consanguinidad de los padres.

a) Proteína StAR y enzima colesterol desmolasa, 20-22-desmolasa (P-450-scc). La primera enzima de la cadena de esteroidogénesis es la *colesterol desmolasa ó 20,22-desmolasa*. Es una proteína citocrómica P-450-*scc (side-chain-cleavage*) localizada a nivel mitocondrial. Su "déficit" da lugar a un déficit de biosíntesis de todos los esteroides suprarrenales y gonadales. Conocido clásicamente como hiperplasia suprarrenal lipoidea, el feto de sexo genético masculino presenta un *PSHM* con ambigüedad importante de los genitales externos. Todos los esteroides suprarrenales y testiculares están disminuídos y no responden a la estimulación con ACTH ni con hCG. El ACTH, la LH y la actividad renina plasmática están aumentados.

El estudio molecular de casos diagnosticados por la clínica y la exploración hormonal no permitió demostrar la existencia de ninguna mutación en el gen que codifica P-450-scc (*CYP11A1)* en el cromosoma 15. Se eliminaron otros genes candidatos como los de otras proteínas mitocondriales de la cadena de transporte de electrones (adrenodoxina y adrenodoxina reductasa), así como los de proteínas que intervienen en el transporte del colesterol citosólico a la mitocondria hasta que se demostró en dos casos con este diagnóstico dos mutaciones en el gen que codifica una proteína mitocondrial denominada *StAR (Steroidogenic Acute Regulatory protein)* regulada por la LH a nivel testicular y por el ACTH a nivel suprarrenal. Se han descrito hasta 15 diferentes mutaciones en el gen *StAR* hallándose la mutación Gln258Stop en el 80% de los alelos afectados en las poblaciones japonesa y coreana mientras que la mutación Arg182Leu es hallada en el 78% de los alelos afectados en pacientes palestinos[68,69]. Más recientemente se ha descrito un paciente sin anomalías en el gen *StAR* que presenta un mutación en heterocigosis en el gen de la colesterol desmolasa (CYP11A1)[70].

b) 3β-hidroxiesteroide deshidrogenasa (3β-HSD2). La segunda actividad enzimática en la esteroidogénesis suprarrenal y gonadal es realizada por un enzima ligado a la membrana externa del retículo endoplásmico que no forma parte de las proteínas citocrómicas P-450. Existen 2 genes *(3β-HSD tipo I y 3β-HSD tipo II)* que codifican dos isoenzimas situados ambos en la región p11-13 del cromosoma 1, existiendo probablemente otros pseudogenes en la misma región[71]. Los dos genes contienen 4 exones y 3 intrones y ocupan un fragmento de aproximadamente 7,8 kb en el DNA, presen-

tando un 93,5% de homología en la secuencia de nucleótidos. Los dos isoenzimas difieren sólo por 23 aminoácidos. El isoenzima de tipo II se expresa preferentemente en suprarrenales y gónadas mientras que el tipo I se expresa en placenta y tejidos periféricos.

El déficit enzimático grave provoca una hiperplasia suprarrenal congénita y en el sexo masculino un *PSHM*. El grado de ambigüedad de los genitales externos depende de la gravedad del déficit. Están elevados todos los esteroides Δ_5 (pregnenolona, 17-OH-pregnenolona, DHEA y DHEA-S) y proporcionalmente disminuídos los Δ_4 (progesterona, 17-OH-progesterona, androstendiona y testosterona); los esteroides Δ_4 pueden tener valores absolutos aumentados debido a que la actividad enzimática es normal en hígado y otros tejidos periféricos (isoenzima tipo I) por lo que la valoración de los cocientes entre los esteroides Δ_5 y los Δ_4 en condiciones basales o bajo estimulación con ACTH y con hCG son útiles al aumentar las diferencias con respecto a la normalidad.

Se han descrito hasta la actualidad 34 mutaciones distintas en un total de 56 pacientes pertenecientes a 44 familias[72]. Se trata en todos los casos de formas clásicas y graves que pueden cursar con o sin pérdida de sal. Las mutaciones que introducen un codon prematuro de parada de la traducción provocan déficits graves con pérdida de sal, mientras que las mutaciones sin sentido pueden provocar un déficit enzimático menos grave que no provoca pérdida de sal. La posible existencia de formas menos graves, no clásicas, de inicio más tardío y que pudieran tener una virilización normal o sólo grados menores de hipogonadismo en el sexo masculino y presentación como pubarquia prematura e hiperandrogenismo en el sexo femenino han sido descritos pero la única mutación descrita hasta la fecha ha sido la de un heterocigoto compuesto para dos mutaciones en un niño que presentó pubarquia prematura[72].

c) 17α-hidroxilasa y 17,20-desmolasa (P-450-C17). Las dos actividades enzimáticas (*17α-hidroxilación y 17,20-desmolasa*) son realizadas por una sola proteína citocrómica del retículo endoplasmático (P-450c17) codificada por un gen (CYP-17) en el cromosoma 10q24-25 que contiene 8 exones y ocupa 6,6kb[73,74]. Cuando esta actividad está ausente, como en la zona glomerular de la suprarrenal, la esteroidogénesis se orienta a partir de la pregnenolona hacia la vía de los mineralocorticoides, en cambio cuando predomina la actividad *17α-hidroxilasa* se orienta hacia los glucocorticoides y cuando ambas *17α-hidroxilasa y 17,20 desmolasa* están presentes se sintetizan andrógenos; en el testículo, y por ausencia de actividad 21-hidroxilasa, la esteroidogénesis se orienta hacia los andrógenos.

El déficit puede manifestarse de forma heterogénea, de modo que puede predominar el déficit de la actividad *17α-hidroxilasa* sobre el de *la 17,20-desmolasa* o viceversa. El estudio molecular de casos diagnosticados de ambos tipos de déficit ha revelado que en ambos casos existen mutaciones en el gen CYP-17[75,76].

d) 17β-hidroxiesteroide deshidrogenasa, 17-ceto-reductasa (17β-HSD). Es el único déficit enzimático testicular que no afecta la esteroidogénesis suprarrenal. Se han descrito por ahora hasta 5 genes que codifican actividades enzimáticas *17β-HSD*: *HSD17B1* (gen duplicado en el brazo largo del cromosoma 17) expresado en placenta y tejidos periféricos que metaboliza preferentemente la vía de los estrógenos; *HSD17B2* (en el cromosoma 16q24) expresado principalmente en placenta que metaboliza ambas vías de estrógenos y andrógenos pero preferentemente hacia la oxidación; *HSD17B3* (en el cromosoma 9q22) expresado en testículo y no en ovario y que metaboliza preferentemente androstendiona a T, aunque también transforma DHEA en androstendiol y estrona en estradiol; *HSD17B4* que se expresa principalmente en hígado, corazón, próstata y testículo y *HSD17B5*[77,78].

La mayoría de pacientes diagnosticados de *PSHM* por déficit *de 17-ceto-reductasa* presentan una ambigüedad importante de los genitales externos (discreta hipertrofia de clítoris y fusión parcial del rafe medio) por lo que a muchos de ellos se les asigna el sexo femenino al no ser diagnosticados, aunque los testes suelen ser palpables a nivel labioescrotal o inguinal. Algunos de ellos, sin exploraciones complementarias, son diagnosticados de feminización testicular. Al llegar a la pubertad la evolución espontánea es hacia una virilización importante porque, a pesar del déficit enzimático, la producción de T aumenta a costa de un gran aumento de la androstendiona y de la secreción de LH que se traduce por una hiperplasia de las células de Leydig. Además la existencia de varios isoenzimas explica que a partir de la pubertad la conversión periférica de los substratos aumentados pueda conseguir niveles normales o casi de T y una importante virilización.

El estudio molecular de este déficit enzimático permite la descripción de mutaciones en el gen *HSD17B3*[79-83].

Anomalías en el mecanismo de acción de los andrógenos

La acción androgénica ocupa la última etapa en la cadena de pasos necesarios para la diferenciación genital masculina. Su fallo provoca un pseudohermafroditismo masculino (*PSHM*) que puede tener dos etiologías distintas y puede presentar todos los grados posibles de intensidad. La acción androgénica requiere en muchos tejidos dos pasos sucesivos que tienen lugar en las mismas células: primero la transformación de la testosterona (T) en dihidrotestosterona (DHT) a través del enzima *5α-reductasa* y después la

unión de la T o de la DHT con su receptor específico y su interacción con los genes por ella regulados. Existen dos patologías del mecanismo de acción de los andrógenos que provocan la virilización nula o insuficiente del feto con sexos genético y gonadal masculinos: el déficit de *5α-reductasa* y la insensibilidad o resistencia a la acción de los andrógenos cuyas bases moleculares han sido caracterizadas, procediéndose actualmente a la descripción de las mutaciones génicas responsables de las dos patologías. Sin embargo, sobre todo en el recién nacido y durante la prepubertad, el diagnóstico diferencial clínico y bioquímico entre los dos síndromes es difícil y éste debe ser confirmado por el estudio molecular.

Déficit de 5α-reductasa

El fenotipo de los pacientes con déficit de *5α–reductasa* depende de la edad a la que se les estudia. El recién nacido presenta una ambigüedad importante de los genitales externos: clítoris hipertrófico o pene hipoplásico con hipospadias perineo-escrotal, fusión parcial del rafe medio, vagina hipoplásica que aboca en periné, testes en bolsas pseudolabiales o criptorquídicos y palpables en conducto inguinal. Este fenotipo es similar al que pueden presentar las resistencias parciales a los andrógenos, las disgenesias testiculares, gonadales mixtas y los hermafroditismos verdaderos. El desarrollo espontáneo de la pubertad permite una virilización importante de los genitales externos (parece que la síntesis local de DHT es más crucial durante la vida fetal para la diferenciación de los genitales externos), y un desarrollo muscular de tipo masculino; sin embargo otras acciones androgénicas más dependientes de la DHT son deficitarias, como la cantidad y distribución del vello pubiano y facial y el acné; el cambio de voz es variable según los casos. Estos pacientes no desarrollan ginecomastia, a diferencia de los pacientes con resistencia a los andrógenos. Los genitales internos carecen de estructuras Müllerianas, los derivados de los conductos de Wolff son normales (epídidimo, conductos deferentes, aunque las vesículas seminales son pequeñas) pero el desarrollo de la próstata es escaso.

La exploración hormonal de estos pacientes en edades prepuberales debe realizarse bajo estimulación con hCG: la respuesta de la T y de sus precursores es normal o en todo caso en el límite bajo de la normalidad; el diagnóstico bioquímico debería poder demostrar una disminución de los metabolitos 5α-reducidos de la T (en suero la DHT y el 5α-androstendiol y en orina los metabolitos 5α reducidos de andrógenos y glucocorticoides). En la práctica las determinaciones de DHT en suero de estos pacientes, tanto prepuberales bajo hCG como adultos, no ha sido, en muchos casos, definitoria para el diagnóstico porque las concentraciones no están siempre claramente disminuídas (probablemente por el metabolismo hepático importante realizado por la *5α-reductasa* codificada por el gen de tipo I).

Existen tres hechos que dificultan enormemente el diagnóstico diferencial bioquímico entre el déficit de *5α-reductasa* primario y la resistencia a los andrógenos: normalidad aparente en las determinaciones bioquímicas de los receptores androgénicos (que puede ocurrir en la resistencia a los andrógenos), déficit de *5α-reductasa* (que puede ocurrir de forma secundaria en la resistencia androgénica) y concentraciones séricas de DHT que pueden ser normales en el déficit de *5α-reductasa* y bajas en la resistencia a los andrógenos. Es por ello actualmente necesario establecer el diagnóstico diferencial entre el déficit de *5α-reductasa* y la resistencia parcial a los andrógenos mediante el estudio molecular.

En el caso del déficit de *5α-reductasa* primario se han descrito hasta la actualidad hasta 29 mutaciones en 11 homocigotos y una elevada proporción de heterocigotos compuestos en el gen para el isoenzima de tipo II (SRD5A2) (expresado en próstata y genitales externos), localizado en el brazo corto del cromosoma 2 (2p23)[84-88]. Las mutaciones menos frecuentes son las deleciones (deleción total del gen en los pacientes de Nueva Guinea, de 2 ó 3 nucleótidos en pacientes de Malta y Turquía) y predominan las mutaciones puntuales con el cambio de un aminoácido. Estas mutaciones se reparten por los 5 exones del gen, no habiendo zonas preferentes. Se ha descrito un primer paciente homocigoto para la mutación E197D procedente de un alelo mutado paterno, mientras que la madre no era portadora de otra mutación: este paciente parece demostrar que el déficit de *5α-reductasa* puede ser transmitido mediante disomía uniparental, como ocurre en otras enfermedades como los síndromes de Prader-Willi y de Angelman entre otros[89]. El estudio sistemático de pacientes con hipospadias simple, denominado idiopático, ha permitido describir en 7 de 81 (8,6%) la presencia de por lo menos una mutación puntual en uno de los dos alelos del gen *SRD5A2* y en 2 casos en ambos alelos[90]: las mutaciones detectadas han sido A49T, L113V y H231R, siendo la A49T la más frecuente. Estas mutaciones puntuales no han sido descritas en los casos con el síndrome completo de déficit de 5α-reductasa primario lo cual sugiere que una deficiencia parcial de *5α-reductasa* podría provocar algunos casos de hipospadias llamados idiopáticos y que no presentan toda la constelación fenotípica y hormonal del síndrome de déficit de *5α-reductasa*.

Resistencia a los andrógenos

La resistencia a los andrógenos es, probablemente, la causa más frecuente de pseudohermafroditismo mas-

culino (*PSHM*), aunque su diagnóstico etiológico a menudo no llegue a realizarse o se realice de forma incompleta.

La acción de los andrógenos ocupa la última etapa que puede ser patológica entre todas aquellas necesarias para llegar a la diferenciación genital y sexual masculinas normales. La falta de respuesta a los andrógenos (tanto T como DHT) por alguna anomalía en el gen que codifica el receptor para los andrógenos impide la activación de la transcripción de los distintos genes que intervienen en la respuesta a los andrógenos. De la acción de los andrógenos durante la fase crítica fetal de diferenciación de genitales internos y externos, dependen la diferenciación de los conductos de Wolff en epidídimo, deferente y vesículas seminales por acción directa de la T, mientras que la diferenciación de la próstata y de los genitales externos depende de la DHT.

La anomalía génica o mutación del receptor de andrógenos puede provocar una falta total o parcial de respuesta a los andrógenos. Podemos hallar todo el abanico de la patología, desde la resistencia total, con un fenotipo genital externo totalmente femenino, hasta la resistencia más leve, catalogada según algunos autores como una simple ginecomastia y/o infertilidad en un hombre aparentemente normal. El gen del receptor de los andrógenos está localizado en Xq11-q12[91], fue clonado en 1988[92,93], comenzándose seguidamente el análisis de las mutaciones responsables de esta patología.

La falta total de respuesta a los andrógenos conduce a un fenotipo con genitales externos completamente femeninos, genitales internos con vagina normal o hipoplásica, ausencia, en la mayoría de los casos, de derivados de los conductos de Müller y de los de Wolff, aunque pueden existir restos hipoplásicos. Los testes pueden ser intraabdominales o estar en conducto inguinal, existiendo una hernia inguinal que permite, en muchos casos, reconocer la enfermedad al hallar una gónada testicular en el curso de una intervención quirúrgica por hernia inguinal en un lactante. La evolución espontánea del síndrome conduce, durante la pubertad, al desarrollo de glándula mamaria normal, desarrollo escaso o ausente de vello pubiano y axilar, y genitales externos con morfología femenina prepuberal. La falta de respuesta androgénica no permite la regulación normal a nivel hipotálamo-hipofisario de la secreción de LH lo cual conduce a una hipersecreción de LH y secundariamente a una hiperplasia de las células de Leydig y niveles, en general, elevados de T a partir de la pubertad. La hiperestimulación testicular, con niveles aumentados de T y de E_2, y la falta de respuesta a los andrógenos conducen durante la pubertad al desarrollo de glándula mamaria que puede alcanzar un desarrollo femenino normal. Existe una falta total de maduración de la línea germinal.

Los casos parciales pueden presentar todos los grados posibles, siendo los fenotipos en el recién nacido y durante la prepubertad indiferenciables con respecto al de los demás tipos de *PSHM* o incluso de la disgenesia gonadal mixta. Al llegar a la pubertad, y dejados a su evolución espontánea, el grado de virilización y feminización son variables y dependientes del grado de resistencia androgénica. En todo caso es característico el desarrollo de ginecomastia, pero ésta también se desarrolla en otras causas de *PSHM*, en la disgenesia gonadal mixta y en el hermafroditismo verdadero.

Es interesante señalar que, si bien la mayoría de pacientes no presentan restos de los conductos de Müller (prueba de una función normal de las células de Sertoli y del *MIF* durante la vida fetal), algunos (la tercera parte según algunos autores), tanto en el síndrome total como en el parcial, presentan restos Müllerianos consistentes en útero hipoplásico y trompas, en cuyo caso los testes suelen tener una localización intraabdominal alta.

El diagnóstico bioquímico *in vitro* se realiza mediante el estudio de las características de los receptores para la DHT en fibroblastos obtenidos a partir de piel genital (prepucio o capuchón del clítoris y labios)[94]. Las anomalías detectables son: ausencia de unión específica de la DHT o de un andrógeno sintético (metiltrienolona o mibolerona), disminución en el número de receptores, anomalías cualitativas del receptor (disminución de la afinidad de la hormona para el receptor, termolabilidad, disociación acelerada, disminución de la autorregulación positiva del receptor, disminución o ausencia de unión al DNA, etc) y aumento en el número de receptores. Además, en un cierto número de casos, no llega a detectarse ninguna anomalía bioquímica.

El estudio de las anomalías moleculares del gen del receptor de los andrógenos ha aportado numerosos datos sobre el diagnóstico y la regulación del mecanismo de acción de los andrógenos[95-98]. El gen forma parte de la superfamilia de los genes de receptores a esteroides y proteínas nucleares reguladoras de la transcripción. Consta de 90 kilobases de las cuales sólo 3118 aproximadamente constituyen los 8 exones que codifican una proteína de aproximadamente 919 aminoácidos. El exón 1 en la región 5' codifica la parte N-terminal de la proteína que tiene una función reguladora de la transcripción con un número variable de glutaminas (de 9 a 36) y de glicinas (de 10 a 31), los exones 2 y 3 codifican la porción central, región de unión del receptor a los elementos de respuesta de los genes regulados por andrógneos (región de unión al DNA), conlleva dos dedos de zinc y los exones 4 a 8 que codifican la porción C-terminal de la proteína que reconoce y se une al andrógeno (región de unión al esteroide). Aunque la pri-

mera mutación se describió en una familia con la forma completa del síndrome y consistió en la deleción de los exones 4 a 8 correspondientes a la zona de unión al esteroide, las mutaciones menos frecuentes han resultado ser las deleciones y las más frecuentes las puntuales con cambio de una base que puede provocar un codon de paro, un corte y empalme anómalo o la substitución de un aminoácido por otro. La deleción completa del gen ha sido descrita en tres pacientes con la forma completa del síndrome. Las mutaciones puntuales se localizan, por orden de frecuencia, primero en los exones del dominio de unión al esteroide (exones 4-8), después en los exones del dominio de unión al DNA (exones 2 y 3) y finalmente las menos frecuentes están en el exón 1. Las mutaciones en los dominios de unión al esteroide y al DNA pueden dar lugar tanto a formas completas como incompletas, mientras que las mutaciones en el exón 1 dan lugar a formas completas en la mayor parte de los casos referenciados. Actualmente se han detectado más de 600 mutaciones distintas. El número de mutaciones es tan elevado que se estableció una base de datos de las mutaciones en el gen del receptor de andrógenos que es puesta al día regularmente y es objeto de una publicación anual[98] y dirección en Internet: http://www.mcgill.ca/androgendb/[99].

Existen casos en los que no se detecta ninguna anomalía molecular en el gen del receptor de andrógenos, a pesar de haber secuenciado todo el gen, incluso en resistencias totales a los andrógenos, aunque esto ocurre más en los casos parciales, probablemente porque se trata de otra etiología no sospechada. Es posible que existan mutaciones intrónicas no detectadas mediante la secuenciación de exones que puedan afectar la transcripción. Pero también pueden existir anomalías en algún gen de un coactivador que intervenga en la activación de la transcripción génica en coordinación con el receptor (se han descrito mutaciones de este tipo en cáncer de próstata) y se puede hipotetizar que puedan existir mutaciones germinales que están por describir. Esto ha sido propuesto en un caso familiar de resistencia a glucocorticoides, mineralocorticoides y andrógenos y en un caso aislado de resistencia total a los andrógenos[100].

Actualmente es recomendable el diagnóstico molecular de los casos de resistencia total o parcial a los andrógenos. Ello es importante, además, para poder establecer un estudio familiar que permita la detección de mujeres portadoras del X anómalo y en caso necesario es posible el diagnóstico prenatal. El estudio del origen del X portador de la anomalía ha permitido establecer que el número de mutaciones *de novo* es elevado en los casos aislados, pareciendo ser más frecuentes las mutaciones durante la meiosis masculina, siendo la mutación transmitida a la hija que se hace portadora. Se ha demostrado la existencia de mutaciones post-cigóticas ocurridas *de novo*, de manera que se produce un mosaicismo somático; es importante reconocer esta situación de cara al consejo genético y a explicar la variabilidad de expresión fenotípica de la misma mutación.

Bibliografía

1. Audí L, Vicens-Calvet E. Desarrollo y diferenciación sexual normal. En: Argente Oliver J, Carrascosa Lezcano A, Gracia Bouthelier R, Rodríguez Hierro F (Eds). Tratado de Endocrinología Pediátrica (Segunda Edición). Doyma, Barcelona, 2000. pp. 775-96.
2. Raymond CS, Parker ED, Kettlewell JR, Brown LG, Page DC, Kusz K, Jaruzelska J, Reinberg Y, Flejter WL, Bardwell VJ, Hirsch B, Zarkower D. A region of human chromosome 9p required for testis development contains two genes related to known sexual regulators. Hum Mol Genet. 1999;8:989-96.
3. Shan Z, Zabel B, Trautmann U, Hillig U, Ottolenghi C, Wang Y, Haaf T. FISH mapping of the sex-reversal region on human chromosome 9p in two XY females and in primates. Europ J Hum Genet. 2000;8:167-73.
4. Matsuo N, Muroya K, Sato S, Ishii T, Sasaki G, Ogata T: Sex determining gene(s) on distal 9p: clinical and molecular studies in six cases. Horm Res.2000;53(S2): 87.
5. Vanio S, Heikkila M, Kispert A, Chin N, McMahon A. Female development in mammals is regulated by WNT4 signaling. Nature. 1999;397:405-9 .
6. Elejalde BR, Opitz JM, de Elejalde MM, Gilbert EF, Abellera M, Meisner L, Lebel RR, Hartigan JM. Tandem dupl(1p) within the short arm of chromosome 1 in a child with ambiguous genitalia and multiple congenital anomalies. Am J Med Genet. 1984;17:723-30.
7. Wieacker P, Missbach D, Jakubiczka S, Borgmann S, Albrs N: Sex reversal in a child with the karyotype 46,XY,dup(1)(p22.3p32.3). Clin Gene. 1996;49:271-3.
8. Jordan BK, Mohammed M, Ching ST, Delot E, Chen XN, Dewing P, Swain A, Rao PN, Elejalde BR, Vilain E. Up-regulation of WNT-4 signaling and dosage-sensitive sex reversal in humans. Am J Hum Genet. 2001;68:1102-9.
9. Tar A, Solyom J, Barbaux S, Vilain E, Fellous M, McElreavey K. Evidence for a gene located on the X chromosome governing both testis and ovary determination. Horm Res.1994;41:115.
10. Bardoni B, Zanaria E, Guioli S, Floridia G, Worley KC, Tonini G, Ferrante E, Chiumello G, McCabe ERB, Fraccaro M, Zuffardi O, Camerino G. A dosage sensitive locus at chromosome Xp21 is involved in male to female sex reversal. Nat Genet. 1994;7:497-501.
11. Muscatelli F, Storm TM, Walker AP, Zanaria E, Recan D, Meindl A, Bardoni B, Guioli S, Zehetner G, Rabl W, Schwarz HP, Kaplan JC, Camerino G, Meitinger T, Monaco AP. Mutations in the DAX-1 gene give rise to both X-linked hypoplasia congenita and hypogonadotropic hypogonadism. Nature. 1994;372:672-6.
12. Habiby RL, Boepple P, Nachtigall L, Sluss PM, Crowley WF, Jameson JL. Adrenal hypoplasia congenita with hypogonadotropic hypogonadism: evidence that DAX-1 mutations lead to combined hypothalamic pituitary defects in gonadotropin production. J Clin Invest. 1996;98:1055-62.
13. Peter M, Viemann M, Partisch CJ, Sippell WG. Congenital adrenal hypoplasia: clinical spectrum, experience with hormonal diagnosis, and report on new point mutations of the DAX-1 gene. J Clin Endocrinol Metab. 1998;83:2666-74.

14. Migeon CJ, Wisniewski AB. Human sex differentiation: from transcription factors to gender. Horm Res. 2000;53:111-9.
15. Hiort O, Holterhus PM. The molecular basis of male sexual differentiation. Eur J Endocrinol. 2000;142:101-10.
16. Vaiman D, Pailhoux E. Mammalian sex reversal and intersexuality: deciphering the sex-determination cascade. TIG (Trends Genet). 2000;16:488-94.
17. Mackay S. Gonadal development in mammals at the cellular and molecular levels. Int Rev Cytol. 2000;200:47-99.
18. Berta P, Hawkins JR, Sinclair AH, Taylor A, Griffiths BL, Goodfellow PN, Fellous M. Genetic evidence equating SRY and the testis determining factor. Nature. 1990;348:448-50.
19. Jäger RJ, Anvret M, Hall K, Sherer G. A human XY female with a frameshift mutation in the candidate testis-determining gene SRY. Nature. 1990;348:452-454.
20. McElreavy KD, Vialin D, Boucekkine C, Vidaud M, Jaubert F, Richaud F, Fellous M. XY sex reversal associated with a nonsense mutation in SRY. Genomics. 1992;13:838-40.
21. Hawkins JR, Taylor A, Berta P, Levilliers J, Van der Auwera B, Goodfellow PN: Mutational analysis of SRY. nonsense and missence mutations in XY sex reversal. Hum Genet. 1992;88:471-4.
22. Jäger RJ, Harley VR, Pfeiffer RA, Goodfellow PN, Scherer G. A familial mutation in the testis-determining gene SRY shared by both sexes. Hum Genet. 1992;90:350-5.
23. Loridan L, Bilbao JR, Calvo B, Rica I, Urrutia I, Castaño L. Familial XY complete gonadal dysgenesis: nonsense mutation in the SRY open reading frame. Horm Res. 1995;44 (Suppl1): 9.
24. Pivnick EK, Watchel S, Woods D, Simpson JL, Bishop CE: Mutations in the conserved domain of SRY are uncommon in XY gonadal dysgenesis. Hum Genet. 1992;90:308-10.
25. Saifi GM, Tilak P, Veitia R, Thomas IM, Tharapel A, McElreavy K, Fellous M, Chandra HS. A novel mutation 5' to the HMG box of the SRY gene in a case of Swyer syndrome. J Genet. 1999;78:157-61.
26. Hawkins JR, Taylor A, Goodfellow PN, Migeon CJ, Smith KD, Berkovitz GD. Evidence for increased prevalence of SRY mutations in XY females with complete rather than partial gonadal dysgenesis. Am J Hum Genet. 1992;51:979-84.
27. Vilain E, Jaubert F, Fellous M, McElreavey: Pathology of 46, XY pure gonadal dysgenesis. absence of testis differentiation associated with mutations in the testis-determining factor. Differentiation. 1993;52:151-9.
28. Coppes MJ, Huff V, Pelletier J. Denys-Drash syndrome: relating a clinical disorder to genetic alterations in the tumor suppressor gene WT1. J Pediatr. 1993;123:673-8.
29. Martínez-Mora J, Audí L, Torán N, Isnard R, Castellví A, Pérez-Iribarne M, Egozcue J. Ambiguous genitalia, gonadoblastoma, aniridia and mental retardation with deletion of chromosome 11. J Urol. 1989;142:1298-1300.
30. Schmitt K, Zabel B, Tulzer G, Eitelberger F, Pelletier J. Nephropathy with Wilms tumour or gonadal dysgenesis: incomplete Denys-Drash syndrome or separate diseases? Eur J Pediatr. 1995;154:577-81.
31. Mueller RF. The Denys-Drash syndrome. J Med Genet. 1994;31:471-7.
32. Poulat F, Morin D, König A, Brun P, Giltay J, Sultan C, Dumas R, Gessler M, Berta P. Distinct molecular origins for Denys-Drash and Frasier syndromes. Hum Genet. 1993;91:285-6.
33. Barbaux S, Niaudet P, Gubler MC, Grunfeld JP, Jaubert F, Kuttenn F, Fekete CN, Souleyreau-Therville N, Thibauld E, Fellous M, McElreavy K. Donor splice-site mutations in WT1 are responsible for Frasier syndrome. Nat Genet. 1997;17: 467-70.
34. Klamt B, Koziell A, Poulat F, Wieacker P, Scambler P, Berta P, Gessler M. Frasier syndrome is caused by defective alternative splicing of WT1 leading to an altered ratio of WT1 +/- KTS splice isoforms. Hum Mol Genet. 1998;7:709-14.
35. Barbosa AS, Hadjiathanasiou CG, Theodoridis C, Papathanasiou A, Tar A, Merksz M, Gyorvari B, Sultan C, Dumas R, Jaubert F, Niaudet P, Moreira-Filho CA, Cotinot C, Fellous M. The same mutation affecting the slicing of WT1 gene is present on Frasier syndrome patients with or without Wilms' tumor. Hum Mut. 1999;13:146-53.
36. Köhler A, Schumacher V, Royer-Pokora B, Grüters A. Mutational screening of the WT1 gene in boys with severe hypospadias. Horm Res. 1999;51 (suppl 2):77.
37. Wagner T, Wirth J, Meyer J, Zabel B, Held M, Zimmer J, Pasantes J, Bricarelli FD, Keutel J, Hustert E, Wolf U, Toomerup N, Schempp W, Scherer G. Autosomal sex reversal and campomelic dysplasia are caused by mutations in and around the SRY-related gene SOX9. Cell. 1994;79:1111-20.
38. Kamachi Y, Uchikawa M, Kondoh H: Pairing SOX off with partners in the regulation of embryonic development. Trends Genet (TIG). 2000;16:182-7.
39. Marshall OJ, Harley VR. Molecular mechanisms of SOX9 action. Mol Genet Metab. 2000;71:455-62.
40. Kwok C, Goodfellow PN, Hawkins JR. Evidence to exclude SOX9 as a candidate gene for XY sex reversal without skeletal malformation. J Med Genet. 1996;33:800-1.
41. Meyer J, Sudbeck P, Held M, Wagner T, Schmitz ML, Bricarelli FD, Eggermont E, Friedrich U, Haas OA, Kobelt A, Leroy JG, Van Maldergem L, Michel E, Mitulla B, Pfeiffer RA, Schindel A, Schmidt H, Scherer G. Mutational analysis of the SOX9 gene in campomelic dysplasia and autosomal sex reversal: lack of genotype/phenotype correlations. Hum Mol Genet. 1997;6:91-8.
42. Huang B, Wang S, Ning Y, Lamb AN, Bartley J. Autosomal XX sex reversal caused by duplication of SOX9. Am J Med Genet. 1999;87:349-53.
43. Achermann JC, Ito M, Ito M, Hindmarsh PC, Jameson JL. A mutation in the gene encoding steroiodogenic factor-1 causes XY sex reversal and adrenal failure in humans. Nat Genet. 1999;22:125-6.
44. Umehara F, Tate G, Itoh K, Yamaguchi N, Douchi T, Mitsuya T, Osame M. A novel mutation of desert hedgehog in a patient with 46,XY partial gonadal dysgenesis accompanied by minifascicular neuropathy. Am J Hum Genet. 2000;67:1302-5.
45. Kallen B, Castilla EE, Robert E, Lancaster PA, Kringelbach M, Mutchinick O, Martínez-Frías ML, Mastroiacovo P. An international case-control study on hypospadias. The problem with variability and the beauty of diversity. Eur J Epidemiol. 1992;8:256-63.
46. Harris EL, Beaty TH. Segregation analysis of hypospadias: a reanalysis of published pedigree data. Am J Med Genet. 1993;45:420-5.
47. Kennerknecht I, Sorgo W, Oberhoffer R, Teller WM, Mattfeldt T, Negri G, Vogel W. Familial occurence of agonadism and multiple internal malformations in phenotypically normal girls with 46,XY and 46,XX karyotypes. Am J Med Genet. 1993;47: 1166-70.
48. Pauli RM. Lower Mesodermal Defects: a common cause of fetal and early neonatal death. Am J Med Genet. 1994;50:154-72.
49. Simpson JL. Genetics of the female reproductive ducts. Am J Med Genet (Semin Med Genet). 1999;89:224-39.
50. Devrient K, Jaeken J, Matthijs G, Van Esch HV, Debeer P, Gewillig M, Fryns JP. Haploinsufficiency of th HOXA gene

cluster in a patient with Hand-Foot-Genital syndrome, velopharyngeal insufficiency and persistent ductus Botalli. Am J Hum Genet. 1999;65:249-51.

51. Goodman FR, Scambler PJ. Human HOX gene mutations. Clin Genet. 2001;59:1-11.
52. Ion A, Copin H, Barnoux M, Ajzenberg C, Lesourd A, Cuusenot O, Lubetzki J, Telvi L. Abnormal sex differentiation and multiple congenital abnormalities in a subject harbouring an apparently balanced (6;8) translocation. J Brit Med Genet. 2000;37:972-4.
53. Batanian JR, Grange DK, Fleming R, Gadre B, Wetzel J. Two unbalanced translocations involving a common 6p25 region in two XY female patients. Clin Genet. 2001;59:52-7.
54. Chang HJ, Clark RD, Bachman H. The phenotype of 45,X/46,XY mosaicism: an analysis of 92 prenatally diagnosed cases. Am J Genet. 1990;46:156-67.
55. Cohen-Haguenauer O, Picard JY, Mattei MG, Serero S, Nguyen VC, de Tand MF, Guerrier D, Hors-Cayla MC, Josso N, Frézal J. Mapping of the gene for anti-Müllerian hormone to the short arm of human chromosome 19. Cytogenet Cell Genet. 1987;44:2-6.
56. Guerrier D, Tran D, VanderWinden JM, Hiduex S, Van Outryve L, Legeai L, Bouchard M, VanVliet G, DeLaet MH, Picard JY, Kahn A, Josso N. The persistent Müllerian duct syndrome: a molecular approach. J Clin Endocrinol Metab. 1989;68:46-52.
57. Di Clemente N, Wilson C, Faure E, Boussin L, Carmillo P, Tizard R, Picard JY, Vigier B, Josso N, Cate R. Cloning, expression and alternative splicing of the receptor for anti-Müllerian hormone. Molec Endocrinol. 1994;8:1006-20.
58. Park IJ, Burnett LS, Jones HW, Migeon CJ, Blizzard RM. A case of male pseudo-hermaphroditism associated with elevated LH normal FSH and low testosterone possibly due to the secretion of an abnormal LH molecule. Acta Endocr. 1976;83:173-81.
59. Axelrod L, Neer R, Kliman B. Hypogonadism in a male with immunologically active biologically inactive luteinizing hormone: an exception to a venerable rule. J Clin Endocrinol Metab. 1978;48:593-603.
60. Weiss J, Axelrod L, Whitcomb RW, Harris PE, Crowley WF, Jameson JL. Hypogonadism caused by a single amino acid substitution in the ?-subunit of luteinizing hormone. N Engl J Med. 1992;326:179-83.
61. Meyer W, Keenan B, de Lacerda L, Park J, Jones HE, Migeon CJ. Familial male pseudohermaphroditism with normal Leydig cell function at puberty. J Clin Endocrinol Metab, 1978, 46: 593-603
62. Tsai-Morris CH, Geng Y, Buczko E, Dufau ML. A novel human luteinizing hormone receptor gene. J Clin Endocrinol Metab. 1998;83:288-91.
63. Wu SM, Chan WY. Male pseudohermaphroditism due to inactivating luteinizing hormone receptor mutations. Arch Med Res. 1999;30:495-500.
64. Themmen APN, Huhtaniemi IT. Mutations of gonadotropins and gonadotropin receptors: elucidating the physiology and pathophysiology of pituitary-gonadal function. Endocr Rev. 2000;21:551-83.
65. Ginat S, Maslen CL, Connor WE, Porter FD, Steiner RD. Smith-Lemli-Opitz syndrome: a multiple malformation/mental retardation syndrome caused by defective cholesterol synthesis. The Endocrinologist. 2000;10:300-13.
66. Kelley RI, Hennekam RCM. The Smith-Lemli-Opitz syndrome. J Med Genet. 2000;37:321-35.
67. Porter FD. RSH/Smith-Lemli-Opitz syndrome: a multiple congenital anomaly/mental retardation syndrome due to an inborn error of cholesterol biosynthesis. Mol Genet Metab. 2000;71:163-74.
68. Bose HS, Sugawara T, Strauss JF III, Miller WL. The pathophysiology and genetics of congenital lipoid adrenal hyperplasia Consortium. N Engl J Med. 1996;335:1870-8.
69. Bose HS, Sato S, Aisenberg J, Shalev SA, Matsuo N, Miller WL. Mutations in the steroidogenic acute regulatory protein (StAR) in six patients with congenital lipoid adrenal hyperplasia. J Clin Endocrinol Metab. 2000;85:3636-9.
70. Tajima T, Fujieda K, Kouda N, Nakae J, Miller WL. Heterozygous mutation in the cholesterol side chain cleavage enzyme (P450scc) gene in a patient with 46,XY sex reversal and adrenal insufficiency. J Clin Endocr Metab. 2001;86:3820-5.
71. Rhéaume E, Lachance Y, Zhao HF, Breton N, Dumont M, de Launoit Y, Trudel C, Luu-The V, Simard J, Labrie F. Structure and expression of a new complementary DNA encoding the almost exclusive 3#b-hydroxysteroid dehydrogenase/#t5-#t4-isomerase in human adrenals and gonads. Mol Endocrinol. 1991;5:1147-57.
72. McCartin S, Russell AJ, Fisher RA, Wallace AM, Arnhold IJP, Mason JI, Varley J, Mendonça BB, Sutcliffe RG. Phenotypic variability and origins of mutations in the gene encoding 3#b-hydroxysteroid dehydrogenase type II. J Mol Endocrinol. 2000;24:75-82.
73. Picado-Leonard J, Miller WL. Cloning and sequence of the human gene for P450c17 (steroid 17#a-hydroxylase/17,20-lyase): similarity with the gene for P450c21. DNA. 1987;6:439-48.
74. Matteson KJ, Picado-Leonard J, Chung BC, Mohandas TK, Miller WL. Assignment of the gene for adrenal P450c17 (steroid 17#a-hydroxylase/17,20-lyase) to human chromosome 10. J Clin Endocrinol Metab. 1986;63:789-91.
75. Yanase T, Simpson ER, Waterman MR: 17 alpha-hydroxylase/17,20-lyase deficiency: from clinical investigation to molecular definition. Endocr Rev. 1991;12:91-108.
76. Miller WL, Geller DH, Auchus RJ. The molecular basis of isolated 17,20 lyase deficiency. Endocr Res. 1998;24:817-25.
77. Luu-The V, Labrie C, Simard J, Lachance Y, Zhao HF, Couet J, Leblanc G, Labrie F. Structure of two in tandem human 17#b-hydroxysteroid dehydrogenase genes. Mol Endocrinol. 1990;4:268-75.
78. Geissler WM, Davis DL, Wu L, Bradshaw KD, Patel S, Mendonça BB, Elliston KO, Wilson JD, Russell DW, Andersson S. Male pseudohermaphroditism caused by mutations of testicular 17?-hydroxysteroid dehydrogenase 3. Nat Genet. 1994;7:34-9.
79. Andersson S, Geissler WM, Wu L, Davis DL, Grumbach MM, New MI, Schwarz HP, Blethen SL, Mendonça BB, Bloise W, Witchel SF, Cutler Jr GB, Griffin JE, Wilson JD, Russell DW. Molecular genetics and pathophysiology of 17#b-hydroxysteroid dehydrogenase 3 deficiency. J Clin Endocrinol Metab. 1996;81:130-6.
80. Bilbao JR, Loridan L, Audí L, Gonzalo E, Castaño L. A novel missense (R80W) mutation in 17-#b-hydroxysteroid dehydrogenase type 3 gene associated with male pseudohermaphroditism. Eur J Endocrinol. 1998;139:330-3.
81. Boehmer AL, Brinkmann AO, Sandkuijl LA, Halley DJ, Niermeijer MF, Andersson S, de Jong FH, Kayserili H, de Vroede MA, Otten BJ, Rouwe CW, Mendonça BB, Rodrigues C, Bode HH, de Ruiter PE, Delemarre-van de Waal HA, Drop SL. 17?-hydroxysteroid dehydrogenase-3 deficiency: diagnosis, phenotypic variability, population genetics, and world-wide distribution of ancient and the novo mutations. J Clin Endocrinol Metab. 1999;84:4713-21.
82. Twesten W, Holterhus PM, Sippell WG, Morlot M, Schumacher H, Schenk B, Hiort O. Clinical, endocrine, and molecu-

lar genetic findings in patients with 17#b-hydroxysteroid dehydrogenase deficiency. Horm Res. 2000;53:26-31.

83. Rösler A, Silverstein S, Abielovich D. A (R80Q) mutation in 17#b-hydroxysteroid dehydrogenase type 3 gene among Arabs of Israel is associated with pseudohermaphroditism in males and normal asymptomatic females. J Clin Endocrinol Metab. 1996;81:1827-31.
84. Andersson S, Russsell DW. Structural and biochemical properties of cloned and expressed human and rat steroid 5#a-reductases. Proc Natl Acad Sci USA. 1990;87:3640-4.
85. Thigpen AE, Davis DL, Milatovich A, Mendonça BB, Imperato-McGinley J, Griffin JE, Francke U, Wilson JD, Russell DW. Molecular genetics of steroid 5#a-reductase 2 deficiency. J Clin Invest. 1992;90:799-809.
86. Vilchis F, Méndez JP, Canto P, Lieberman E, Chávez B. Identification of missense mutations in the SRD5A2 gene from patients with steroid 5#a-reductase 2 deficiency. Clin Endocrinol. 2000;52:383-8.
87. Fernández-Cancio M, Nistal M, Gracia R, Molina MA, Tovar JA, Esteban C, Carrascosa A, Audí L. Compound heterozygous mutations in the SRD5A2 gene exon 4 in a male pseudohermaphrodite patient of Chinese origin. J Androl. 2004;25:412-6.
88. Fernández-Cancio M, Rodó J, Andaluz P, Martínez de Osaba MªJ, Rodríguez-Hierro F, Esteban C, Carrascosa A, Audí L. Clinical, biochemical and morphologic diagnostic markers in an infant male pseudohermaphrodite patient with compound heterozygous mutations (G115D/R246W) in SRD5A2 gene. Horm Res. 2004;62:259-64.
89. Chávez B, Valdez E, Vilchis F. Uniparental disomy in steroid 5?-reductase 2 deficiency. J Clin Endocrinol Metab. 2000;85:3147-50.
90. Silver RI, Russell DW. 5#a-reductase type 2 mutations are present in some boys with isolated hypospadias. J Urol. 1999;162:1142-5.
91. Migeon BR, Brown TR, Axelman J, Migeon CJ. Studies of the locus for androgen receptor: localization on the human X chromosome and evidence for homology with the tfm locus in the mouse. Proc Natl Acad Sci USA. 1981;78:6339-43.
92. Chang C, Kokontis J, Liao S. Molecular cloning of human and rat complementary DNA encoding androgen receptors. Science. 1988;240:324-6.
93. Lubahn DB, Joseph DR, Sullivan PM, Willard HF, French FS, Wilson EM. Cloning of human androgen receptor complementary DNA and localization to the X chromosome. Science. 1988;240:327-30.
94. Quigley CA, De Bellis A, Marschke KB, El-Awady MK, Wilson EM, French FS. Androgen receptor defects: historical, clinical and molecular perspectives. Endocr Rev. 1995;16:271-321.
95. Pinsky L, Trifiro M, Kaufman M, Beitel LK, Mhatre A, Kazemi-Esfarjani P, Sabbaghian N, Lumbroso S, Alvarado C, Vasiliou M, Gottlieb B. Androgen resistance due to mutation of the androgen receptor. Clin Invest Med. 1992;15:456-72.
96. Gottlieb B, Pinsky L, Beitel LK, Trifiro M. Androgen insensitivity. Am J Med Genet (Semin Med Genet). 1999;89:210-7.
97. McPhaul MJ, Griffin JE. Male pseudohermaphroditism caused by mutations of the androgen receptor. J Clin Endocrinol Metab. 1999;84:3435-41.
98. Gottlieb B, Beitel LK, Wu JH, Trifiro M. The androgen receptor gene mutations database (ARDB): 2004 update. Hum. Mutat. 2004;23:527-33. Note: Erratum: Hum. Mutat. 2004; 24:102.
99. Gottlieb B. Androgen receptor gene mutations database. http://www.androgendb.mcgill.ca/
100. Adachi M, Takayanagi R, Tomura A, Imasaki K, Kato S, Goto K, Yanase T, Ikuyama S, Nawata H. Androgen-insensitivity syndrome as a possible coactivator disease. N Engl J Med. 2000;343:856-62.

Espectro morfológico de las gónadas en los estados intersexuales en la edad pediátrica

M. Nistal Martin de Serrano[a,b], E. García Fernández[a], A. Mariño[a] y P. González Peramato[c]

[a]Departamento de Anatomía Patológica. Hospital Universitario La Paz. Madrid. [b]Departamento de Anatomía, Histología y Neurociencias. Facultad de Medicina. Universidad Autónoma de Madrid. cServicio de Anatomía Patológica. Hospital Universitario de Guadalajara. Departamento de Especialidades Médicas Universidad de Alcalá.

INTRODUCCIÓN

El diagnóstico de los estados intersexuales precisa la mayoría de las veces del estudio histológico de las gónadas. La información que proporciona es diagnóstica en muchos casos y, en los restantes, mantiene su importancia aunque ha de ser valorada junto con los datos clínicos, genéticos, hormonales y de biología molecular[1].

La información que proporciona la biopsia testicular de una gónada de un paciente con situación intersexual está en relación con dos hechos: el tamaño de la muestra y el lugar de la toma. El estudio de piezas quirúrgicas ha demostrado que hay situaciones en las que una misma gónada muestra imágenes histológicas variables de unas zonas a otras. El conocimiento de estas situaciones tiene un interés que va más allá de la pura especulación académica ya que hacen imposible un diagnóstico preciso y como consecuencia un tratamiento apropiado. La tabla 1 recoge los diagnósticos anatomopatológicos más frecuentes.

AUSENCIA DE TESTÍCULOS

Síndromes de regresión testicular (tabla 2)

Se agrupan aquí los siguientes cuadros: agonadismo verdadero, síndrome de los testículos rudimentarios, anorquia bilateral congénita, síndrome de los testículos evanescentes y síndrome de solo células de Leydig. Las manifestaciones clínicas dependen del momento en el que se alteró el desarrollo testicular[2].

En el *agonadismo verdadero* los pacientes crecen como niñas. Muestran generalmente un cariotipo 46,XY. Los genitales internos están representados la mayoría de las veces por derivados tanto wolffianos como müllerianos. La situación puede ser tanto esporádica como familiar. El SRY en la mayoría de los casos está presente. En algunos casos hay una mutación WT1 heterocigota[3].

En el *síndrome de los testículos rudimentarios* los pacientes son fenotípicamente varones con micropene. No hay restos müllerianos y habitualmente se reconocen restos wolffianos. Los testículos son muy pequeños y criptorquídicos (fig 1). Están constituidos por un escaso número de tubos seminíferos. Se ha descrito en diferentes miembros de la misma familia[4].

Anorquia bilateral congénita. Son pacientes con cariotipo 46,XY. Muestran genitales externos masculinos con hipoplasia de escroto y pene y genitales internos

TABLA 1. **Lesiones anatomopatológicas en las gónadas de los estados intersexuales**

Ausencia de testículos
Cintillas fibrosas
Disgenesia testicular
Cintilla testículo
Ovotestes
Testículos macroscópicamente normales
Ovario hipoplásico

TABLA 2. **Síndromes de regresión testicular**

Agonadismo verdadero
Síndrome de los testículos rudimentarios
Anorquia bilateral congénita
Síndrome de los testículos evanescentes
Síndrome de solo células de Leydig

Correspondencia: Manuel Nistal
Departamento de Anatomía, Histología y Neurociencias.
Facultad de Medicina. Universidad Autónoma de Madrid.
C/ Arzobispo Morcillo, 2. 28029 Madrid
Correo electrónico: mnistal.hulp@salud.madrid.org

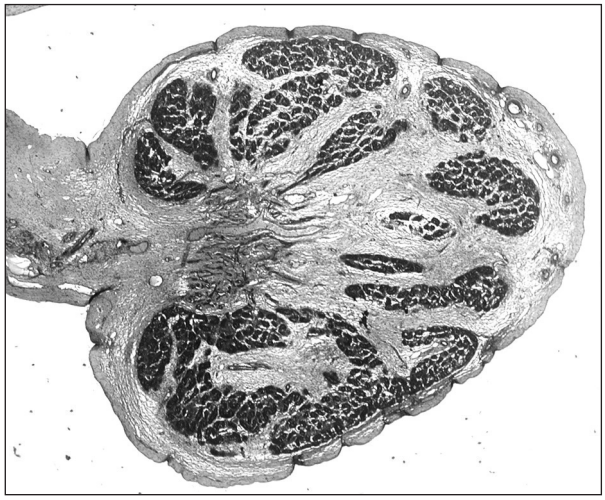


Figura 1. Síndrome de los testículos rudimentarios.

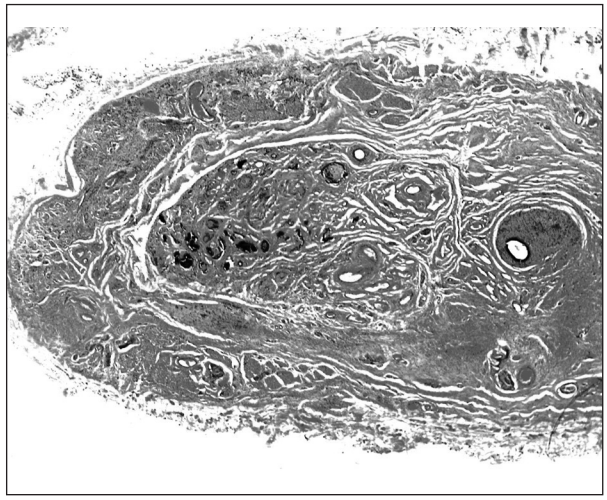


Figura 2. Testículo evanescente.

con derivados Wolffianos lo que hace pensar que los testículos estuvieron presentes al menos hasta la 20 semana de gestación[5]**.** Hay casos de presentación familiar. No se ha observado alteraciones del gen SRY[6,7].

Síndrome de los testículos evanescentes. Es un síndrome producido por la desaparición de ambos testículos en un periodo de tiempo que abarca desde los últimos meses de vida intrauterina hasta el comienzo de la pubertad. Al haberse producido la atrofia testicular después del séptimo mes el deferente acompañado o no del epidídimo y en algunas ocasiones de restos testiculares (unos pocos tubos seminíferos) está alojado la mayoría de las veces en el canal inguinal o se sitúa alto en el escroto. Los hallazgos histológicos mas frecuentes son un tejido conjuntivo denso con calcificaciones distróficas y macrófagos con hemosiderina (probablemente corresponden al desaparecido testículo), un pedículo vascular y restos de deferente y epidídimo (fig. 2). El cuadro la mayoría de las veces es secundario a una torsión escrotal perinatal[8].

Síndrome de solo células de Leydig. Se trata de pacientes con fenotipo masculino, genitales externos bien desarrollados, en los que la exploración quirúrgica fracasa en el intento de localizar restos testiculares. Estos pacientes con agonadismo sin eunucoidismo en los estudios seriados del cordón espermático muestran acumulaciones de células de Leydig. La secreción androgénica de estas células ectópicas es suficiente para lograr una diferenciación fenotípica masculina pero en la mayoría de los casos insuficiente para desarrollar completamente los caracteres sexuales secundarios[9].

Cintillas fibrosas

La presencia de cintillas fibrosas puede corresponder también a pacientes con diferentes fenotipos y cariotipos. La estructura incluso de la cintilla fibrosa no siempre es la misma. La imagen histológica puede variar dentro de estos tres patrones: cintilla fibrosa clásica, cintilla fibrosa con ocasionales folículos ováricos y cintilla fibrosa con formaciones cordonales o tubulares (tabla 3).

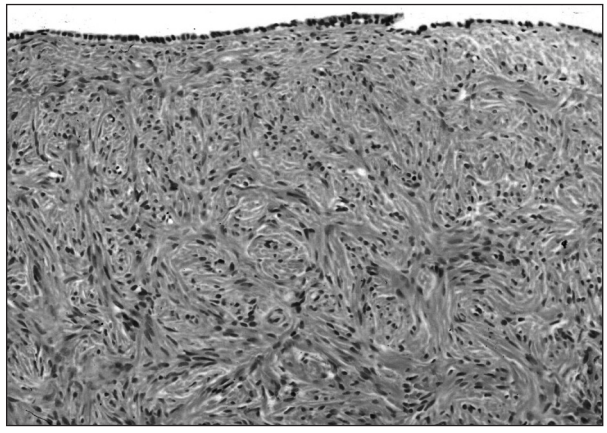


Figura 3. Cintilla fibrosa.

En el primero caso la cintilla es una estructura fina y alargada constituida únicamente por un estroma parecido al del ovario (fig. 3). Como la mayoría de las veces el diagnóstico es conocido el patólogo no recibe una biopsia sino las gónadas enteras generalmente de un paciente con Síndrome de Turner con cariotipo 45,X.

TABLA 3. **Pacientes con cintillas fibrosas**

Síndrome de Turner y el cariotipo es 45,X.
Síndrome de Turner mosaico 45,X/46XX
Forma completa de de disgenesia gonadal pura 46,XY o síndrome de Swyer
Forma incompleta o parcial de disgenesia gonadal pura 46XY.

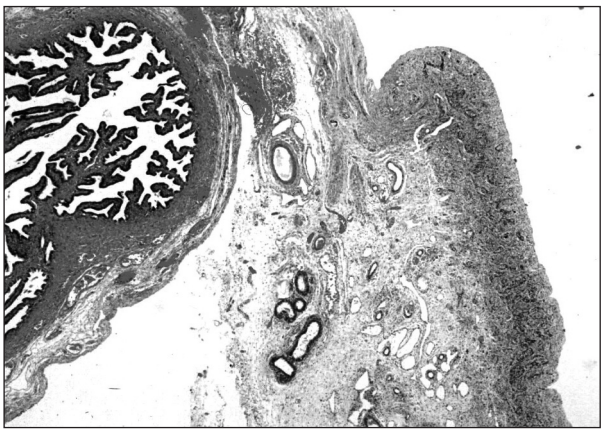


Figura 4. Cintilla fibrosa con cordones sexuales.

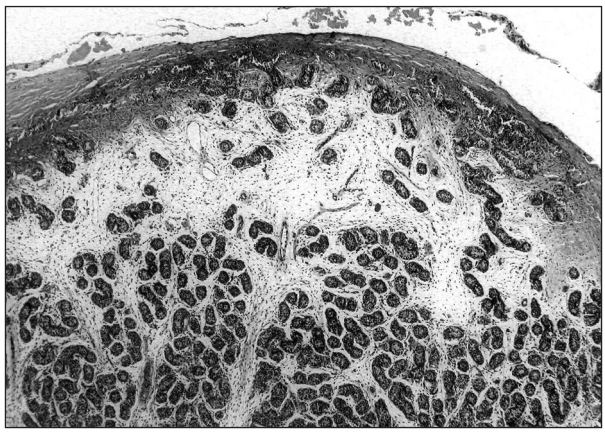


Figura 5. Disgenesia testicular.

En el segundo de los casos, cuando se observan algunos folículos ováricos en el espesor de un estroma parecido al del ovario, también los pacientes pueden ser portadores de Síndrome de Turner pero pueden existir importantes diferencias tanto en el cariotipo como en la clínica. En el cariotipo son frecuentes los mosaicos, el mas común 45,X/46XX y en la clínica los pacientes tienen mayor altura que los 45,X, el 18% alcanzan un buen desarrollo mamario frente al 5% de los individuos 45,X y el 12% menstrúan comparado con el 3% de los pacientes 45,X. Este mismo tipo de cintilla se observa en la forma completa de disgenesia gonadal pura 46,XY o síndrome de Swyer (pacientes con fenotipo femenino, ausencia de estigmas turnerianos y genitales externos femeninos con o sin fusión posterior de labios mayores, clítoris hipertrófico e hipospadias).

Ante el tercer tipo de cintilla, cintilla fibrosa con formaciones cordonales o tubulares que sugieren inicio de diferenciación testicular[10] (fig. 4), hay que considerar dos cuadros clínicos. Si los pacientes muestran este tipo de cintilla en ambas gónadas, la mayoría tiene una forma incompleta o parcial de disgenesia gonadal pura 46XY. Los genitales externos son claramente ambiguos y hay un grado variable de las estructuras wolfianas y müllerianas. La sintomatología clínica puede ser mucho mas variada por la gran frecuencia en estos pacientes de cuadros asociados (displasia campomélica, síndrome de Frasier, síndrome de Denys-Drash, síndrome de Gardner-Silengo-Wachtel, síndrome del *pterigium* múltiple o retraso mental asociado o no a talla baja).La disgenesia gonadal pura 46,XY se considera una forma de regresión testicular embrionaria, producida en las primeras semanas de vida fetal e inducida por mutaciones en el gen SRY[11]. Si los pacientes presentan una cintilla con estas características en un lado y una gónada contralateral con lesiones de disgenesia testicular se dice que son portadores de un cuadro de diferenciación gonadal asimétrica o disgenesia gonadal mixta. Las cintillas de estos pacientes, a las que también se han llamado disgenesia ovárica, pueden ser aún más complejas, muestran en los cordones epiteliales, células germinales que no han alcanzado el estado de maduración de ovocitos. La mayoría de estos pacientes tienen una dotación cromosómica 45,X/46XY[12].

Disgenesia testicular

Hay un grupo numeroso de pacientes que en el estudio histológico muestran una constelación de lesiones que configuran lo que se ha dado en llamar disgenesia testicular. La disgenesia testicular se define por la presencia de los siguientes cambios. Una albugínea de grosor variable de unas zonas a otras, escasamente colagenizada, con haces de células parecidas al estroma ovárico que pueden adoptar un patrón arremolinado. Una ausencia de delimitación del parénquima testicular con la albugínea por la ausencia de una auténtica túnica vasculosa. La presencia de tubos seminíferos ramificados, tubos en anillo, tubos con cuerpos eosinófilos y microlitos separados por un amplio estroma que desde el parénquima testicular atraviesan la albugínea e incluso se abren en la superficie gonadal son hallazgos característicos (fig. 5). Las zonas profundas de los testículos presentan una organización mas conservada[13].

Cuando este cuadro histológico es el único hallazgo en una biopsia testicular el patólogo ha de pensar en estas tres entidades: disgenesia gonadal mixta, pseudohermafrodita masculino por defecto en la regresión de estructuras müllerianas (pseudohermafroditismo masculino disgenético y síndrome del conducto mülleriano persistente) y en un hermafrodita verdadero (ovotestes). Las dificultades para el diagnóstico diferencial surgen de dos hechos: un estudio macroscópico deficiente y una toma biopsica de una zona inapropiada[14].

Cintilla-testículo (*streak testis*)

Son pacientes que presentan gónadas básicamente formadas por una disgenesia testicular a la que se aso-

Figura 6. Cintilla-testículo.

Figura 7. Ovotestes.

cia en un polo una cintilla fibrosa que puede contener algunos ovocitos (fig. 6). Aunque el diagnóstico que en principio parecería mas lógico es el de ovotestes y por lo tanto un cuadro de hermafroditismo verdadero no es menos cierto que un buen número de pacientes con disgenesia gonadal mixta muestran en el espesor de esta cintilla fibrosa algunos folículos ováricos[15]. El diagnóstico diferencial entre estos dos cuadros sigue siendo un motivo de controversia[16]. Datos clínicos que podían ser útiles para el diagnóstico como el aspecto de los genitales externos carecen de valor ya que en ambas situaciones se puede observar una asimetría. En cuanto al valor del cariotipo también es limitado. La determinación de considerar al paciente como portador de una disgenesia gonadal mixta cuando estos folículos ováricos sean de tipo fetal y hermafrodita verdadero cuando presenten algún folículo en desarrollo no parece concluyente. El criterio práctico de considerar un ovotestes y por lo tanto un hermafroditismo verdadero cuando macroscópicamente se puedan identificar parénquima testicular y ovario pensando que estos ovarios van a ser funcionantes a todas luces parece demasiado restrictivo. Se puede también observar este tipo de gónada en algunos pseudohermafroditas masculinos disgenéticos y en el síndrome del conducto mülleriano persistente (tabla 4).

OVOTESTE

Es el tipo de gónada que se encuentra con más frecuencia en los hermafroditas verdaderos (44,4%). Tiene preferencia por el lado derecho, en la mitad de los casos es de localización abdominal, en los restantes inguinal, escrotal o labial. Solo el 5% de los pacientes con ovotestes bilateral tienen descenso completo[17,18]. Macroscópicamente el ovotestes puede ser bilobulado u ovoideo. En el primero de los casos, tejido testicular y ovárico, están unidos por un pedículo, en el segundo el tejido ovárico se dispone en forma de casquete sobre el parénquima testicular[19]. En éstos ovotestes el límite entre tejido ovárico y testicular es nítido en algunos casos, mientras que en otros los ovocitos se sitúan entre los tubos seminíferos vecinos o incluso se localizan en su interior (fig. 7). La proporción de tejido ovárico y testicular es muy variable de unos pacientes a otros[20].

La zona de testículo próxima al componente ovárico del ovotestes tiene cambios importantes tanto en el intersticio como en la albugínea. En el intersticio se reconoce un estroma parecido al del ovario en lugar del tejido conjuntivo laxo característico. La albugínea que lo recubre muestra una mala diferenciación con persistencia de formaciones tubulares en su interior o atravesándola hasta alcanzar la superficie mesotelial. El revestimiento mesotelial en estas zonas puede llegar a ser cilíndrico alto en lugar de plano. Estos hallazgos son parecidos a los que muestran los pacientes con disgenesia testicular, seudohermafroditas masculinos con restos müllerianos, o a la gónada testículo-cintilla de algunos pacientes con disgenesia gonadal mixta, situaciones que el patólogo no puede precisar en algunas biopsias gonadales.

Testículos macroscópicante "normales"

Son numerosas las situaciones en las que las biopsias testiculares de pacientes con ambigüedad sexual muestran tanto macroscópicamente como en una primera aproximación una arquitectura bien configurada (tabla 5). La albugínea está bien colagenizada, los haces de fi-

TABLA 4. **Pacientes con disgenesia testicular-cintilla**

Disgenesia gonadal mixta
Pseudohermafroditas masculinos por defecto en la regresión de estructuras müllerianas
– Pseudohermafroditismo masculino disgenético
– Síndrome del conducto mülleriano persistente
Hermafroditas verdaderos (ovotestes)

TABLA 5. **Pacientes con testículos macroscópicamente "normales"**

Testículos con xantomización de células de Leydig
Testículos con ausencia de células de Leydig
Testículos con hiperplasia de células de Leydig
Testículos con cambios inespecíficos

broblastos y fibras colágenas se disponen paralelos a la superficie y el límite con el parénquima testicular es nítido. Y los tubos seminíferos aparecen bien desarrollados. En la tabla 5 se recogen los cuadros mas frecuentes en los que estos testículos se pueden presentar. Para progresar en el diagnóstico es preciso hacer una valoración cuantitativa e inmunohistoquímica de los tubos seminíferos y del intersticio. El diámetro tubular, el índice de fertilidad tubular y el número de células germinales por tubo están disminuidos en la mayoría de los pacientes, pero la gravedad del daño es diferente. En unos pacientes se afectan además preferentemente las células de Sertoli y en otros las células de Leydig y en cada caso de diferente manera. Para poner de manifiesto las células de Leydig son útiles diferentes técnicas inmunohistoquímicas como la inhibina y la calretinina o la demostración inmunohistoquímica de testosterona.

Testículos con xantomización de células de Leydig

La presencia de células de Leydig con un citoplasma microvacuolado por la acumulación de lípidos es frecuente en un buen número de testículos no descendidos tanto en pacientes sin otra sintomatología como en pacientes con criptorquidia e hipospadias. Las células de Leydig son capaces de acumular colesterol y grasas neutras pero fallan parcialmente en su transformación a hormonas androgénicas lo que se comprueba inmunohistoquímicamente al observar una escasa expresión de testosterona. Dentro de los pseudohermafroditas masculinos se observa esta misma imagen en los pacientes con defectos en la síntesis de andrógenos[21] (fig. 8).

Testículos con ausencia de células de Leydig

Durante la infancia el número de células de Leydig es muy bajo, no observándose una diferenciación progresiva de las mismas a partir de células indiferenciadas de aspecto ultraestructural similar a los miofibroblastos a medida que avanza la infancia. En el intersticio no se observa inmunoreación para testosterona, inhibina o calretinina. La ausencia de células de Leydig o la hipoplasia de las mismas es la consecuencia de un defecto hereditario de los receptores de las células de Leydig para las gonadotropinas. Estas células durante la vida fetal no responden adecuadamente a los niveles de hCG y después a la LH hipofisaria. El fenotipo de los pacientes va desde un pseudohermafrodita masculino con genitales externos femeninos (pacientes con hipoplasia de células de Leydig tipo I) al de pacientes con fenotipo masculino, micropene, hipospadias, retraso puberal e hipogonadismo primario (hipoplasia de células de Leydig tipo II). Los diferentes fenotipos están en relación con la pérdida completa o solo parcial de la función del receptor para la LH[22].

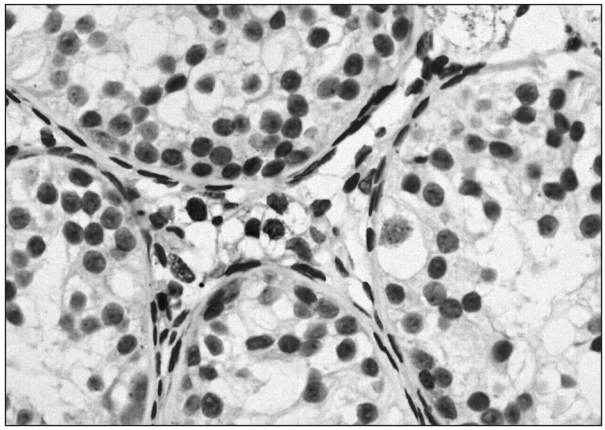


Figura 8. *Células de Leydig vacuoladas.*

Testículos con hiperplasia de células de Leydig

El aumento en el número de células de Leydig durante la infancia se da ante situaciones muy diferentes tanto primarias como secundarias. La testotoxicosis familiar es el ejemplo típico de una hiperplasia primaria. Este cuadro es secundario a una mutación activadora del receptor LH y no conlleva una situación intersexual. La hiperplasia congénita de células de Leydig que se observa en recién nacidos que tienen en común una placenta edematosa (diabetes, isoinmunización Rh, fetos triploides) es secundaria a las altas tasas de hCG que por esta circunstancia pasan a la sangre fetal y tampoco se asocia a situación intersexual[23].

Hay al menos otras dos formas de hiperplasia que van asociadas a situaciones intersexuales (fig. 9). La hiperplasia de células de Leydig secundaria a un excesivo estímulo de LH en los pacientes con insensibilidad periférica a los andrógenos[24] y la hiperplasia de células de Leydig producida por el mismo mecanismo en los pacientes con defecto en 5 alfa reductasa. La biopsia testicular no permite en todos los casos hacer un diagnóstico diferencial, pero sí en algunos. En los pacientes con insensibilidad a andrógenos es frecuente observar en el intersticio haces de células fusiformes de características parecidas al estroma ovárico que no están presentes en los pacientes con defectos en la enzima 5 alfa re-

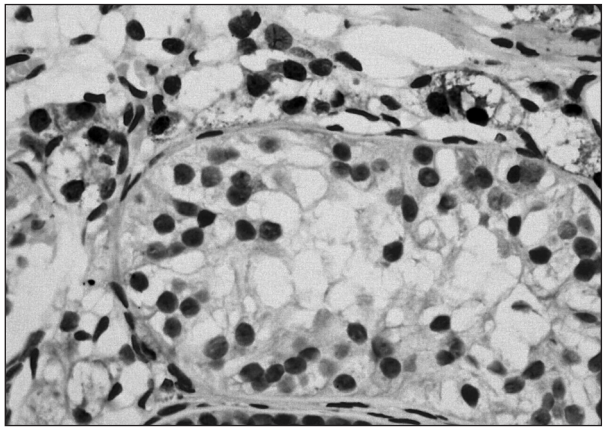


***Figura 8**. Hiperplasia de células de Leydig.*

ductasa[25], por otro lado la ausencia de estructuras andrógeno dependientes como epidídimo y deferente apoya también el diagnóstico de insensibilidad andrógenos.

Los pacientes con insensibilidad a andrógenos constituyen un síndrome de varones 46,XY cuyo fenotipo varía desde femenino (síndrome de feminización testicular) a masculino siendo en este caso el único motivo de consulta en la edad adulta la infertilidad. Las diferentes formas clínicas son secundarias a mutaciones en el gen AR localizado en el brazo largo del cromosoma X (Xq11-q12).

Los pacientes con defecto en 5 alfa reductasa tienen un cariotipo 46,XY y crecen generalmente como niñas al faltar la transformación de la testosterona en dihidrotestosterona encargada de masculinizar los genitales externos, pero hay casos con fenotipo masculino o pacientes con solo hipospadias. La mayoría de los casos se deben a un defecto en el gen SRD5A2 localizado en la región p23 del cromosoma 2 que codifica la isoenzima 2. La enfermedad es autonómica recesiva[26].

Ovario

La presencia en una biopsia de tejido ovárico se puede observar en tres situaciones: disgenesia gonadal pura 46,XX, hermafrodita verdadero y pseudohermafroditas femeninos. En la disgenesia gonadal pura 46,XX las gónadas se describen unas veces como cintillas y otras como ovarios hipoplásicos con unos pocos ovocitos[27]. Los pacientes se diagnostican en la edad adulta al consultar por amenorrea primaria o infertilidad. Hay casos esporádicos y familiares. Es frecuente el antecedente de consanguinidad. La herencia es autonómica recesiva. En algunos pacientes se han observado mutaciones en el gen receptor para la FSH, lo que parece lógico ya que para el desarrollo de los folículos ováricos es necesaria esta hormona. Los ovarios observados en los hermafroditas verdaderos son unas veces hipoplásicos y otras normales y funcionantes. El estudio de una cuña ovárica en un pseudohermafrodita femenino para el diagnóstico es excepcional.

Bibliografía

1. Bidarkar SS, Hutson JM. Evaluation and management of the abnormal gonad. Semin Pediatr Surg. 2005;14:118-23.
2. Zenteno JC, Jimenez AL, Canto P, Valdez H, Mendez JP, Kofman-Alfaro S. Clinical expression and SRY gene analysis in XY subjects lacking gonadal tissue. Am J Med Genet. 2001;99(3):244-7.
3. Maciel-Guerra AT, Farah SB, Garmes HM, Pinto Junior W, Bustorff da Silva JM, Baptista MT et al. True agonadism: report of a case analyzed with Y-specific DNA probes. Am J Med Genet. 1991;41:444-445.
4. Acquafredda A, VassaL J, Job JC. Rudimentary testes syndrome revisited. Pediatrics. 1987;2:209-14.
5. Gracia R, Nistal M, Jara P, Lledó G, Jover P.:Dos casos de Síndrome de Hanhart. Uno de ellos con anorquía. An Esp Pediat. 1973;6:333-9.
6. Parigi GB, Bardoni B, Avoltini V, Caputo MA, Bragheri R Is bilateral congenital anorchia genetically determined? Eur J Pediatr Surg. 1999;9:312-5.
7. Vinci G, Anjot MN, Trivin C, Lottmann H, Brauner R, McElreavey K. An analysis of the genetic factors involved in testicular descent in a cohort of 14 male patients with anorchia. J Clin Endocrinol Metab. 2004;89:6282-5.
8. Belman AB, Rushton HG. Is the vanished testis always a scrotal event?. BJU Int. 2001;87:480-3.
9. Amelar RD. Anorchism without eunuchoidism. J Urol. 1956;76:174.
10. Marrakchi A, Belhaj L, Boussouf H, Chraibi A, Kadiri A.Pure gonadal dysgenesis XX and XY: observations in fifteen patients. Ann Endocrinol (Paris). 2005;66:553-6.
11. Kellermayer R, Halvax L, Czako M, Shahid M, Dhillon VS, Husain SA et al. A novel frame shift mutation in the HMG box of the SRY gene in a patient with complete 46,XY pure gonadal dysgenesis. Diagn Mol Pathol. 2005;14:159-63.
12. Mizuno K, Kojima Y, Tozawa K, Sasaki S, Hayashi Y, Kohri K. Molecular evaluation of the SRY gene for gonads of patients with mixed gonadal dysgenesis. Int J Urol. 2005;12:673-6.
13. Slowikowska-Hilczer J, Szarras-Czapnik M, Kula K. Testicular pathology in 46,XY dysgenetic male pseudohermaphroditism: an approach to pathogenesis of testis cancer. J Androl. 2001;22:781-92.
14. Josso N, Belville C, di Clemente N, Picard JY. AMH and AMH receptor defects in persistent Mullerian duct syndrome. Hum Reprod Update. 2005;11:351-6.
15. Chemes H, Muzulin PM, Venara MC, Mulhmann Mdel C, Martinez M, Gamboni M. Early manifestations of testicular dysgenesis in children: pathological phenotypes, karyotype correlations and precursor stages of tumour development. APMIS. 2003;111:12-23.
16. Robboy S, Malcolm A, Russell, P. Embryology and disorders of sexual development. En: Pathology of the female reproductive tract. Churchill Livingstone, 2001; p.
17. Kropp BP, Keating MA, Moshang T, Duckett JW.http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=pubmed&cmd=Display&dopt=pubmed_pubmed&from_uid=7495134 True hermaphroditism and normal male genitalia: an unusual presentation. Urology. 1995;46:736-9.

18. McDaniel EC, Nadel M, Woolverton WC. True hermaphrodite with bilaterally descended ovotestes. J Urol. 1968;100:77-81.

19. Nistal M, Paniagua R. Non-neoplastic diseases of the testis. En: Urologic Surgical Pathology. Bostwick D.G y Eble, J.N. eds. Mosby-Year Book Inc. St. Louis, 1997; p. 457-565.

20. Nistal M, Paniagua R. Testicular and Epididymal Pathology. Ed.Thiemes-Verlag. New York, 1984.

21. Millan M, Audi, l, Martinez-Mora J, Martinez de Osaba MJ, Viguera J, Esmatjes E, Peig, M, Vilardell E.: 17-ketosteroid reductase deficiency in an adult patient without gynecomastia but with female psychosexual orientation. Acta Endocrinol (Copenh). 1983;102:633-40.

22. Pals-Rylaarsdam R, Liu G, Brickman W, Duranteau L, Monroe J, El-Awady MK, Gad YZ, Shenker A. A novel double mutation in the luteinizing hormone receptor in a kindred with familial Leydig cell hypoplasia and male pseudohermaphroditism. Endocr Res. 2005;31:307-23.

23. Nistal M, Gonzalez-Peramato P, Paniagua R. Congenital Leydig cell hyperplasia. Histopathology. 1988;12:307-17.

24. Regadera J, Martinez-Garcia F, Paniagua R, Nistal M. Androgen insensitivity syndrome: an immunohistochemical, ultrastructural, and morphometric study. Arch Pathol Lab Med. 1999;123:225-34.

25. Nistal M, Paniagua R. Testicular biopsy. Contemporary interpretation. Urol Clin North Am. 1999;26:555-93.

26. Fernandez-Cancio M, Nistal M, Gracia R, Molina MA, Tovar JA, Esteban C, Carrascosa A, Audi L. Compound heterozygous mutations in the SRD5A2 gene exon 4 in a male pseudohermaphrodite patient of Chinese origin. J Androl. 2004; 25:412-6.

27. Tullu MS, Arora P, Parmar RC, Muranjan MN, Bharucha BA. Ovarian dysgenesis with balanced autosomal translocation. J Postgrad Med. 2001;47:113-5.

Valoración clínica inicial y asignación de sexo

A. Ferrández Longás, J.I. Labarta Aizpún, Y. González Irazábal y J. Gracia Romero

Servicio de Pediatría. Hospital Universitario Miguel Servet. Zaragoza.

INTRODUCCIÓN

A pesar de los grandes avances en el conocimiento de distintos estados de intersexos, persisten las dificultades para asignar uno u otro sexo a recién nacidos con genitales intersexuales o no concordantes con el resto de la exploración.

Por motivos obvios, la asignación de sexo en los casos en que sea posible, no debiera posponerse en exceso tomando una decisión aunque su fisiopatología no esté totalmente aclarada. Pero aun conociendo ésta, defecto molecular incluido, la expresividad clínica no es predecible por lo que tomar una decisión drástica basándonos en la clínica de casos con el mismo defecto molecular, es un error, ya que no siempre responde a la realidad, pues un defecto génico idéntico (genoma), puede manifestarse de modo diferente (fenoma).

La asignación del sexo se guía por varios motivos principales: las condiciones anatómicas de los genitales externos las características de los internos y la funcionalidad futura, tanto para la imagen corporal como para las relaciones sexuales. La posible preservación de la fertilidad debe también ser tenida en cuenta en la medida de lo posible. Hay que valorar que en la asignación del sexo intervienen el estamento médico pluridisciplinar y la familia, en primera línea, decisión que se toma en nombre del recién nacido.

Algunas decisiones de asignar el sexo genital externo contradicen al sexo genético, al gonadal o al sexo genital interno. ¿Qué decisión tomaría ese recién nacido si pudiéramos trasladar la situación a una edad en que ya pudiera opinar? Esta situación no es posible preveer pero conocer cuál es la opinión personal de nuestros casos u otros similares a partir de los 20 años es de enorme valor para comprobar si la decisión fue acertada o no.

Lo que sucede es que la familia apremia para saber a qué atenerse y el niño toma conciencia de sus genitales externos ya pronto, según sabemos a partir de los dos años de edad. Si este impacto de la tardanza en actuar, tal como hemos creído hasta ahora, es o no real está hoy en discusión (ver más adelante).

Sin embargo, tomar una decisión irreversible como puede ser una reconstitución genital masiva, una ablación de gónadas y/o genitales internos, debe ser pensada, discutida entre nosotros y formulada a los padres, tomándonos el tiempo que sea preciso.

En el transcurso de 3-4 semanas o antes podemos tener información suficiente para tomar una primera decisión, con calma, tratando de infundir confianza y tranquilidad a los padres, que apremian ya desde los primeros días empezando por la asignación de sexo para el Registro Civil. Ni siquiera esta prisa "legal" nos debe empujar a tomar una decisión imprudentemente rápida, a no ser que estemos muy seguros de ella.

Si las dificultades de asignación de sexo son grandes, lo aconsejable es pasar el trámite del Registro Civil con nombres apropiados a ambos sexos, que no rectificar posteriormente, cambiando el primer nombre asignado.

Por si el tema no fuera ya de por sí complejo, factores no inherentes al problema, como la raza, religión o cultura añaden dificultades supletorias que no invalidan lo anteriormente dicho.

TERMINOLOGÍA

El clásico, sencillo y didáctico agrupamiento de los estados intersexuales en Pseudohermafroditismo Mas-

Correspondencia: Dr. A. Ferrández Longás
Servicio de Pediatría. Hospital universitario
Miguel Servet. P.º Isabel la Católica, 1. 50009 Zaragoza.
Correo electrónico: aferrandezl@salud.aragon.es

culino (individuos XY con testes e intersexo), Pseudohermafroditismo Femenino (individuos XX con ovarios e intersexo), Disgenesias Gonadales incluyendo Hermafroditismo Verdadero (individuos XX o con mosaicismos con ambos cromosomas sexuales en distintas proporciones, existencias de ambas gónadas e intersexo) y la Disgenesia Gonadal Mixta Asimétrica (individuos X/XY o raras veces XY con teste disgenético en un lado o gonada atrésica o inexistente en el otro e intersexo) y los Cuadros Sindrómicos que presentan intersexo, esta siendo objeto actual de controversia, recomendando algunos autores el abandono de todo término que se relaciona con la palabra hermafrodita[1].

Este cambio a una nueva taxonomía ha sido contestada por otros autores por demasiado simplista y poco concreta, proponiendo éstos un esquema dual clasificatorio: por un lado la clasificación etiológica del intersexo y por otro la actuación para el manejo de estos pacientes una vez hecho el diagnóstico[2].

Los argumentos que dan los autores para el cambio taxonómico[1], no se apoyan en datos de una mejor comprensión de la fisiopatología de los estados intersexuales o de cambios para mejorar las condiciones terapéuticas, sino en la posible confusión al usar los términos varón o mujer o la palabra hermafroditismo o derivados.

No obstante el término Hermafroditismo y sus derivados sólo recuerdan que a lo largo de la historia se han dado casos de intersexualidad, como bien recoge la mitología griega que en forma de estatua representa a Hermafrodita fruto de la unión de Hermes y Afrodita. No se trata pues de un término que induzca a error cuando hablamos de Hermafroditismo Verdadero, Pseudohermafroditismo Masculino o Pseudohermafroditismo Femenino que junto a las Disgenesias Gonadales y ciertos Cuadros Sindrómicos agrupan los estados intersexuales[3,4]. Hughes en una reciente publicación es más ecléctico agrupando las causas de genitales ambiguos en cuatro situaciones: *1)* mujer masculinizada; *2)* varón incompletamente masculinizado; *3)* hermafroditismo verdadero, y *4)* cuadros Sindrómicos como el de Denys-Drash, Frasier, Smith-Lemli-Opitz entre otros[5].

VALORACIÓN CLÍNICA INICIAL

La exploración física de los genitales ambiguos de un recién nacido se ve facilitada en ocasiones por datos de la anamnesis. En el caso de una *recién nacida masculinizada*, sin gónada palpable, la *hiperplasia suprarrenal congénita* (HSC) es la causa mas frecuente. La existencia de algún caso previo familiar pone sobre aviso.

Pero además el despistaje precoz de la HSC por déficit de 21 hidroxilasa, la forma que en nuestra experiencia supone el 96% de los casos, midiendo los valores plasmáticos de 17-OH Progesterona, ha supuesto un indudable avance diagnóstico. En estos casos la niña presenta unos genitales ambiguos que pueden ir desde una discreta clitoromegalia (estadío I de Prader hasta un grado V con un órgano peniforme y un escroto vacío[6]. La hiperpigmentación genital es ya entonces muy evidente y tanto de la zona genital más o menos masculinizada, como de la región inguinal no se palpan gónadas.

Desde marzo del 2003 hasta febrero del 2006 se ha practicado la prueba de screening neonatal de déficit de 21-hidroxilasa a 26711 recién nacidos y se han diagnosticado 2 casos de déficit clásico de 21-hidroxilasa (lo que supone una incidencia de 1:13355) y una caso de déficit clásico de 3-Beta-deshidrogenasa (lo que supone una incidencia de 1:26711). El porcentaje de falsos positivos ha sido del 6,8%. El número de falsos positivos aumenta de manera significativa en recién nacidos prematuros (43,8% en RN < 34 semanas, 16,5%, en RN 34-36 semanas, 9,3% en RN 36-38 semanas) y en RN de bajo peso (< 1.000 gr. 82%; 1000-2000 gr.: 49,5%; 2000-2500 gr.: 7,4%).

También el déficit de 11 beta hidroxilasa puede cursar con parecidos signos de ambigüedad sexual mientras que el déficit de 3 beta deshidrogenasa sólo cursa con ciertos grados de hipertrofia clitoridea al ser el metabolito en exceso, la Dehidroepiandrosterona, un andrógeno mucho más suave que la Testosterona.

La *virilización transplacentaria* por tumores virilizantes maternos es realmente infrecuente y aún más hoy día, pudiendo cursar con grados de virilización muy fuerte, siempre con ausencia de gónadas palpables.

Si estamos ante un caso que padece un *síndrome polimalformativo*, su ambigüedad sexual será un síntoma más de su cuadro general. La virilización en una recién nacida que padece un *déficit de aromatasa* y por tanto un exceso de testosterona, es excepcional.

Así pues, ante un recién nacido en el que no se palpan gónadas ni en la bolsa escrotal, ni en los labios mayores, ni en la región genital, y que presenta una ambigüedad sexual estaremos con gran probabilidad ante un caso de Hiperplasia Suprarrenal Congénita o Pseudohermafroditismo Femenino (*niña con ovarios, sin testículos, virilizada*), que precisará de confirmación diagnóstica, bioquímica especialmente, para demostrar si existe o no una pérdida salina, además de la ambigüedad sexual y un estudio molecular que precise el defecto genético.

Según nuestra experiencia de 30 años sobre 26 casos de la forma clásica de Hiperplasia Suprarrenal Congénita el 81% cursaron con pérdida salina y el 19% únicamente con virilización simple[4].

Otra situación clínica relativamente frecuente de intersexo se da en un recién nacido cuyos genitales externos son ambiguos o femeninos y que presenta dos bultos o bien en la región inguinal que es lo más frecuente, o bien en la bífida bolsa escrotal, que la mayor

parte de las veces son testículos y por tanto se trata de un *varón incompletamente masculinizado*, o pseudohermafroditismo masculino. Tanto una patología en la determinación gónadal, como un déficit en la síntesis de andrógenos o en la conversión de testosterona en dihidrotestosterona, o un déficit de receptores o de resistencia a los andrógenos o formando parte de un cuadro malformativo pueden ser los responsables de esta situación.

En los casos de resistencia a los andrógenos no es raro encontrar antecedentes familiares. Destaca a veces, la existencia de mujeres adultas, de la línea materna, que se casaron y no pudieron tener hijos, siendo en estos casos una intervención quirúrgica la que suele poner de manifiesto el síndrome.

Si existe un órgano peniforme, suele ser pequeño (4 cm. de longitud en un paciente adulto nuestro con resistencia parcial a los andrógenos), con un hipospadias severo, sin cierre de la cara ventral. En nuestro estudio longitudinal la longitud del pene a los 4 meses de vida es de 2,17 ± 0,47 y a los 18 años, en reposo, de 11,86 ± 1,48[7].

En una pequeña proporción de casos, uno de los bultomas es testículo y el otro ovoteste o ambos son ovotestes o en un lado hay testículo y en el otro nada, encontrándose en este lado un ovario intraabdominal.

En estos infrecuentes casos de existencia de ambas gónadas y genitales intersexuales hablamos de *hermafrotismo verdadero*, que en realidad no se corresponde con la estatua de Hermafrodita cuyos genitales externos son claramente masculinos y no intersexuales, si bien con un fuerte desarrollo mamario que podría corresponder a un estadío IV de Tanner.

Ante unos genitales intersexuales y sólo una gónada palpable en un lado bien escrotal o inguinal, hay que pensar en una *Disgenesia Gonadal Mixta Asimétrica*, descrita por primera vez por Bergadá y cols. en 1962[8]. El cariotipo será habitualmente X0 / XY en mosaicismo o bien XY o XX /XY entre los más frecuentes. Los genitales externos intersexuales es lo que primero llama la atención del neonatólogo y su intensidad va desde una ligera hipertrofia de clítoris hasta una fuerte masculinización con hipospadias. A veces el testículo se halla en posición abdominal y varía desde una gónada rudimentaria hasta un testículo prácticamente normal y en el otro lado una gónada o cintilla similar a la que se observa en el Síndrome de Turner o ningún resto de gónada. En este lado se suele encontrar una trompa y en el lado del teste un conducto deferente o una trompa o ambos[3,4].

La *sospecha diagnóstica* en todo este tipo de situaciones y tras una valoración inicial basada en la amnanesis familiar y personal y la exploración clínica detallada se completa con estudios hormonales, visualización de los genitales internos, estudios genéticos y moleculares.

Esta primera fase diagnóstica no debe ser hecha con excesiva rapidez prefiriendo asegurar el diagnóstico, preveer en lo posible el futuro y programando la asignación del sexo, discutiendo el proceder entre todos los profesionales implicados y especialmente con los padres y otros familiares si fuera el caso.

ASIGNACIÓN DEL SEXO

Las influencias intrauterinas así como el ambiente psicosocial en el que el paciente se va a desenvolver son de gran importancia, añadida al impacto del proceso básico, para modelar su comportamiento sexual, de modo que basar una asignación simplista del sexo en una fórmula cromosómica concreta o un defecto encimático demostrado, o un cariotipo, o la histología gónadal o en la apariencia genital es un error y debe evitarse[2].

El grupo multidisciplinario implicado tiene que ser el soporte básico de paciente y familia y esta claro que hoy día la ayuda psicológica es fundamental desde el primer momento.

De entrada y en un clima de confianza hay que avisar a los padres que el sexo a asignar puede no responder a las expectativas futuras y en cierto modo ser incorrecto.

De hecho los tiempos tanto para correcciones quirúrgicas como para los tratamientos hormonales, si bien pueden ser predichos, no siempre pueden ser llevados a cabo tal como se había programado. Cada caso exigirá unas medidas adaptadas a su condición particular y no solo a su diagnóstico.

Tras informar adecuadamente a los padres y a otros familiares, si procede, éstos deben implicarse activamente en la asignación del sexo. El grupo de especialistas involucrados, coordinados por el Endrocrinologo Infantil debe discutir el caso que implica al Neonatólogo, al Genetista, al Urólogo Infantil, al Psicológo, al Psiquiatra, sin olvidar al Pediatra de Atención Primaria que junto con la ATS van a ser el nexo de unión entre los especialistas y el niño y sus familiares en la vida ordinaria. Probablemente la Asistenta Social deberá intervenir en alguna ocasión.

Con los años y dependiendo de cada caso, y siempre contando con la opinión y conformidad de los padres, los Educadores podrán ser puestos en antecedentes.

El contacto con otros familiares similares ha sido considerado por los afectados como de gran valor y una de las medidas terapéuticas más positivas. La estrategia basada en la asignación del sexo esta cambiando en la actualidad (9, 10).

Las experiencias vividas a lo largo de los años pasados, aconsejan no intervenir quirúrgicamente tan pronto como se hacía hasta ahora[10]. En primer lugar la asignación del sexo es un acto imperfecto y un cierto aunque reducido número de pacientes expresan su

contrariedad con el sexo que se les asignó; en algunos casos es preferible esperan a que el propio paciente exprese su opinión ayudado por Psicólogos o Psiquiatras. Un considerable número de estos pacientes han expresado de adultos relaciones sexuales pobres, disfuncionales o dolorosas por lo que sería preferible permitir en este tipo de pacientes que corran ellos mismo el riesgo de elegir otra opción. Una buena proporción que se desarrollan con genitales ambiguos sin corregir, parece que no tienen un riesgo mayor que la población general de presentar problemas psicosociales; en contra de lo que habíamos aceptado hasta ahora; como consecuencia de ésto se pone en duda la evidencia de la necesidad de intervenciones precoces (10).

La asignación del sexo ha cambiado pues de estrategia. Debe hacerse por consenso entre todos los especialistas implicados y la familia, no debe realizarse con prisas y hay que tratar de evitar actuaciones drásticas irreversibles que bien pueden ser tomadas a lo largo de los años.

Correcciones genitales basadas en impresiones de que parecen las más apropiadas por las condiciones anatómicas, o, porque son fáciles de llevar a cabo, no siempre responden al máximo bienestar futuro posible del niño con genitales ambiguos, por lo que se esta comprobando en algunos pacientes ya adultos y operados en los primeros años de la vida y deben ser cuidadosamente evaluadas si no abandonadas como primeras medidas. Especialmente si no hay consenso entre todos los implicados es preferible esperar e intentar llegar a él a lo largo de los años.

BIBLIOGRAFÍA

1. Dreger AD, Chase Ch, Sousa A, Gruppuso Ph. A, and Frader J.: Changing the Nomenclature / Taxonomy for Intersex: A Scientific and Clinical Rationale. J. Pediatr Endocrinol Metab. 2005;18:729-33.
2. Houk Ch. P, Lee PA, Rapaport R.: Intersex Classification Scheme: A Response to the Call for a Change. J Pediatr Endocrinol Metab. 2005;18:735-8.
3. Prader A. Störungen der Geschlechtsdifferenzierung (Intersexualität). En: A. Labhart, Ed Klinik der inneren Sekretion, Springer-Verlag, 1978, Kap XII, 654-88.
4. Ferrández A y Ferrández J. Diagnóstico y diagnóstico diferencial de los Estados Intersexuales. En: Estados Intersexuales e Hipogonadismo. Soc. Esp. End. Ped. Ed. 7º Curso Formación de Postgrado. 2002, 93-128.
5. Hughes IA: Ambiguos genitalia. En Brooks's Clinical Pediatrc Endocrinology: Ch. Brook P., Clayton, R. Brown. Eds. Blackwell Publishing Ltd. 2005, 171-182.
6. Prader A. Der Genitalbefund beim Pseudohermaproditismus femininus des kongenitalen adrenogenitalen Syndroms. Morphologie, Häufigkeit, Entwicklung und Verebung der verschiedenen Genitalformen. Helv. Paediat. Acta. 1954;9:231.
7. A. Ferrández Longás y cols. Estudio Longitudinal de Niños Españoles Normales desde el Nacimiento hasta la Edad Adulta. Datos Antropométricos, Puberales, Radiológicos e Intelectuales. Ed. Fundación Andrea Prader, ISBN 609-3217-6, 2005, 1-259.
8. Bergadá C, Cleveland WW. Jones HW, Wilkins L. Gonadal histology in patients with male pseudohermaphroditism and atypical gonadal disgenesis: Relation to theories of sex differentiation. Acta Endocrinol. 1962;40:493-520.
9. Creighton SM, Liao LM. Changing attitudes to sex assigment in intersex. BJU Int. 2004;93:659-64.
10. Consortium on the Management of Disorders of Sex Development. Clinical Guidelines for the Management of Disorders of Sex Development in Childhood. 2005 Intersex Soc. of Nort America.

Actitud quirúrgica y calendario

L. Martínez, L. Burgos, R. Policar y J.A. Tovar

Departamento de Cirugía Pediátrica. Hospital Infantil Universitario La Paz. Madrid.

LA GENITOPLASTIA FEMINIZANTE

La genitoplastia feminizante persigue reestablecer una anatomía vulvar lo más normal posible respetanto las estructuras sensitivas. Para ello recurre a la clitoriplastia, la plastia labial y la vaginoplastia.

Clitoriplastia

Se han descrito varios de tipos de tratamiento quirúrgico para la hipertrofia clitorídea. Lattimer en 1961 describió la "recesión" o enterramiento del clítoris como opción quirúrgica preservadora de la anatomía; consistía en la plicatura de los cuerpos cavernosos y su anclaje a la sínfisis pubiana. Sin embargo ocasionaba problemas, ya que al permanecer del mismo tamaño (aunque escondido), su estímulación sexual y la erección consiguiente resultaban muy dolorosas.

Tras muchos años realizando la plicatura clitorídea, se opta ahora por una cirugía de resección del tejido eréctil, conservando el glande y los paquetes neurovasculares dorsal y ventral, de forma que la sensibilidad no se pierde y el tamaño resulta más adecuado. En los casos más severos, esta cirugía debe añadir también la reducción del tamaño del glande. La meticulosa disección y el respeto por la anatomía, pretenden que la reducción del tamaño no afecte a la función.

Plastia labial y perineoplastia

Desde los trabajos de Fortunoff en 1964 y Hendren y Crawford en 1969, la reconstrucción estética del periné forma parte indisoluble de la genitoplastia feminizante. Dentro de esta, la creación de labios menores mediante colgajos de Byars tomados de la piel clitorídea sobrante, es un paso técnico fundamental. Además, en la mayoría de las niñas los labios mayores suelen estar muy engrosados y desplazados ventralmente, por lo que es necesario reducir su tamaño y desplazarlos hacia atrás para crear unos labios mayores estéticamente aceptables (fig. 1).

Vaginoplastia

En los casos en los que existe seno urogenital, es necesario conocer el nivel donde desemboca la vagina a la uretra. La longitud del canal común (evaluada mediante genitografía y cistoscopia en los primeros meses de la vida) determina el tipo de reconstrucción vaginal. Cuando la confluencia es muy baja es un acto quirúrgico muy sencillo. Sin embargo, en los casos de desembocaduras medias o altas, la cirugía puede resultar muy compleja.

Calendario quirúrgico

La mayoría de los cirujanos infantiles coinciden en que la reconstrucción feminizante debe hacerse antes de la edad laaa escolarización (habitualmente los 2 años), no existiendo contraindicación para que se realice en los primeros meses de la vida. En aquellas pacientes en las que el seno urogenital es corto y la confluencia de la vagina es muy baja, la cirugía suele arreglar los tres problemas de una sola vez (clitoriplastia, reconstrucción perineal y vaginoplastia), pues la apertura de la vagina al periné no es técnicamente complicada. Sin embargo, en los casos en los que la confluencia es alta, es posible que se requiera una nueva cirugía antes de la menarquia. En cualquier caso la intervención trata de ofrecer a los padres y a la niña un aspecto estéticamente "normal", social y familiarmente aceptable.

Correspondencia: Dr. Leopoldo Martínez Martínez
Departamento de Cirugía Pediátrica. Hospital Universitario La Paz.
Paseo de la Castellana 261. Madrid 28046
Correo electrónico: lmartinezm.hulp@salud.madrid.org

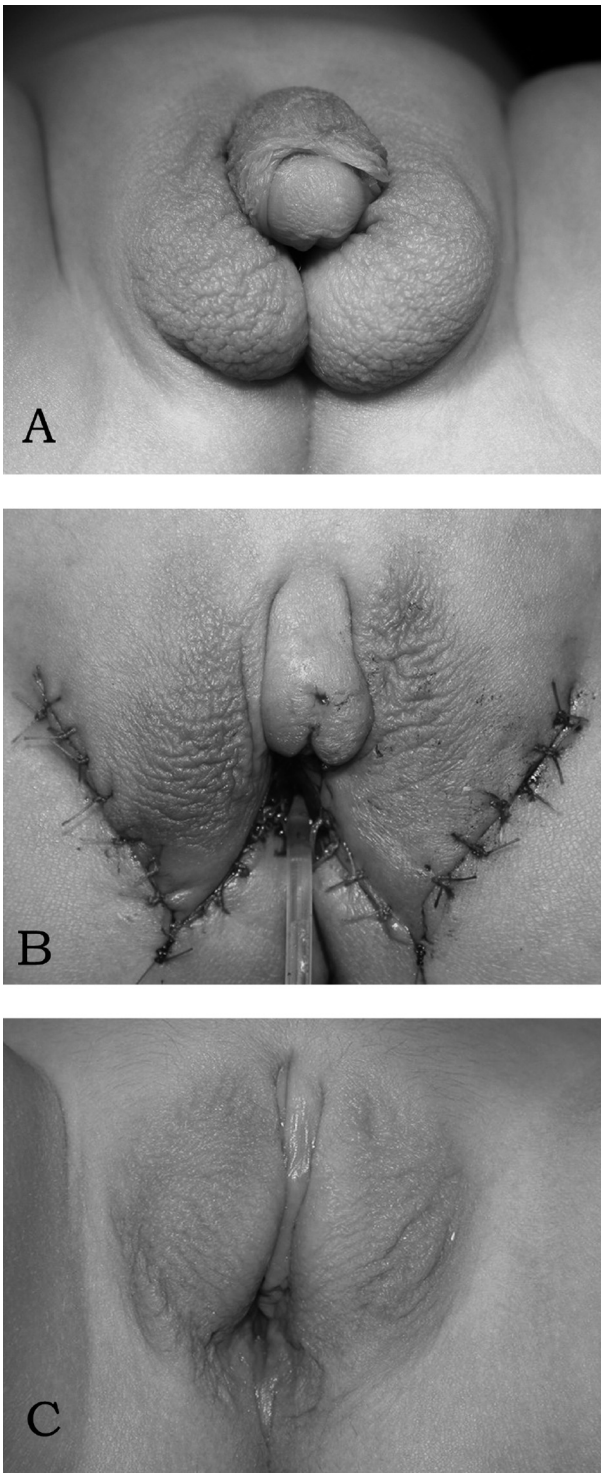


Figura 1. *Aspecto de una paciente con hiperplasia suprarrenal congénita antes (A), inmediatamente después (B) y tras 2 años (C) del tratamiento quirúrgico.*

Confluencias bajas o intermedias

La técnica preferida en nuestro centro es la creación de un colgajo posterior con la piel perineal en forma de "U" invertida. Su elaboración es fácil y es uno de los pasos más importantes en la genitoplastia feminizante descrita por Fortunoff. Requiere la colocación de una sonda vesical de Foley para localizar la uretra en todo momento y la creación de un colgajo de longitud no exagerada pero tampoco demasiado corta. Se usa material de sutura reabsorbible y el sondaje vesical se prolonga durante 5 a 7 días en el postoperatorio.

Confluencias altas

En estos casos la técnica preferida hasta hace unos años era el descenso tipo Hendren-Crawford, que implicaba la separación técnicamente dificultosa de la vagina y su descenso a través del periné hasta ser anastomosada con dos colgajos laterales de piel. El abordaje al seno urogenital se hacía a través de una incisión similar a la del colgajo descrito en el punto anterior. Sin embargo en los últimos años se ha popularizado el abordaje descrito por Peña conocido como la movilización total del seno, aprovechando para ello las enormes ventajas que da la incisión sagital posterior. En este caso, todo el seno urogenital es disecado circunferencialmente y descendido en bloque al periné; sus ventajas son evidentes, pues cosméticamente el resultado es mejor, técnicamente es más sencillo y la tasa de fístulas uretro-vaginales y de estenosis de vagina es mucho menor; sin embargo algunos autores advierten sobre la posibilidad del daño a la inervación vesical y sobre la posible alteración de la continencia urinaria.

Neo-vagina

En aquellas pacientes con agenesia vaginal es inevitable la creación de una neovagina. En los casos en los que la ausencia de vagina es debida a secuelas de malformaciones cloacales o a otras circunstancias, la presencia de genitales internos femeninos normales obliga a su realización antes de la menarquia. En los casos con ausencia de útero (como por ejemplo las pacientes con síndromes de Morris o de Rokitansky-Küster-Hauser), esta cirugía puede diferirse hasta bien entrada la pubertad o el inicio de la vida adulta, cuando las pacientes inician la actividad sexual y, en muchas ocasiones, ellas mismas solicitan la creación de una neovagina. Las técnicas quirúrgicas descritas son múltiples (lo que siempre ocurre cuando ninguna es óptima), e incluyen la creación de colgajos cutáneos o músculo-cutáneos con o sin expansores tisulares y el uso de un segmento intestinal. Nuestra técnica preferida es el uso de colon sigmoide de 8 a 10 cm de longitud; su inconveniente más frecuente es la producción excesiva de moco y la secreción sero-sanguinolenta que a veces asocia.

Recientemente hemos usado en nuestro centro una técnica derivada de los dispositivos usados para la colposuspensión en los casos de prolapso genital. Esta téc-

nica (conocida como REEMEX por el inglés *External Mechanical Regulator*) consiste en la dilatación del fondo de saco vaginal mediante un artilugio que, regulado por la propia paciente, consigue de forma progresiva en pocos días que el remanente vaginal externo alcance una longitud suficiente. Su colocación se realiza por vía laparoscópica y, aunque nuestra experiencia es limitada, parece una opción de futuro interesante.

Otras consideraciones

La primera dificultad que plantea la cirugía feminizante es ser una decisión que no es tomada por el paciente. Por supuesto que todos los padres quieren lo mejor para sus hijos, y esto pasa casi siempre por que sean "normales", "iguales a los demás", por lo que casi siempre deciden el tratamiento quirúrgico, decisión que suelen compartir con el cirujano. En los últimos años se ha iniciado en los Estados Unidos un movimiento a favor de un retraso en esta intervención, de manera que sea una decisión tomada en la mayoría de edad por el mismo paciente. Sin embargo, la mayoría de la literatura médica apoya la corrección temprana de los defectos como ocurre en otras malformaciones.

La genitoplastia masculinizante

Obviamente la gran incógnita es cuándo decidir que unos genitales externos ambiguos que corresponden a un individuo cromosómicamente 46XY son susceptibles de ser convertidos, de manera aceptable, a masculinos. Es especialmente en estos casos cuando las recomendaciones son con frecuencia controvertidas, las opiniones diferentes y las consecuencias psicológicas impredecibles. En nuestro centro existe un grupo multidisplicinar formado por endocrinólogos pediatras, cirujanos y urólogos infantiles que, en cada caso, tratan de tomar la decisión más adecuada.

Estos pacientes, habitualmente disgenesias gonadales mixtas o hermafroditas verdaderos, son además los que suelen diagnosticarse más tardiamente. La situación habitual es un paciente con hipospadias, criptorquidia uni o bilateral, hipoplasia escrotal y genitales más o menos masculinizados. En estos casos e independientemente del sexo cromosómico, el gonadal o el hormonal, la pregunta clave es si el falo evolucionará en tamaño y función como un falo normal. Si la respuesta a esta pregunta es no, en principio la genitoplastia debe ser feminizante. En nuestro centro usamos la estimulación con testosterona intramuscular para decidir esta difícil cuestión; si la respuesta del tejido fálico es satisfactoria, entonces decidimos la reparación del hipospadias y la orquidopexia o la castración en función de la biopsia gonadal. Si no es así, la indicación es su conversión a mujer, aun a sabiendas de las consecuencias para el paciente y su familia que esta decisión conlleva.

Papel de la laparoscopia en el diagnóstico y tratamiento en los estados intersexuales

Como método de diagnóstico y tratamiento, se trata de una técnica que ofrece una amplia visión, un resultado cosmético excelente y una recuperación postoperatoria rápida. En los raros casos en los que durante las primeras semanas el diagnóstico no es definitivo y existen dudas en las distintas pruebas funcionales y de imagen practicadas, la laparoscopia ofrece una visión directa de las estruturas existentes y permite, al mismo tiempo, tomar biopsias gonadales. Así, en los casos de disgenesia gonadal mixta, la biopsia es fácil y permite un diagnóstico más certero, como ocurre con otros pacientes con hermafroditismos verdaderos. También es posible realizar las gonadectomías laparoscópicas en los síndromes de insensiblidad a los andrógenos. Por último se han realizado con éxito vaginoplastias con sigma únicamente por vía laparoscópica.

Experiencia quirúrgica del Hospital Infantil La Paz

Entre 1992 y 2006, tratamos un total de 99 pacientes con trastornos de la diferenciación sexual. De ellos 28 fueron pseudohermafroditismos femeninos (24 hiperplasias suprarrenales congénitas), 32 pseudohermafroditas masculinos (10 disgenesias gonadales -1 pura y 9 mixtas-, 12 síndromes de insensiblidad a los andrógenos -7 totales y 5 parciales-, 4 déficits de 5#a-reductasa, 2 síndrome de Drash y 4 por otras causas) y 4 hermafroditas verdaderos. Además incluimos en esta serie 30 pacientes con síndrome de Turner y 5 con déficit en la formación de las estructuras mullerianas.

En todas las pacientes con pseudohermafroditismo femenino se realizó genitoplastia feminizante; 18 casos (64%) fueron operados antes de los 3 años y en 22 (78%) sólo se requirió una operación. En un sólo un caso con genitales Prader V al nacimiento había sido asignado el sexo masculino previamente, circunstancia que cambió tras la genitoplastia.

En los pacientes con pseudohermafroditismo masculino se efectuó gonadectomía en 22 casos (69%), biopsia en 3 (9%), genitoplastia feminizante en 13 (40%) y genitoplastia masculinizante en 3 niños (9%). En 31 casos no se cambió el sexo asignado al nacimiento (5 masculino y 26 femenino); en el paciente restante, inscrito como varón al nacer, se cambió a sexo femenino a los pocos meses.

Los 4 hermafroditas verdaderos fueron tratados mediante genitoplastia feminizante antes de los 3 años. El sexo asignado inicialmente a todos ellos fue el femenino.

Se exploró mediante laparoscopia a 15 pacientes con pseudohermafroditismo masculino (10 gonadectomías,

3 exploraciones y 2 biopsias). Además, en los 30 casos de síndrome de Turner se usó para la extirpación de las cintillas (17 pacientes), biopsia (10) y exploración (3).

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

Denes FT, et al. Laparoscopic management of intersexual states. Urol Clin North Am. 2001;28:31-42.

Fortunoff S, et al. Vaginoplasty Technique for Female Pseudohermaphrodites. Surg Gynecol Obstet. 1964;118:545-8.

Frimberger D, et al. Ambiguous genitalia and intersex. Urol Int. 2005;75:291-7.

Hendren WH, et al. Adrenogenital syndrome: the anatomy of the anomaly and its repair. Some new concepts. J Pediatr Surg. 1969;4:49-58.

Hrabovszky Z, et al. Androgen imprinting of the brain in animal models and humans with intersex disorders: review and recommendations. J Urol. 2002;168:2142-8.

Hrabovszky Z, et al. Surgical treatment of intersex abnormalities: a review. Surgery. 2002;131:92-104.

Schober JM. Feminizing genitoplasty: a synopsis of issues relating to genital surgery in intersex individuals. J Pediatr Endocrinol Metab. 2004;17:697-703.

Mecanismos reguladores del metabolismo energético

G.A. Martos-Moreno, V. Barrios y J. Argente

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

RESUMEN

El balance entre el ingreso y gasto energético está regulado a través de un complejo sistema de señales aferentes y eferentes que conectan bidireccionalmente al sistema nervioso central con el resto del organismo. La convergencia e integración de estas señales, así como la puesta en marcha de respuestas fisiológicas está coordinada por el hipotálamo.

Las señales periféricas que informan sobre el ingreso de nuevos aportes calóricos, así como sobre el estado de disponibilidad y reserva energética proceden, fundamentalmente, de dos fuentes, el aparato digestivo y el tejido adiposo. Además, todas las células disponen de sus propios sensores energéticos, que interactúan con el resto de señales centrales y periféricas.

En esta revisión actualizaremos el conocimiento actual del complejo engranaje de control neuroendocrinológico de la homeostasis energética.

ABSTRACT

Body energy balance is regulated through a complex network of afferent and efferent signals connecting the central nervous system and the entire body bidirectionally. The hypothalamus is the key point where these signals converge and are integrated, generating coordinated physiological responses.

Peripheral signals informing about caloric intake and energy availability and stores are generated preferently from two sources, the gastrointestinal system and adipose tissue. Moreover, every cell has its own energy sensors, interacting with central and peripheral signals.

This review is an update of the current knowledge about complex neuroendocrinological control of energy homeostasis.

INTRODUCCIÓN

Los mecanismos encargados de la regulación del metabolismo energético en el ser humano son complejos y su conocimiento, impreciso. A pesar de ello, los estudios en dos áreas fundamentales han permitido forjar, paulatinamente, un modelo fisiológico del control de la homeostasis energética. La primera de estas áreas comprende el conocimiento de la disposición anatómica de las principales estructuras centrales implicadas, los núcleos hipotalámicos, así como de sus relaciones funcionales. El segundo campo consiste en la caracterización de señales aferentes a estas estructuras centrales que proceden de toda la economía corporal y, particularmente, del aparato digestivo (estómago, intestino y páncreas) y del tejido adiposo, como los principales encargados del ingreso y almacenamiento de la energía respectivamente.

A lo largo de esta revisión intentaremos aunar los progresos acontecidos en ambos campos de estudio, para ofrecer una perspectiva integral del conocimiento actual referente a la homeostasis energética en el ser humano.

ESTRUCTURAS CENTRALES. INTEGRACIÓN Y COORDINACIÓN

El conocimiento de las estructuras centrales implicadas en la regulación de la homeostasis energética se ha obtenido por medio de dos tipos de aproximaciones;

Correspondencia: Dr. Gabriel Ángel Martos Moreno
Servicio de Endocrinología. Hospital Infantil Universitario Niño Jesús.
Avda. Menéndez Pelayo, 65. 28009 Madrid. España.
Correo electrónico: gabrielangelmartos@yahoo.es

el estudio de modelos de lesión inducida experimentalmente en animales y las observaciones clínicas en humanos. Así, se considera que el hipotálamo es la estructura esencial para el control del balance energético en el sistema nervioso central (SNC), si bien el núcleo del tracto solitario (NTS), localizado en el troncoencéfalo, desempeña, asimismo, una labor esencial. Por otra parte, múltiples regiones del SNC, como la amígdala, la corteza prefrontal o el área postrema, se han implicado en la generación de los trastornos de la alimentación o el almacenamiento de la energía.

Hipotálamo

El hipotálamo, localizado en la región diencefálica caudal, posee los mecanismos integradores responsables de diversas actividades autonómicas y neuroendocrinas. Como el resto de regiones del sistema nervioso central, no constituye una estructura aislada, sino que se encuentra integrado en múltiples circuitos, no totalmente conocidos, de señalización y modulación bidireccional, que lo conectan, entre otras, con la corteza cerebral, el sistema límbico y la formación reticular del troncoencéfalo, constituyendo una compleja red de estímulos aferentes y eferentes.

Estructuralmente, de un modo más funcional que anatómico, está constituido por más de una docena de núcleos, entendidos como grupos de cuerpos neuronales en la sustancia gris, con un papel funcional y que se distribuyen a ambos lados del tercer ventrículo. Si bien, esta definición del término núcleo es especialmente inexacta en el caso del hipotálamo, por cuanto en muchos de ellos coexisten más de una estirpe neuronal y sus axones y dendritas sobrepasan, con mucho, los teóricos límites anatómicos de dichos núcleos.

Los modelos experimentales iniciales de lesión generaron la "hipótesis de los dos centros", postulando que la región hipotalámica ventromedial era la encargada de la sensación de saciedad, mientras que el área hipotalámica lateral lo era de la sensación de hambre. Esta hipótesis sugería la existencia de una activación constitutiva de las regiones laterales que sólo era inhibida transitoriamente por los impulsos de la región ventromedial tras la ingesta alimentaria.

El progreso de los conocimientos histológicos y neurofisiológicos ha permitido una caracterización más detallada de estas regiones hipotalámicas, revelando la existencia de los diferentes núcleos hipotalámicos. Entre ellos, hoy sabemos que son especialmente importantes para la homeostasis energética los núcleos *arcuato* y paraventricular, de localización ventromedial por un lado y el núcleo lateral, por otro. Además, otros núcleos, como el dorsomedial, también parecen implicados.

En el núcleo *arcuato* existen dos estirpes neuronales funcionalmente antagónicas, por un lado las que producen neuropéptido Y (NPY) y el péptido relacionado con la proteína agouti (AGRP); por otro lado, las neuronas productoras del tránscrito endógeno relacionado con cocaína y anfetaminas (CART) y de proopiomelanocortina (POMC), de la cual deriva, entre otras, la fracción a de la hormona estimulante melanocitaria (#a-MSH). El primer grupo de neuronas (NPY/AGRP) genera los estímulos orexigénicos, inhibiendo directamente, a través de su receptor Y_1 al segundo grupo (POMC/CART), encargado de las señales anorexigénicas. La ausencia de barrera hemato-encefálica (BHE) en la vecina eminencia media, permite el acceso directo de péptidos desde el torrente circulatorio, que junto con la expresión de múltiples receptores hormonales en la membrana de estas neuronas, determina la actividad de señales endocrinológicas periféricas, fundamentalmente procedentes del aparato digestivo y del tejido adiposo.

El destino fundamental, aunque no exclusivo, de los axones de ambas poblaciones neuronales es el núcleo paraventricular, activando los receptores $Y_{1,3,5,6}$ mediante el NPY y el receptor de melanocortina número 4 (MC4R) mediante la a-MSH, respectivamente; sin embargo, el AGRP parece ejercer un potente efecto inhibidor sobre los receptores MC4R. Por otra parte, se sabe que dos de los receptores de la familia Y (Y_2 e Y_4) tienen una localización presináptica e inhiben la liberación de NPY; mientras que el papel del receptor MC3R en la vía melatoninérgica, aunque parece probado, no está completamente caracterizado.

El hipotálamo lateral es el otro gran objetivo de las señales de ambos grupos neuronales del núcleo *arcuato*. En él se conoce la existencia de dos proteínas precursoras de neuropéptidos implicados en la sensación de hambre; estas son la hormona concentradora de melanina (MCH) y la hipocretina, también denominada orexina (H/O). Una propiedad interesante del hipotálamo lateral son sus abundantes proyecciones hacia la corteza cerebral, por lo que se ha especulado con su posible papel en la traducción de las señales de deficiencia energética en la sensación consciente de hambre.

Los núcleos paraventricular y lateral juegan un papel esencial en la coordinación de la homeostasis energética a través de sus conexiones con el sistema endocrino (en especial con los ejes tirotropo y adrenal) y con el sistema nervioso autónomo. Así, conducen los impulsos orexigénicos y anorexigénicos procedentes del núcleo *arcuato* modulando la actividad del sistema nervioso simpático (SNS), a través del *locus coeruleus* de las neuronas preganglionares del fascículo intermedio-lateral medular, las cuales promueven el consumo de energía; así como la actividad del sistema nervioso parasimpático (SNP), por medio del nervio vago, que promueve el almacenamiento energético.

Adicionalmente, los neurotransmisores clásicos, como el glutamato o el ácido-gamma-amino-butírico (GABA), son actualmente objeto de atención como posibles moduladores de la transmisión sináptica de los grupos neuronales de NPY o POMC.

Troncoencéfalo

La importancia del troncoencéfalo en el control del balance energético se ha conocido a través de los experimentos realizados en modelos animales decerebrados, en los que los núcleos del troncoencéfalo han demostrado su función en la integración y respuesta a las señales procedentes del aparato digestivo. Entre ellos, el núcleo del tracto solitario (NTS) ha acaparado el máximo protagonismo por ser el principal aceptor de las aferencias viscerosensoriales de la región orofaríngea, por medio del nervio trigémino, y del aparato digestivo, por medio del nervio vago, éste último también proyectado hacia el área postrema, a su vez, desprovista de BHE. Estos estímulos de distensión o presencia de nutrientes específicos, como la grasa, en el aparato digestivo, se suponen implicados en la regulación a corto plazo de la ingesta energética. Los neurotransmisores encargados de la transmisión de estas señales son el glutamato y los péptidos relacionados con el CART.

Por otra parte, los centros autonómicos y somatoestésicos del tallo cerebral son el destino de un importante contingente de fibras procedentes del hipotálamo, el fascículo longitudinal dorsal o fascículo de Schutz, que es una de las vías eferentes mayores del hipotálamo.

Circuitos de recompensa

El papel de la ingesta alimentaria como recompensa parece estar implicado en la génesis del apetito. Pese a ello, ésta sensación subjetiva está subordinada a los estados de ayuno o ingesta, así como a las reservas energéticas. Los circuitos neurológicos implicados son complejos y los neurotransmisores implicados diversos (opioides, dopamina, serotonina, entre otros), si bien merecen ser destacados la corteza prefrontal, la amígdala y el núcleo *accumbens*, por sus relaciones con el hipotálamo lateral, y los receptores de endocannabinoides, que colocalizan con CART, MCH y orexinas y cuyos antagonistas sintéticos constituyen un importante grupo terapéutico actualmente en desarrollo.

Vías efectoras

El SNC dispone de tres vías efectoras para regular el balance energético: el comportamiento (ingesta alimentaria), el sistema endocrino y el sistema nervioso autónomo (SNS y SNP).

La activación del SNS determina un incremento de la termogénesis a nivel adiposo y muscular, ocasionando un incremento de la oxidación de glucosa y ácidos grasos. Estos efectos se desencadenan mediante la activación de los receptores adrenérgicos β2 y β3, el último descrito en los roedores, lo que ocasiona la activación de la proteín-kinasa A (PKA) y, secundariamente, de la lipasa sensible a hormonas (HSL) y de las proteínas desacopladoras 1 y 2 (UCP 1 y 2), responsables del incremento de la lipolisis y de la termogénesis respectivamente. Asimismo, la activación simpática ejerce un efecto negativo sobre la expresión de la leptina que, como veremos, es la señal periférica más importante de suficiencia energética.

El efecto del SNP, por medio del nervio vago desde su núcleo motor dorsal (DNV), es antagónico al del SNS. Determina una disminución de la frecuencia cardíaca y del consumo de oxígeno, promoviendo, a su vez el peristaltismo y la absorción de nutrientes. Por otra parte, estimula directamente la secreción de insulina por las células β pancreáticas, mediante la activación de sus receptores υ_3, así como la sensibilidad del adipocito a la misma, la captación de glucosa, triglicéridos y ácidos grasos libres por el tejido adiposo y la activación de la lipoproteín-lipasa, mediante la activación de sus receptores μ_1.

Fuentes periféricas de información

Las estructuras centrales previamente mencionadas reciben señales que informan sobre el estado energético del organismo remitidas desde toda la economía corporal. Estas señales llegan al SNC por dos vías fundamentales, la vía neural, principalmente por medio de las fibras aferentes del nervio vago, y la vía humoral, constituida por las secreciones hormonales que el aparato digestivo y el tejido adiposo vierten al medio interno.

Sensores celulares del estado energético

El equilibrio entre las actividades que desempeña una célula y la energía disponible, constituye una prioridad para la propia célula y para todo el organismo. Paulatinamente, se han ido conociendo los sensores energéticos celulares y, lo que es más importante, la influencia de los mismos en la homeostasis energética corporal.

Las hipótesis iniciales se dirigieron hacia la capacidad de determinados grupos neuronales para detectar las fluctuaciones de la disponibilidad de glucosa, su combustible principal, y conducirlas hacia los circuitos encargados del control de la ingesta. Aunque las variaciones en la glucosa del SNC ocurren en unos márgenes muy estrechos, este mecanismo parece importante en las neuronas de los núcleos hipotalámicos, aunque no es el único disponible, ya que estas neuronas parecen integrar información referente a otros principios inmediatos que no constituyen sus sustratos principales (por ejemplo los ácidos grasos) y, por otra parte, otros mecanismos sensores se encuentran en células de órganos periféricos.

Entre ellos, el más conocido es la proteín-kinasa activada por AMP (AMPK), localizada en una gran variedad de células e implicada en su respuesta ante cualquier alteración en la disponibilidad de glucosa y lípidos. La AMPK es activada ante cualquier situación en la que aumente el cociente AMP/ATP (adenosín mono y trifosfato respectivamente), ya sea por una interferencia en la producción de ATP (como la falta de sustratos) o por un incremento en su consumo; más aún, su activación puede ser secundaria a estímulos hormonales, como veremos con posterioridad. Una vez activada, la AMPK activa las vías catabólicas para generar ATP e inactiva cualquier proceso que implique el consumo de ATP y no sea imprescindible para la supervivencia celular. Se ha comprobado que este mecanismo es igualmente activo en el hipotálamo y ejerce una influencia directa sobre la ingesta calórica.

Recientemente se han descrito otras proteínas, como la denominada mTOR (*mammalian target of rapamycin)*, o la LKB1, reguladas por el estado energético de la célula y que, a su vez, modulan la actividad de la AMPK.

Aparato digestivo

El aparato digestivo, como fuente de ingreso de la energía corporal, está profusamente implicado en los mecanismos de control de la homeostasis energética por medio de los dos mecanismos descritos, las aferencias neurales a través del nervio vago y la secreción de péptidos activos a nivel central.

Ya hemos referido con anterioridad como la distensión gástrica e intestinal, así como la presencia de nutrientes específicos en el tubo digestivo estimula a los mecano- y quimiorreceptores, que transmiten la señal por el nervio vago hacia el NTS para su posterior integración central. Pero esta vía de señalización es, además, empleada por varios de los péptidos digestivos implicados en el control del apetito, especialmente la colecistokinina (CCK).

La CCK se produce en duodeno y yeyuno, liberándose localmente y a la circulación, en respuesta a la presencia del bolo alimenticio. Está implicada en la secreción pancreática y en la contracción de la vesícula biliar pero, además, también lo está en la génesis de la sensación de saciedad postprandial. Este efecto anorexigénico lo ejerce por medio de sus receptores CCK_A y CCK_B situados en las neuronas aferentes del nervio vago, como se ha podido comprobar en animales vagotomizados, aunque también parece posible un efecto directo en el SNC, tras atravesar la BHE.

El péptido orexigénico ghrelin, de producción preferente en las células oxínticas de la mucosa gástrica, en menor medida en el intestino, parece implicado en la regulación a corto plazo del apetito mediante la estimulación directa en el núcleo *arcuato* de las hormonas productoras de NPY y de AGRP por medio de su receptor específico (GHS-R 1a), expresado en la membrana de estas neuronas, así como en las fibras aferentes del nervio vago y en otros núcleos hipotalámicos. En condiciones fisiológicas normales, sus niveles plasmáticos se encuentran elevados en fase postprandial, reduciéndose significativamente tras la ingesta alimentaria. Además, las células productoras de ghrelin parecen sensibles al estado energético general del organismo, con una secreción aumentada o disminuida, en situaciones de defecto o exceso de depósitos grasos respectivamente. Recientemente, se ha caracterizado un nuevo péptido, la obestatina, codificado por el mismo gen y resultante de una modificación post-traduccional del precursor pre-proghrelin. Este péptido, que actúa por medio de un receptor específico acoplado a proteína G (GPR39), parece ejercer el efecto opuesto, suprimiendo la ingesta alimentaria tanto tras su administración periférica como intracerebroventricular, si bien sus vías de señalización no están suficientemente caracterizadas.

En las células L del intestino delgado y del colon, al igual que en el SNC, en respuesta a la ingesta alimentaria, se producen y liberan a la circulación el péptido similar a glucagón número 1 (GLP-1) y la oxintomodulina (Oxm). Ambos proceden de la modificación post-traduccional del gen del preproglucagón y actúan como señales de saciedad. Aunque los dos péptidos ejercen efectos locales sobre el vaciado y la secreción ácida gástricos, hasta la fecha se han localizado receptores del GLP-1 en los núcleos hipotalámicos y en el NTS y no se conoce un receptor específico de la Oxm, pese a que ésta puede estimular al receptor de GLP-1. En cambio se ha comprobado que la administración de Oxm en humanos reduce los niveles circulantes de ghrelin, lo que podría explicar, al menos en parte, su efecto anorexigénico.

En el aparato digestivo también se producen, de forma proporcional a las calorías contenidas en la comida ingerida. dos péptidos emparentados con el NPY, el péptido YY (cuya forma activa es YY_{3-36}) y el polipéptido pancreático (PP) que ejercen un efecto anorexigénico y comparten con aquel la familia de receptores sobre la que actúan, los receptores Y. El péptido YY se segrega a la circulación por las células L de íleon y colon. Debido a su capacidad de unión a los receptores Y_2 presinápticos, con efecto inhibidor, en las neuronas hipotalámicas productoras de neuropéptido Y, contribuye a la inhibición de la ingesta alimentaria. En cambio, el PP, que actúa sobre los receptores Y_4 e Y_5 parece ejercer sus acciones anorexigénicas a través de la disminución de la motilidad intestinal y, por tanto, del vaciado gástrico, ya que no atraviesa la BHE y, además, su administración central en modelos experimentales ha demostrado efectos orexigénicos (a través del receptor

Y_5). Por otro lado, el PP parece ejercer parte de su efecto por medio de las aferencias vagales y, junto con el PYY, inhibiendo la expresión de ghrelin.

La insulina, también producida y liberada por el páncreas, atraviesa la BHE por un mecanismo de transporte saturable y modula las dos estirpes neuronales del núcleo *arcuato*, NPY y POMC, puesto que ambas expresan receptores específicos para la misma, ocasionando un neto efecto anorexigénico. Este efecto se produce tanto a corto plazo, con el incremento de secreción postprandial, como a largo plazo, incrementándose los niveles circulantes de insulina en situación de ayuno conforme aumentan los depósitos grasos del organismo y disminuye la sensibilidad a la misma, constituyendo la primera señal de adiposidad descrita.

Además de los enumerados, existen muchos otros péptidos originados en el aparato digestivo, como la amilina o la enterostatina que, por sus efectos centrales o periféricos, parecen desempeñar un papel relevante en este complejo sistema de señalización.

Tejido adiposo

Este tejido, tradicionalmente considerado como un almacén pasivo de energía, ha pasado a considerarse un órgano de extraordinaria actividad metabólica que se comunica bidireccionalmente con los centros encargados del control del balance energético, recibiendo señales nerviosas y hormonales por medio de receptores específicos y generando sus eferencias mediante la liberación de numerosos péptidos denominados adipokinas.

Entre ellas, la leptina es la señal aferente fundamental que, entre las conocidas, informa del estado de nutrición como reflejo del contenido corporal de grasa y de los triglicéridos adipocitarios. Se produce mayoritariamente en el adipocito y pese a que sus niveles no varían de forma inmediata a la ingesta o deprivación de alimento, sí lo hacen cuando esta se mantiene durante un periodo de tiempo prolongado, por lo que parece implicada en un control a largo plazo. Este péptido circula en su mayor parte ligado a su transportador específico y atraviesa la BHE por medio de un transporte saturable, hallándose en el líquido cefalorraquídeo exclusivamente en su forma libre. Sus receptores efectores se encuentran en alta concentración en el hipotálamo y especialmente en el núcleo *arcuato*, expresados tanto por las neuronas productoras del NPY, sobre las que ejerce efecto inhibidor, como por las neuronas productoras de POMC, a las que estimula, en un definido efecto anorexigénico. Además, sus acciones centrales, por medio de las neuronas productoras de NPY, se amplían, inhibiéndose los ejes tireotropo y gonadotropo en situaciones de deficiencia de leptina.

Estos mecanismos adaptativos son muy eficientes en situaciones de ayuno, pero no lo son tanto en situaciones de exceso de leptina, como es el caso de la obesidad, dando lugar a una situación de resistencia a su acción. Para explicarla se ha sugerido la existencia de alteraciones anatómicas que limiten el acceso de este péptido al núcleo *arcuato*, así como interferencias en su vía de señalización hipotalámica (STAT3) mediante inhibidores como SOCS-3 (signalling of cytokine suppressor 3) o PTP1B (protein-tyrosine phosphatase 1B).

Además de sus efectos centrales, la leptina provoca un incremento de la termogénesis y de la oxidación de ácidos grasos en los tejidos periféricos, por medio de la estimulación de la AMPK, anteriormente mencionada.

En los últimos años se han descubierto múltiples péptidos de producción exclusiva o mayoritariamente adipocitaria y, por lo tanto, relacionados con la cantidad de tejido adiposo acumulado por el individuo. Tales son los casos de la adiponectina, resistina, interleukina 6 (IL-6), factor de necrosis tumoral alfa o, más recientemente, la visfatina. Aunque parecen tener un papel más relevante en los mecanismos de resistencia o sensibilización a la acción de la insulina, que en el propio balance energético, en algunos de ellos, como la adiponectina o la IL-6 ya se ha demostrado un efecto termogénico tras su administración central.

Siendo esto cierto, lo que resulta más interesante es que, al igual que la leptina, la mayor parte de estas adipokinas ejercen sus efectos periféricos por medio de la AMPK. Además, se ha comprobado recientemente que los niveles hipotalámicos de AMPK activada se encuentran elevados en situaciones de balance energético negativo, mientras que la disminución de la activación de AMPK hipotalámica, como la ocasionada por la leptina, conlleva una reducción de la ingesta alimentaria.

Estos datos, en conjunto, potencian la idea de que la AMPK no es solamente un sensor periférico, sino una pieza clave en la homeostasis energética, no ya de la célula, sino del organismo en general.

Conclusión

A pesar del avance en los conocimientos anatómicos, histológicos, hormonales y moleculares referentes a la homeostasis energética acontecidos en los últimos años, estamos aún lejos de comprender, de una manera precisa, sus mecanismos reguladores. La constatación del importante papel desempeñado por los órganos periféricos y de sus mecanismos de comunicación con el hipotálamo y entre ellos mismos, abren un amplio campo de investigación. El objetivo futuro debe ir encaminado hacia un mejor entendimiento de los mismos, que permita actuaciones orientadas hacia una adecuación de ese balance energético al modelo de vida actual, con el fin de prevenir y/o solucionar problemas como la obesidad o los trastornos del comportamiento alimentario, cada vez más prevalentes.

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

Ahima RS. Central actions of adipocyte hormones. Trends Endocrinol Metab.2005;16:307-13.

Arch JR. Central regulation of energy balance: inputs, outputs and leptin resistance. Proc Nutr Soc. 2005;64:39-46.

Badman MK, Flier JS.The gut and energy balance: visceral allies in the obesity wars. Science. 2005;307:1909-9114.

Broberger C, Hokfelt T. Hypothalamic and vagal neuropeptide circuitries regulating food intake. Physiol Behav. 2001;74:669-82.

Broberger C. Brain regulation of food intake and appetite: molecules and networks. J Intern Med. 2005;258:301-27.

Foufelle F, Ferre P. Role of adenosine monophosphate-activated protein kinase in the control of energy homeostasis. Curr Opin Clin Nutr Metab Care. 2005;8:355-60.

Fukuhara A, Matsuda M, Nishizawa M, Segawa K, Tanaka M, Kishimoto K, et al. Visfatin: a protein secreted by visceral fat that mimics the effects of insulin. Science. 2005;307:426-30.

Hardie DG. Minireview: the AMP-activated protein kinase cascade: the key sensor of cellular energy status. Endocrinology 2003; 144: 5179-5183.

Kahn BB, Alquier T, Carling D, Hardie DG. AMP-activated protein kinase: ancient energy gauge provides clues to modern understanding of metabolism. Cell Metab. 2005;1:15-25.

Konturek PC, Konturek JW, Czesnikiewicz-Guzik M, Brzozowski T, Sito E, Konturek PC. Neuro-hormonal control of food intake; basic mechanisms and clinical implications. J Physiol Pharmacol. 2005;56 S6:5-25.

Koerner A, Kratzsch J, Kiess W. Adipocytokines: leptin—the classical, resistin—the controversical, adiponectin—the promising, and more to come. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 2005;19:525-46.

Korner J, Leibel RL. To eat or not to eat - how the gut talks to the brain. N Engl J Med. 2003;349:926-8.

Lee WJ, Koh EH, Won JC, Kim MS, Park JY, Lee KU. Obesity: the role of hypothalamic AMP-activated protein kinase in body weight regulation. Int J Biochem Cell Biol. 2005;37:2254-9.

Lustig RH. Pediatric endocrine disorders of energy balance. Rev Endocr Metab Disord. 2005;6:245-60.

Meier U, Gressner AM. Endocrine regulation of energy metabolism: review of pathobiochemical and clinical chemical aspects of leptin, ghrelin, adiponectin, and resistin. Clin Chem. 2004;50:1511-25.

Murphy KG, Bloom SR. Gut hormones in the control of appetite. Exp Physiol. 2004;89:507-16.

Seeley RJ, York DA. Fuel sensing and the central nervous system (CNS): implications for the regulation of energy balance and the treatment for obesity. Obes Rev. 2005;6:259-65.

Woods SC. Signals that influence food intake and body weight. Physiol Behav. 2005;86:709-16.

Wynne K, Stanley S, McGowan B, Bloom S. Appetite control. J Endocrinol. 2005;184:291-318.

Zhang JV, Ren PG, Avsian-Kretchmer O, Luo CW, Rauch R, Klein C, Hsueh AJ. Obestatin, a peptide encoded by the ghrelin gene, opposes ghrelin's effects on food intake. Science. 2005;310:996-9.

Posibilidades terapéuticas en talla baja idiopática

M.I. Hernández y F. Cassorla

Instituto de Investigaciones Materno Infantil. Universidad de Chile, Santiago, Chile.

INTRODUCCIÓN

Con el advenimiento del uso extendido de las pruebas de estimulación para hormona de crecimiento (GH), durante los años 1970, se ha podido establecer que un porcentaje reducido de los niños con talla baja sufren de deficiencia clásica de GH[1]. Estos estudios han permitido caracterizar a un grupo de niños con talla baja, niveles normales de GH en respuesta a pruebas de estimulación y sin causa aparente de su retraso del crecimiento, a los que se les ha denominado "Talla Baja Idiopática". Esta categoría incluiría a aquellos con talla baja familiar y/o constitucional con otras etiologías no precisadas de retraso del crecimiento[2]. Este término ha sido motivo de gran controversia respecto de si se debe considerar como una patología o una variante de normalidad y de los criterios que deben ser utilizados para establecer este diagnóstico.

DEFINICIÓN DE TALLA IDIOPÁTICA

Actualmente se aceptan como criterios diagnósticos de talla baja idiopática:

1. Talla ″ 2DS (SDS) bajo el promedio de las tablas nacionales respectivas, ajustada por edad y sexo.

2. Ausencia de patología o causa subyacente (sin antecedentes de pequeño para edad gestacional (PEG), proporciones corporales normales, ingesta calórica adecuada, exclusión de patología orgánica asociada).

3. Valor máximo de GH sobre 10 ng/mL en pruebas de estimulación.

Algunos autores incluyen dentro de la definición una velocidad de crecimiento insuficiente, predicción de talla baja adulta (respecto de la talla parental) y otros índices de secreción o sensibilidad a GH, tales como IGF-1 e IGFBP-3[3].

IMPACTO PSICOSOCIAL DE LA TALLA BAJA IDIOPÁTICA

Es ampliamente reconocido que la talla baja puede asociarse a problemas psicológicos, sociales y físicos. Los niños con talla baja generalmente son tratados como menores a su edad cronológica, tanto por los adultos, como por sus pares. Por otra parte, pueden tener limitaciones tanto en el deporte, como en los juegos, lo que puede llevar a un deterioro de su autoestima[4]. En el Reino Unido 12% de los niños con talla < p3 está conforme con su talla, comparado con un 47% de aquellos que se encuentran entre p10-90[5]. Otros estudios en grupos de niños con talla baja que han sido comparados con un grupo control no han corroborado estos hallazgos[6]. Por lo tanto, no existe consenso sobre el impacto psicosocial de la talla baja, que parece depender de factores individuales de cada paciente.

MANEJO DE LA TALLA BAJA IDIOPÁTICA

El manejo actual de la talla baja idiopática incluye el tratamiento no farmacológico y potencialmente el farmacológico. El primero se basa en considerar que la talla baja no corresponde a un cuadro patológico, sino que a una variante normal, por lo que no requeriría intervención farmacológica. Estos pacientes pueden requerir solamente manejo psicológico de aceptación de su condición, alternativa que no siempre es aceptada por los padres, ni por el propio paciente. Sin embargo, el manejo inicial debe incluir apoyo psicológico y puede tener buenos resultados en algunos pacientes con talla baja. El tratamiento farmacológico incluye agentes

Correspondencia: M. Isabel Hernández
Instituto de Investigaciones Materno Infantil.
Universidad de Chile, Santa Rosa 1234, Santiago, Chile.

TABLA 1. **Alternativas terapéuticas en Talla Baja Idiopática**

a) No Farmacológicas
Manejo psicológico de aceptación y mejora de autoestima.
b) Farmacológicas
Agentes que aceleran el crecimiento: Hormona de Crecimiento.
Agentes que retrasan la maduración esquelética:
– Análogos de GnRH
– Inhibidores de la aromatasa P-450
Agentes que aceleran la velocidad de crecimiento y retrasan la maduración esquelética:
– Combinación de GH + GnRH

TABLA 2. **Diagnóstico diferencial en Talla Baja Idiopática**

a) Variantes normales:
– Talla baja familiar
– Retraso constitucional
b) Displasias Esqueléticas (Hipocondroplasia, Discondrostosis de Leri-Weill,etc)
c) Síndromes genéticos (Noonan, Turner, etc)
d) Alteraciones en el eje somatotrófico
– Mutaciones puntuales GH
– Mutaciones del Receptor de GH
– Alteraciones post receptor de GH
– Mutaciones de STAT5
– Deleción parcial del gen de IGF-1
– Mutaciones del receptor de IGF-1
– Mutaciones del receptor de Ghrelina
e) Patología orgánica subyacente no diagnosticada (enfermedad celiaca, acidosis tubular renal, etc.)
f) Idiopática

que modifican directamente el crecimiento como la GH, o que actúan indirectamente modificando el *tempo* de la pubertad y por lo tanto del cierre epifisiario (tabla 1).

La historia natural del niño con talla baja idiopática debe ser considerada en la toma de decisiones respecto del tratamiento. En primer lugar, existe gran heterogeneidad respecto de la velocidad de crecimiento y de la talla final de estos niños, ya que probablemente existe una variedad de entidades clínicas que se agrupan bajo este diagnóstico pero que recientemente están siendo reconocidas, tales como alteraciones post receptor de GH, bioactividad de GH e IGF-1 o mutaciones en el receptor de IGF-1, que pueden ser sutiles y difíciles de diagnosticar. Además, estos pacientes pueden manifestar formas leves de displasias esqueléticas, como la hipocondroplasia o los síndromes de Noonan o Leri-Weill, que ahora pueden ser diagnosticados en forma molecular[3,7,8,9]. Recientemente se han descrito mutaciones en el receptor de Ghrelina que ahora se añaden a la lista de etiologías establecidas para pacientes con talla baja "idiopática", que ahora pueden ser identificables mediante técnicas de biología molecular[10] tabla 2).

En general, la mayoría de los pacientes con talla baja idiopática no alcanzan su talla media parental. Buchlis et al describen que sólo un 15% de los varones no tratados alcanza su talla media parental[11], Albanese y cols. indican que sólo un 15% alcanza su talla parental y sólo un 2% alcanzaría el promedio de talla adulta ajustado por sexo[12]. La talla adulta se encuentra generalmente entre -1,0 y -2,7 SDS bajo el promedio en la mayoría de las series de pacientes con talla baja idiopática. Se debe tener en consideración que las estimaciones de talla final basadas en edad ósea no siempre permiten pronosticar la talla adulta con precisión. El método de Bayley-Pinneau, comúnmente utilizado, tiende a sobreestimar en alrededor de 3 cm la talla adulta en varones[13]. Por lo tanto, se debe ejercer cautela en el pronóstico de talla final como criterio único de tratamiento para niños con talla baja idiopática.

La decisión de tratamiento farmacológico debe ser basada en varios factores, entre los que se incluyen la magnitud del compromiso de talla, la predicción de talla adulta, el retraso de la maduración esquelética y el impacto psicológico que conlleva el compromiso de talla para cada paciente específico y su familia. Este tratamiento debe ser individualizado, ya que pacientes con similares características no siempre requieren el mismo tratamiento.

Hormona de crecimiento

En el período previo al año 1985, cuando la única GH disponible era de origen pituitario, muy pocos niños con talla baja y secreción normal de GH recibían tratamiento con GH. Con el advenimiento de la GH producida por ingeniería genética este cuadro cambió, y actualmente aproximadamente un tercio de los pacientes que reciben GH en USA corresponden a niños con talla baja idiopática[14].

En el año 2003 la FDA (Food and Drug Administration en USA) aprobó el tratamiento con GH recombinante para niños con talla baja idiopática cuya talla fuera menor a -2,25 SDs bajo el promedio, asociado a una velocidad de crecimiento que no permitiera lograr una talla adulta normal y sin otras causas reconocibles de talla baja. La dosis aprobada es de 0,37 mg/kg/semana. Pese a esta aprobación, existe controversia entre los endocrinólogos infantiles sobre las recomendaciones de uso de GH en niños con talla baja idiopática. Sin embargo, un 94% de los endocrinólogos pediatras han recomendado el uso de GH en este grupo de niños, según un informe de Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society, del año 1996[15].

La mayoría de las publicaciones sobre el uso de GH en niños con talla baja idiopática no tienen grupo control; en un meta-análisis que incluyó 10 estudios con-

TABLA 3. **Algunos estudios en que se utilizó hormona de crecimiento para talla baja idiopática**

Estudios con grupo Control					
Autor/año	**N° pacientes**		**Dosis**	**Período de tratamiento**	**Delta ganancia de talla (SDs) en pacientes tratados**
	GH	**Control**	**Mg/kg/sem**		
Buchlis/1998[11]	36	58	0,3	3,5 -4,5 años	1,4
McCaughey/1998[32]	10	28	0,4	6,2	1,28
Hintz /1999[16]	80		0,3	2-10 años	1,3
Werber/2004[17]	22	11	0,22	4,4 años	0,51
Wit/2005[18]				2 años	50 pacientes
	17		0,37 – 0,37		1,85
	16		0,24- 0,37		1,52
	17		0,24-0,24		1,55

trolados (434 pacientes) y 28 no controlados (655 pacientes) se evidenció una ganancia promedio en la talla adulta entre 2,3 y 8,7 cm en los niños que recibieron GH. Los estudios con grupo control de este meta-análisis evidenciaron un aumento en la velocidad de crecimiento de 2,86 cm/por año de tratamiento, con dosis de GH entre 0,17 y 0,4 mg/kg/semana, lo que fue significativamente superior al grupo de pacientes no tratados[16]. En el año 1998 Buchlis et al, describen resultados en 94 niños con talla baja idiopática. El grupo tratado con GH a una dosis de 0,3 mg/kg/semana alcanzó una talla adulta significativamente mayor al grupo no tratado (-1,5 SDS vs -2,1 SDS P < 0,01), con un 42% del grupo tratado alcanzando la talla parental vs 15% del grupo no tratado[11]. En el año 1999, Hintz et al, evalúan 80 niños tratados con GH a una dosis de 0,3 mg/kg/semana, evidenciando una ganancia promedio en la talla adulta de 9,2 cm en los niños y 5,7 cm en las niñas, comparado con grupos históricos no tratados[17].

El primer estudio doble ciego, placebo-control, publicado por Werber et al, entre los que nos contamos nosotros, demostró que el tratamiento con GH a una dosis de 0,22 mg/kg/día administrados 3 veces por semana durante un período de 4,4 años en niños peripuberales, indujo un aumento significativo en la velocidad de crecimiento en el grupo tratado vs el no tratado en los dos primeros años de terapia y una diferencia de 3,7 cm en la talla final respecto del grupo control. En este estudio no se evidenció avance de la edad ósea, ni reacciones adversas significativas y se documentaron algunos factores asociados a mejor respuesta, tales como talla basal menor en relación a la talla parental, niveles bajos de IGF-1, importante retraso en la edad ósea y menor velocidad de crecimiento[18]. Cabe mencionar que la dosis de GH utilizada en este estudio fue algo baja, por lo que este factor puede haber limitado la ganancia de talla que se documentó.

Las dosis de GH utilizadas en las distintas series varían entre 0,17 y 0,7 mg/kg/semana, lo que podría influenciar la velocidad de crecimiento y la talla final obtenida. Wit et al, evaluaron el efecto de la dosis de GH en la talla final en 50 pacientes con talla baja idiopática, demostrando que a dosis de 0,37 mg/kg/semana un 94% de los pacientes lograron talla final dentro del rango esperado para esa población[19]. Obviamente a mayor dosis de GH, mayor será el costo de un tratamiento prolongado en niños con retraso del crecimiento. La tabla 3 muestra algunas series de pacientes tratados con GH que han sido publicadas.

Kemp et al, en un estudio de eficacia y seguridad del tratamiento con GH documentan en 8018 pacientes con diagnóstico de talla baja idiopática un aumento significativo en la talla final con una incidencia de efectos colaterales semejante a lo descrito para pacientes deficientes de GH. Similares resultados fueron presentados por Quigley et al[20-22].

Por lo tanto, el tratamiento con GH en niños con talla baja idiopática podría constituir una alternativa razonable para un grupo de estos pacientes. La mayoría de estos pacientes parecen beneficiarse en su velocidad de crecimiento y su talla final, sin manifestar efectos colaterales negativos. Sin embargo, se debe mencionar que la magnitud de la ganancia de talla puede ser algo pobre en algunos casos, por lo que se debe intentar seleccionar a aquellos pacientes que tendrían mejor respuesta al tratamiento con GH de acuerdo a lo descrito previamente.

Análogos de GnRH

El objetivo del tratamiento con análogos de GnRH en niños con talla baja idiopática es prolongar el crecimiento mediante el retraso del desarrollo puberal, y por ende del cierre epifisiario. Los estudios iniciales publicados en los años 1990 evidenciaron incremento en la talla adulta entre 0,5 y 3,3 cm, pero estos estudios no tenían población control. Yanovsky et al, entre los que nos contamos nosotros, evaluamos 50 adolescentes con talla baja idiopática y desarrollo puberal normal, 26 de

los cuales fueron asignados a recibir tratamiento con análogos de GnRH durante 3,5 años, lo que produjo un incremento de 0,6 SDS en su talla final. El principal efecto adverso encontrado fue la disminución en la densidad mineral ósea, aunque no se estudió el impacto psicológico de retrasar la pubertad por un período prolongado en niños y niñas con desarrollo puberal a una edad normal[23].

Estudios recientes que han combinado análogos de GnRH con GH han documentado ganancias de talla entre -0,5 y 10 cm, pero ninguno de ellos tiene grupo control. Un estudio nuestro, con grupo control, que combina este tratamiento en pacientes con deficiencia de GH demostró una importante mejoría en la talla final comparado con el tratamiento sólo con GH[24]. El tratamiento combinado en nuestros pacientes no afectó su mineralización ósea[25]. Kamp y cols en un estudio randomizado, controlado de 3 años de tratamiento con análogos de GnRH más GH en niños con talla baja idiopática, concluyen que el tratamiento con análogos es efectivo en retardar el avance en la maduración esquelética, mientras que GH preserva la velocidad de crecimiento, lo que permitió una ganancia promedio en la talla adulta de 8 cm en niñas y 14 cm en varones. No se informa acerca del impacto en masa ósea del tratamiento combinado en este grupo[25]. Se debe mencionar que el tratamiento combinado de GH con análogos de GnRH es de muy alto costo, por lo que se debe reservar para pacientes muy seleccionados.

Inhibidores de la aromatasa

Es ampliamente reconocido que la inhibición de la síntesis de estrógenos retrasa la maduración ósea. Por este motivo, los inhibidores de la aromatasa P-450 podrían permitir aumentar la ganancia de talla por este mecanismo. Dunkel et al, han utilizado Letrozole, un potente inhibidor de la aromatasa, asociado a Testosterona en varones con retardo constitucional. El seguimiento por 24 meses evidenció en estos pacientes un incremento promedio en la talla de 5,9 cm, con un avance de la edad ósea de 0,7 años por año de incremento en la edad cronológica, sin documentarse evidencia de alteraciones en la mineralización ósea[27,28]. Hasta el momento no existen datos más allá de los 24 meses de seguimiento que permitan evaluar la seguridad y eficacia de este tratamiento. Tampoco hay información sobre el uso de estos fármacos en niñas. Teóricamente dicho tratamiento podría afectar el metabolismo glucídico, lipídico y óseo, así como la función cardiovascular si se mantiene por un tiempo prolongado[29-31].

Perspectivas futuras

Los avances en el diagnóstico de las diferentes patologías que conforman el síndrome de talla baja idiopática permitirá diagnosticar con mayor precisión a algunos de estos pacientes, debido a la disponibilidad de nuevas técnicas de diagnóstico molecular. De este modo, se podrá ir clasificando mejor a los pacientes con talla baja idiopática y las series publicadas se podrán ir depurando de pacientes con otros diagnósticos. Esto permitirá establecer con mayor precisión el posible beneficio de fármacos como la GH en pacientes con talla baja idiopática "verdadera". Por otra parte el reconocimiento de pacientes con insensibilidad a GH debido a alteraciones post receptor, sumado al advenimiento de fármacos tales como IGF-1 asociado a IGFBP-3 permitirá plantear nuevas alternativas terapéuticas con mayor justificación fisiológica para algunos de estos pacientes.

Conclusión

El manejo del paciente con talla baja idiopática plantea un desafío diagnóstico para el endocrinólogo. Los recientes avances para determinar en forma más precisa la etiología de la talla baja, permitirán clasificar mejor a un grupo de pacientes que no tienen talla baja "idiopática", sino otra causa de su retardo del crecimiento. Ello redundará en un tratamiento realmente dirigido a la verdadera causa de la talla baja para algunos de estos pacientes. Los avances que se han observado en este campo permiten abrigar esperanzas de lograr un diagnóstico más preciso y un tratamiento con mejor justificación etiológica en una proporción creciente de pacientes catalogados hasta ahora como portadores de una talla baja "idiopática".

El tratamiento con GH se podrá entonces reservar para pacientes con talla baja idiopática "verdadera" y constituir una alternativa razonable para un grupo de estos pacientes. Como se mencionó previamente, los pacientes que son candidatos a dicho tratamiento deben ser seleccionados cuidadosamente y algunos casos extremos requerirán tratamiento de GH combinado con análogos de GnRH. El advenimiento de otras herramientas terapéuticas, tales como los inhibidores de la aromatasa podría tener utilidad en los maduradores óseos rápidos, aunque queda por determinar si la inducción de hipoestrogenismo durante un período prolongado durante la adolescencia en varones podría inducir efectos negativos.

Bibliografía

1. Lindsay R, Feldkamp M, Harris D, Robertson J, Rallison M. Utah Growth Study: growth standards and the prevalence of growth hormone deficiency. J Pediatr. 1994;125:29-35.
2. Ranke MB. Towards a consensus on the definition of idiopathic short stature. Horm Res. 1996;45:64-6.
3. Gubitosi-Klug RA, Cuttler L. Idiopathic Short Stature. Endocrinol Metab Clin N Am. 2005;34:565-80.

4. Theunissen NC, Kamp GA, Koopman HM, Zwinderman KA, Vogels T, Wit JM. Quality of life and self-esteem in children treated for idiopathic short stature. J Pediatr. 2002;140:507-15.

5. Downie AB, Mulligan J, Stratford RJ, Betts PR, Voss LD. LD Are short normal children at a disadvantage? The Wessex growth study. BMJ. 1997;314:97–100.

6. Ulph F, Betts P, Mulligan J, Stratford RJ. Personality functioning: the influence of stature. Arch Dis Child. 2004;89:17-21.

7. 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 insensitivity: the role of growth-hormone receptor mutations in idiopathic short stature. J Pediatr. 1997;131:S51-5.

8. 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.

9. Sjoberg M, Salazar T, Espinosa C, Dagnino A, Avila A, Eggers M, Cassorla F, Carvallo P, Mericq MV. Study of GH sensitivity in Chilean patients with idiopathic short stature. J Clin Endocrinol Metab. 2001;86:4375-81.

10. Pantel J, Legendre M, Cabrol S, Hilal L, Hajaji Y, Morisset S, Nivot S, Vie-Luton MP, Grouselle D, de Kerdanet M, Kadiri A, Epelbaum J, Le Bouc Y, Amselem S. Loss of constitutive activity of the growth hormone secretagogue receptor in familial short stature. J Clin Invest. 2006;116:760-8.

11. Buchlis JG, Irizarry L, Crotzer BC, Shine BJ, Allen L, MacGillivray MH. Comparison of final heights of growth hormone treated vs untreated children with idiopathic growth failure. J Clin Endocrinol Metab. 1998;83:1075-79.

12. Albanese A, Stanhope R. Predictive factors in the determination of final height in boys with constitutional delay of growth and puberty. J Pediatr. 1995;126:545-50.

13. Bramswig JH, Fasse M, Holthoff ML, von Lengerke HJ, von Petrykowski W, Schellong G. Adult height in boys and girls with untreated short stature and constitutional delay of growth and puberty: accuracy of five different methods of height prediction. J Pediatr. 1990;117:886-91.

14. Guyda HJ. Use of growth hormone in children with short stature and normal growth hormone release: a growing problem. Trends in Endocrinol Metab. 1994;5:334-40.

15. Cuttler L, Silvers JB, Singh J, Marrero U, Finkelstein B, Tannin G, Neuhauser D. Short stature and growth hormone therapy. A national study of physician recommendation patterns. JAMA. 1996;276:531-7.

16. Finkelstein BS, Imperiale TF, Speroff T, Marrero U, Radcliffe DJ, Cuttler L. Effect of growth hormone therapy on height in children with idiopathic short stature. Arc Pediatr Adolesc Med. 2002;156:230-40.

17. Hintz RL, Attie KM, Baptista J, Roche A. Effect of growth hormone treatment on adult height of children with idiopathic short stature. N Engl J Med. 1999;340:502-7.

18. Leschek EW, Rose SR, Yanovski JA, Troendle JF, Quigley CA, Chipman JJ, Crowe BJ, Ross JL, Cassorla FG, Blum WF, Cutler GB Jr, Baron J. Effect of growth hormone treatment on adult height in peripubertal children with idiopathic short stature: A randomized, double-bind, placebo-controlled trial. J Clin Endocrinol Metab. 2004;89:3140-8.

19. Wit JM, Rekers-Mombarg LT, Cutler GB, Crowe B, Beck TJ, Roberts K, Gill A, Chaussain JL, Frisch H, Yturriaga R, Attanasio AF. Growth hormone (GH) treatment to final height in children with idiopathic short stature: Evidence for a dose effect. J Pediatr. 2005;146:45-53.

20. Kemp SF, Kuntze J, Attie KM, Maneatis T, Butler S, Frane J, Lippe B. Efficacy and safety results of long-term growth hormone treatment of idiopathic short stature. J Clin Endocrinol Metab. 2005;90:5247-53.

21. Quigley CA, Gill AM, Crowe BJ, Robling K, Chipman JJ, Rose SR, Ross JL, Cassorla FG, Wolka AM, Wit JM, Rekers-Mombarg LT, Cutler GB Jr. Safety of growth hormone treatment in pediatric patients with idiopathic short stature. J Clin Endocrinol Metab. 2005;90:5188-96.

22. Cuttler L. Editorial: Safety and efficacy of growth hormone treatment for idiopathic short stature. J Clin Endocrinol Metab. 2005;90:5502-4.

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

24. Mericq MV, Eggers M, Avila A, Cutler GB Jr, Cassorla F. Near final height in pubertal growth hormone (GH.-deficient patients treated with GH alone or in combination with luteinizing hormone-releasing hormone analog: results of a prospective, randomized trial. J Clin Endocrinol Metab. 2000;85(2):569-73.

25. Mericq V, Gajardo H, Eggers M, Avila A, Cassorla F. Effects of treatment with GH alone or in combination with LHRH analog on bone mineral density in pubertal GH-deficient patients. J Clin Endocrinol Metab. 2002;87:84-9.

26. Kamp GA, Mul D, Waelkens JJ, Jansen M, Delemarre-van de Waal HA, Verhoeven-Wind L, Frolich M, Oostdijk W, Wit JM. A randomized controlled trial of three years growth hormone and gonadotropin releasing hormone agonist treatment in children with idiopathic short stature and intrauterine growth retardation. J Clin Endocrinol Metab. 2001;86:2969-75.

27. Wickman S, Kajantie E, Dunkel L. Effects of suppression of estrogen action by the P450 aromatase inhibitor Letrozole on bone mineral density and bone turnover in pubertal boys. J Clin Endocrinol Metab. 2003;88:3785–93.

28. Hero M, Norjavaara E, Dunkel L. Inhibition of estrogen biosynthesis with a potent aromatase inhibitor increases predicted adult height in boys with idiopathic short stature: A randomized controlled trial. J Clin Endocrinol Metab. 2005;90: 6396-402.

29. Morishima A, Grumbach MM, Simpson ER, Fisher C, Qin K. Aromatase deficiency in male and female siblings caused by a novel mutation and the physiological role of estrogens. J Clin Endocrinol Metab. 1995;80:3689-98.

30. Herrmann BL, Janssen OE, Hahn S, Broecker-Preuss M, Mann K. Effects of estrogen replacement therapy on bone and glucose metabolism in a male with congenital aromatase deficiency. Horm Metab Res. 2005;37:178-83.

31. Maffei L, Murata Y, Rochira V, Tubert G, Aranda C, Vazquez M, Clyne CD, Davis S, Simpson ER, Carani C. Dysmetabolic syndrome in a man with a novel mutation of the aromatase gene: effects of testosterone, alendronate, and estradiol treatment. J Clin Endocrinol Metab. 2004;89:61-70.

32. McCaughey ES, Mulligan J, Voss LD, Betts PR. Randomised trial of growth hormone in short normal girls. Lancet. 1998; 28;351:940-4.

Beneficios y efectos secundarios del tratamiento con análogos de la GnRH en la pubertad precoz central

F. Rodríguez Hierro

Profesor Titular Universidad de Barcelona. Hospital de Sant Joan de Déu de Barcelona

Hace ahora más de 50 años que Lawson Wilkins señalaba en un editorial del New England Journal of Medicine cuyo título era "*La necesidad de un inhibidor de las gonadotropinas*" que *"Un método de suprimir las secreción de las gonadotropinas hipofisarias…podría conducir a la prevención o control de la pubertad precoz"*[1]. Casi 30 años más tarde se comunicaban los excelentes resultados obtenidos para detener la pubertad precoz en una niña de dos años con un agonista de la hormona liberadora de las gonadotropinas de acción prolongada (aGnRH) y se proponía este medicamento como posible tratamiento de la pubertad precoz idiopática[2].

En la actualidad nadie duda que los aGnRH constituyen el tratamiento de elección de la pubertad precoz central (PPC): la detención de la pubertad es inmediata, el efecto se mantiene durante años y desaparece rápidamente cuando se retira la medicación, mejora la talla final y por otra parte sus efectos secundarios son poco frecuentes y de menor importancia.

En el momento actual el interés del uso de los agonistas se centra básicamente en tres interrogantes, que tienen relación, más que con la pubertad precoz, con el crecimiento y con la talla final: *1)* ¿Mejoran la talla final de pacientes que simplemente presentan una pubertad adelantada?; *2)* ¿mejoran la talla final de pacientes con talla baja idiopática bien como tratamiento único o bien como tratamiento asociado a hormona de crecimiento?, y *3)* ¿mejoran la talla final de pacientes carentes de hormona de crecimiento, en este caso siempre como tratamiento complementario de la administración sustitutiva de hormona de crecimiento?. En estas tres posibles indicaciones la justificación fisiopatológica parece clara: Los agonistas frenarían y retrasarían la función gonadotropa de la hipófisis y consiguientemente la maduración de las gónadas y la producción de esteroides sexuales, con lo que se retrasaría el cierre de la epífisis y se prolongaría el tiempo de crecimiento prepuberal. Hasta aquí todo es rigurosamente cierto, pero… ¿justifican los datos clínicos existentes, es decir la mejoría de la talla final, el uso de agonistas en pacientes con talla baja y mal pronóstico de talla final pero sin pubertad precoz? Esto es motivo de controversia y la relación beneficio/riesgo no siempre es favorable.

EFECTOS BENEFICIOSOS

Hormonales

Tras unos días en que ejercen un estímulo hipofisario y aumentan transitoriamente el nivel de gonadotropinas y consecuentemente el de esteroides sexuales en plasma la hipófisis deja de producir y liberar gonadotropinas y los niveles de esteroides sexuales caen a niveles prepuberales. Se reduce también la secreción de GH.

Clínicos

En las niñas se observa una regresión de los caracteres sexuales secundarios: las mamas pierden turgencia y disminuyen de tamaño, el útero y los ovarios disminuyen igualmente de tamaño, el flujo vaginal se reduce y la menstruación, si es que hay había aparecido, desaparece. En los niños el volumen testicular disminuye, las erecciones se hacen menos frecuentes y las poluciones, si habían aparecido, desaparecen. En ambos sexos el pelo sexual persiste o incluso aumenta ligeramente. Por otra parte, se ha señalado menor agresividad y una mejoría en el comportamiento y rendimiento escolar.

Correspondencia: Prof. F. Rodríguez Hierro
Hospital de Sant Joan de Déu de Barcelona
P.º Sant Joan de Déu, 2. 08950. Esplugues (Barcelona).

Crecimiento, maduración ósea y talla final

La velocidad de crecimiento y de maduración ósea se reducen. La maduración ósea avanza muy lentamente y la relación edad ósea/edad cronológica, que en el momento del diagnóstico suele estar claramente aumentada y ser superior a la unidad, tiende a disminuir y a acercarse a la unidad, mejorándose de esta forma el pronóstico de talla final.

El lento avance de la maduración ósea y el retraso del cierre del cartílago de crecimiento que suelen ser mas intensos que la reducción de la velocidad de crecimiento hacen que el pronóstico de talla final mejore. En el momento actual hay numerosas series de pacientes con PPC que han alcanzado la talla final[3-8]. En general en la mayoría de los pacientes la talla final alcanzada es mejor a la que existe al inicio del tratamiento y peor que la que se estima al final del mismo y en casi todos los casos se encuentra próxima a la talla diana familiar y en las chicas suele ser superior a 150 cm. En todo caso, hay una amplia variación individual y entre los factores que mejoran la talla final figuran: talla alta al inicio del tratamiento, escaso avance de la edad ósea al inicio del tratamiento, talla diana familiar alta, tratamiento precoz y continuado, hasta una edad ósea de 12,0-12,5 años en chicas y entre 13,0 y 14,0 en varones, sexo femenino, edad tardía al iniciarse la pubertad y PPC de mecanismo idiopático.

Efectos secundarios

Se han descrito numerosos efectos secundarios, pero en general son poco frecuentes y de importancia secundaria.

Reacciones locales de dolor e intolerancia

Parecen casi inevitables si se tiene en cuenta el carácter "*depot*" del fármaco. No obstante, los productos liofilizados actuales se toleran mucho mejor que las primeras preparaciones no liofilizadas que requerían una aguja muy gruesa para su administración.

El tratamiento actual consiste habitualmente en la administración cada 28 días del agonista por vía intramuscular profunda. Con la intención de reducir la frecuencia de las inyecciones se ha probado si la administración de una dosis mas elevada podría mantener frenada la hipófisis durante un periodo de tiempo mayor sin que aumentasen por ello los efectos secundarios asociados. Los resultados han sido positivos y en un estudio multicéntrico abierto[9] se ha comprobado que la administración de una inyección trimestral de 11,2 mg de acetato de triptorelina, tiene efectos clínicos y analíticos comparables a la administración de una dosis mensual de 3,75 mg del mismo producto, reduciéndose de esta forma a un tercio las inyecciones que requiere un paciente con pubertad precoz.

En este camino de evitar o reducir la frecuencia de las inyecciones recientemente se ha comunicado un ensayo que utiliza la implantación subcutánea bajo anestesia de histrelina capaz de suprimir la función ovárica durante más de un año en niñas afectas de pubertad precoz[10]. Si estos datos iniciales se confirmasen se habría simplificado considerablemente el tratamiento.

Metrorragia al inicio del tratamiento

Cuando el estadio de maduración sexual está avanzado (estadio de Tanner tres o superior) existe desarrollo endometrial y la administración del agonista, al reducir al cabo de unos días los niveles de estrógenos plasmáticos, ocasiona una descamación de este endometrio y la aparición de un episodio menstrual. Algunos autores han preconizado el uso de antiandrógenos, como el acetato de ciproterona, los días que preceden a la primera inyección de análogos pero la utilidad de este tratamiento parece dudosa.

Síntomas de deprivación hormonal

Cuando el tratamiento se inicia en niñas con pubertad muy avanzada pueden aparecer algunos signos de deprivación hormonal de tipo menopáusico como sofocos, astenia y cefalea, como ocurre en mujeres adultas cuando se utiliza este fármaco para otras indicaciones como la endometriosis. En general estos síntomas son transitorios.

Posibles repercusiones sobre la futura función gonadal

Numerosos estudios han señalado que la inhibición de la función gonadal es reversible[5]. Al suspender el tratamiento la función gonadal rápidamente se reactiva lo que se evidencia tanto por datos analíticos (elevación de los esteroides sexuales tanto basalmente como tras estímulos de liberación) como por los datos clínicos (desarrollo de las mamas y menarquia). En general ya a los tres meses de retirar el medicamento se puede comprobar una respuesta puberal de la hipófisis al estímulo con GnRH y también al cabo de este tiempo han aumentado de tamaño las mamas y el útero Al cabo de unos 18-20 meses aparece o reaparece la menstruación de forma normal y se conoce que muchas mujeres tratadas han tenido hijos sin ningún problema.

No puede descartarse, sin embargo, que el bloqueo farmacológico del eje hipotálamo-hipófisis-gónadas durante años no afecte a la posterior integridad funcional de este eje hormonal. Un estudio ha mostrado que cinco años después de retirar el tratamiento con agonistas en pacientes tratadas por pubertad precoz el volumen de los ovarios seguía estando aumentado y que persistían alteraciones de la respuesta de gonadotropinas de la hipófisis al estímulo con GnRH[11]. La importancia de estas alteraciones y si desaparecen con los años no es conocido.

Reducción excesiva de la velocidad de crecimiento

En algunos pacientes, generalmente al cabo de dos o tres años de tratamiento, la velocidad de crecimiento disminuye haciéndose inferior a la normal comprometiendo el pronóstico de talla final. La causa de este enlentecimiento excesivo se ha atribuido a envejecimiento del cartílago producido por los estrógenos elevados previos al tratamiento con agonistas[7] , pero de forma constructiva algunos autores han pensado que un tratamiento demasiado intenso reduciría los niveles de esteroides sexuales a niveles inferiores a los prepuberales normales y han ensayado la administración de pequeñas dosis de esteroides que tendrían un efecto compensatorio. Así Lampit[12] ha obtenido buenos resultados asociando a los agonistas dosis muy pequeñas de estrógenos (8 mcg/día de estrógenos equinos conjugados) y Vottero[13] ha añadido una pequeña dosis de oxandrolona (0,06 mg/Kg/día) comunicándose en ambos estudios resultados beneficiosos. En esta misma línea una conducta más simple puede ser reducir la dosis de aGNRH a inyectar mensualmente lo que es factible siempre que la pubertad esté detenida clínica y analíticamente. Con esta simple medida he comprobado en mas de una ocasión que volvía a aumentar la velocidad de crecimiento.

Epifisiolisis de la cabeza del fémur

Recientemente se han descrito algunos casos aislados, tanto durante al tratamiento[14] como al retirarlo[15] pero su relación directa con el tratamiento es dudosa dada la frecuencia de esta patología en adolescentes normales. Aunque es posible que la reducción de hormonas sexuales inducida por el tratamiento debilite el cartílago de crecimiento y facilite esta complicación.

Reducción del índice de masa corporal

Diversos estudios han señalado que en el momento del debut los pacientes con pubertad precoz tienden a tener un índice de masa corporal (IMC) moderadamente elevado[16], posiblemente relacionado con los cambios hormonales que acompañan el comienzo de la pubertad. Los datos existentes sobre los efectos del tratamiento con agonistas sobre este IMC son contradictorios. En algunas revisiones este índice ya elevado inicialmente persiste o incluso aumenta durante el tratamiento[11]. En otras revisiones, por el contrario el tratamiento parece reducir el IMC, así en un extenso y reciente estudio multicéntrico abierto realizado en 101 chicas con pubertad central se encontró que el tratamiento prolongado, mas de dos años, con abolición completa de la función gonadotropa de la hipófisis, redujo muy significativamente el porcentaje de pacientes con un IMC superior a 2 DE ya que pasó de 23,8% de las 101 pacientes seguidas a solo un 4%[17]. La evolución después de retirar el tratamiento también es controvertida y mientras algunos autores señalan que persiste o aumenta otros señalan que se reduce

Alteraciones psicológicas

En pacientes adultos, varones y mujeres, tratados con agonistas se han detectado diversas alteraciones como disminución de la capacidad función de aprendizaje labilidad emocional y depresión[18].

Reducción de la mineralización ósea

En los pacientes con pubertad precoz no tratada la densidad mineral ósea suele estar moderadamente elevada para la edad cronológica y normal o casi normal para la edad ósea. Teóricamente durante el tratamiento con agonistas la mineralización ósea debe disminuir ya que este tratamiento reduce los niveles de estrógenos y también la secreción de GH, y ambas hormonas desempeñan un papel importante en la mineralización del esqueleto. Diversos estudios clínicos[8,19-21] han confirmado esta consideración teórica. Pero estos efectos parecen ser reversibles y en la edad adulta no parece estar reducida la masa ósea total[19,22] aunque esta favorable evolución no es compartida por todos[21]. Algunos autores[8] han valorado si la administración de un suplemento de calcio a pacientes con pubertad precoz tratados durante largo tiempo con agonistas modificaba la masa ósea en la edad adulta y han encontrado las pacientes que habían recibido suplemento tenían densitometrías óseas mas elevadas.

Otras indicaciones

Pubertad adelantada y mal pronóstico de talla final

Los adolescentes con pubertad adelantada y mal pronóstico de talla final son frecuentes en la práctica clínica e inquietan a la familia y al médico. La administración de GH aislada no parece el tratamiento ideal que pueda normalizar la talla final porque el tiempo que queda para que la GH pueda hacer efecto es pequeño y aumentar la dosis de GH no está exento de riegos pues puede acelerar la maduración ósea y hacer progresar la pubertad[23]. Una tentativa para resolver esta situación ha sido desde hace años administrar aGnRH bien de forma aislada bien asociada a GH aunque los pacientes ni tengan una auténtica pubertad precoz ni tampoco una carencia de GH demostrable por pruebas de estimulación. Los resultados de estas opciones son heterogéneos.

Mul et al[24] compararon los resultados obtenidos al tratar durante tres años 14 niñas adoptadas que habían iniciado la pubertad antes de 10 años con la asociación aGnRH mas GH con los resultados obtenidos en un grupo de 12 niñas de características similares y tratadas exclusivamente con aGnRH, todas ellas con mal pronóstico de talla final y observaron en todos los casos

una talla final superior a la prevista inicialmente y que la asociación con GH no mejoraba los resultados. En el grupo de pacientes que recibieron aGnRH exclusivamente la talla media final fue 155,0 cm superior a la talla prevista que era de 149,8 cm y en el grupo de pacientes que recibieron la asociación la talla media final fue de 155,0 cm igualmente superior a la talla prevista que era de 146,8 cm. En un estudio muy similar Tuvemo et al[25] encuentran en el mismo tipo de pacientes, chicas adoptadas con pubertad precoz o adelantada, resultados algo diferentes ya que la talla media en el grupo de pacientes tratado con GH mas aGnRH la talla media final fue algo superior a la del grupo tratado con aGnRH exclusivamente (158,9 *versus* 155,8 cm).

Otros autores como Bouvattier[26], Lazar[6] y Cassio[27] han utilizado como único tratamiento aGnRH y no han encontrado diferencias significativas en la talla media final entre las pacientes tratadas y las pacientes sin tratar. Bouvattier[26] estudia 30 chicas cuya pubertad se había iniciado entre los 8,4 y 10 años, 20 de ellas recibieron el agonista y 10 quedaron sin tratamiento la talla media final no se modificó significativamente, en el grupo de tratadas fue de 157,6 cm y en el de no tratadas de 156,1 cm. Lazar[6] estudia 126 niñas de 8 a 9 años, hace dos grupos de pacientes auxológicamente similares, tratadas y no tratadas y encuentra que en las tratadas, como era de esperar, la menarquia se retrasa, pero la talla media final fue casi idéntica, en las tratadas 157,2 cm y en las no tratadas 156,6 cm. Cassio[27] estudia 46 chicas con inicio puberal entre 7,5 años y 8,5 años, y hace dos grupos tratadas con agonista y no tratadas y encuentra como los anteriores autores que la talla final media es muy parecida en ambos grupos (158,1 y 158,6 cm respectivamente) concluye señalando que los análogos no tienen aparente efecto sobre la talla final en personas cuya pubertad se inicia entre los 7,5 y los 8,5 años.

Carencia de GH

Muchos pacientes con carencia de GH no alcanzan su talla diana familiar a pesar del tratamiento sustitutivo con GH. Esto ocurre especialmente en aquellos pacientes en los que al iniciar la pubertad tienen una talla muy baja. En estos casos una opción para tratar de mejorar la talla final es aumentar la dosis de GH y otra opción es asociar aGnRH a la GH. Diversos estudios, Tauber[28], Meriq[29], Mul[30] y Sagesse[31] entre otros han aportado datos sobre el efecto beneficioso de esta asociación comparando la talla final de pacientes tratados sólo con GH con grupos de pacientes que recibieron GH y aGnRH conjuntamente. Aunque los datos son limitados todos los estudios apuntan en la misma dirección: esta asociación resulta beneficiosa.

Tauber et al[28] en un estudio retrospectivo y comparando pacientes con carencia de GH tratados con GH y pacientes tratados con la asociación de GH mas GnRH encuentran que esta asociación puede mejorar la talla especialmente cuando se usa en chicas con talla particularmente bajas y en pacientes que sufrieron retraso de crecimiento intrauterino.

Sagesse et al[31] han comunicado que en chicas adolescentes con carencia de GH y mal pronóstico de talla final el tratamiento combinado aumenta significativamente la talla final.

Mul et al[30] han presentado un análisis retrospectivo de la talla final de pacientes con carencia de GH que han sido tratados con la asociación aGnRH mas GH, la administración de la aGnRH se había efectuado poco después de iniciarse la pubertad y concluyen que con esta asociación los pacientes alcanzaron una talla final próxima a la genética y superior en aproximadamente 1,0 DE (unos 6-7 cm) sobre la talla alcanzada con GH sólo.

La administración de aGnRH a pacientes con carencia de GH puede en principio agravar la osteopenia que con frecuencia presentan los pacientes con carencia de GH. Meriqet al[29] han valorado este posible efecto secundario comparando los cambios de la densidad mineral ósea en pacientes púberes carentes de GH tratados con GH y en pacientes tratados con GH mas aGnRH durante varios años y han encontrado que aunque estos últimos tienen menor contenido mineral óseo que los pacientes tratados sólo con GH las diferencias desaparecen cuando alcanzan la talla final.

Talla baja idiopática

La talla baja idiopática es un motivo muy frecuente de consulta. El pronóstico de talla final en estos pacientes es malo. No se dispone de un tratamiento eficaz y claramente establecido para mejorar la talla final de estos pacientes y diversas opciones terapéuticas están siendo ensayadas, La administración de GH aislada tiene efectos limitados. En los últimos años se ensaya el empleo de aGnRH bien de forma aislada bien asociada a la administración de GH

Yanovski et al[21] comunicaron la eficacia de tratar a estos pacientes con AGnRH. Hizo dos grupos de chicas adolescentes de características auxológicas semejantes, uno de ellos recibió tratamiento durante un tiempo medio de 3,5 años con aGnRH mientras que el otro recibió placebo. La talla final media en el grupo de adolescentes tratadas fue 7 cm superior a la talla media final en el grupo placebo y 4,2 cm superior a la talla pronosticada al inicio del tratamiento (alrededor de 0,5 DE), aunque quedó aún un 0,8 DE por debajo de la talla diana familiar. Los autores acaban su comunicación recomendando que el tratamiento con agonistas no puede ser rutinariamente recomendado para aumentar la talla de pacientes concon talla baja idiopática y pubertad cronológicamente normal.

Una de las comunicaciones *priceps* sobre el uso de agonistas asociado a GH en el tratamiento de la talla baja idiopática corresponde a Pasquino y cols[32]. Estos autores compararon la talla adulta de un grupo de 12 chicas, con una edad media de unos 10 años con secreción de GH normal y pubertad normal o adelantada, tratadas con la asociación de GH y agonistas durante un tiempo medio de 5 años, con la talla adulta de otro grupo de igual número de chicas de características similares tratadas durante un tiempo similar pero únicamente con GH. Las chicas tratadas con la asociación de GH y aGnRH mostraron una talla adulta de unos 10 cm superior a la talla prevista antes del tratamiento (P > 0,001) y claramente superior a la talla diana familiar. Las chicas tratadas exclusivamente con GH mostraron una ganancia menor, la talla adulta media fue unos 6 cm superior a la talla media prevista a la inicio del tratamiento pero en 4 de ellas la ganancia fue inferior a 4,0 cm.

BIBLIOGRAFÍA

1. Wilkins L. The need for an inhibitor of gonadotropin. J Clin Endocrinol Metab. 1953;13:739-41.
2. Crowley WF Jr, Comité F, Vale W, Rivier J, Loriaux DL, Cutler GB Jr. Therapeutic use of pituitary desensitization with a long-acting LHRH agonist: a potencial new treatment for idiopathic precocious puberty. J Clin Endocrinol Metab. 1981;52:370-2.
3. Antoniazzi F, Zamboni G. Central precocious puberty: current treatment options. Paediatr Drugs. 2004;6:211-31.
4. Klein KO, Barnes KM, Jones JV, Feuillan PP, Cutler GB Jr. Increased final height in precocious puberty after long-term treatment with LHRH agonists: the National Institutes of Health experience. J Clin Endocrinol Metab. 2001;86:4711-6.
5. Tanaka T, Niimi H, Matsuo N, Fujieda K, Tachibana K, Ohyama K, Satoh M, Kugu K. Results of long-term follow-up after treatment of central precocious puberty with leuprorelin acetate: evaluation of effectiveness of treatment and recovery of gonadal function. J Clin Endocrinol Metab. 2005;90:1371-6.
6. Lazar L, Kauli R, Pertzelan A, Phillip M. Gonadotropin-suppressive therapy in girls with early and fast puberty affects the pace of puberty but not total pubertal growth or final height. J Clin Endocrinol Metab. 2002;87:2090-4.
7. Weise M, Flor A, Barnes KM, Cutler GB Jr, Baron J. Determinants of growth during gonadotropin-releasing hormone analog therapy for precocious puberty. J Clin Endocrinol Metab. 2004;89:103-7.
8. Antoniazzi F, Zamboni G, Bertoldo F, Lauriola S, Mengarda F, Pietrobelli A, Tato L. Bone mass at final height in precocious puberty after gonadotropin-releasing hormone agonist with and without calcium supplementation. J Clin Endocrinol Metab. 2003;88:1096-101.
9. Carel JC, Blumberg J, Seymour C, Adamsbaum C, Lahlou N; Triptorelin 3-month CPP Study Group. Three-month sustained-release triptorelin (11.25 mg) in the treatment of central precocious puberty. Eur J Endocrinol. 2006;154:119-24.
10. Hirsch HJ, Gillis D, Strich D, Chertin B, Farkas A, Lindenberg T, Gelber H, Spitz IM. The histrelin implant: a novel treatment for central precocious puberty. Pediatrics 2005;116:e798-802.
11. Feuillan PP, Jones JV, Barnes K, Oerter-Klein K, Cutler GB Jr. Reproductive axis after discontinuation of gonadotropin-releasing hormone analog treatment of girls with precocious puberty: long term follow-up comparing girls with hypothalamic hamartoma to those with idiopathic precocious puberty. J Clin Endocrinol Metab. 1999;84:44-9.
12. Lampit M, Golander A, Guttmann H, Hochberg Z. Estrogen mini-dose replacement during GnRH agonist therapy in central precocious puberty: a pilot study. J Clin Endocrinol Metab. 2002;87:687-90.
13. Vottero A, Pedori S, Verna M, Pagano B, Cappa M, Loche S, Bernasconi S, Ghizzoni L. Final height in girls with central idiopathic precocious puberty treated with GnRH analogue and oxandrolone. J Clin Endocrinol Metab. 2006 (en prensa).
14. Yamato F, Takaya J, Higashino H, Yamanouchi Y, Suehara H, Kobayashi Y. Slipped capital femoral epiphysis during the treatment of precocious puberty with a gonadotropin-releasing hormone-agonist: aetiological considerations. Eur J Pediatr. 2005;164:173-4.
15. van Puijenbroek E, Verhoef E, de Graaf L. Slipped capital femoral epiphyses associated with the withdrawal of a gonadotrophin releasing hormone. BMJ. 2004;328:1353.
16. Heger S, Partsch CJ, Peter M, Blum WF, Kiess W, Sippell WG. Serum leptin levels in patients with progressive central precocious puberty. Pediatr Res. 1999;46:71-5.
17. Arrigo T, De Luca F, Antoniazzi F, Galluzzi F, Segni M, Rosano M, Messina MF, Lombardo F. Reduction of baseline body mass index under gonadotropin-suppressive therapy in girls with idiopathic precocious puberty. Eur J Endocrinol. 2004;150:533-7.
18. Green HJ, Pakenham KI, Headley BC, Yaxley J, Nicol DL, Mactaggart PN, Swanson C, Watson RB, Gardiner RA. Altered cognitive function in men treated for prostate cancer with luteinizing hormone-releasing hormone analogues and cyproterone acetate: a randomized controlled trial. BJU Int. 2002;90:427-32.
19. Antoniazzi F, Zamboni G, Bertoldo F, Lauriola S, Tato L. Bone development during GH and GnRH analog treatment. Eur J Endocrinol. 2004;151 Suppl 1:S47-54.
20. Sluis IM, Boot AM, Krenning EP, Drop SLS, Muink Keizer-Scharama S Longitudinal follow-up of bone density and body composition in children with precocious or early puberty before, during and after cessation of gnRH agonist therapy. J Clin Endocrinol Metab. 2002;87:506-12.
21. Yanovski JA, Rose SR, Municchi G, Pescovitz, Hill SC, Cassorla FG, Cutler GB. Treatment with a luteinizing hormone–releasing hormone agonist in adolescents with short stature. N Engl J Med. 2003;348:908-17.
22. Heger S, Partsch CJ, Sippell WG. Long-term outcome after depot gonadotropin-releasing hormone agonist treatment of central precocious puberty: final height, body proportions, body composition,bone mineral density, and reproductive function. J Clin Endocrinol Metab. 1999;84:4583-90.
23. Kamp GA, Waelkens JJ, de Muinck Keizer-Schrama SM, 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.
24. Mul D, Oostdijk W, Waelkens JJ, Drop SL. Final height after treatment of early puberty in short adopted girls with gonadotrophin releasing hormone agonist with or without growth hormone Clin Endocrinol (Oxf). 2005;63:185-90.
25. Tuvemo T, Jonsson B, Gustafsson J, Albertsson-Wikland K, Aronson AS, Hager A,Ivarson S, Kristrom B, Marcus C, Nilsson KO, Westgren U, Westphal O, Aman J,Proos LA. Final height

after combined growth hormone and GnRH analogue treatment in adopted girls with early puberty. Acta Paediatr. 2004; 93:1456-62.

26. Bouvattier C, Coste J, Rodrigue D, Teinturier C, Carel JC, Chaussain JL, Bougneres PF. Lack of effect of GnRH agonists on final height in girls with advanced puberty:a randomized long-term pilot study. J Clin Endocrinol Metab. 1999;84:3575-8.
27. Cassio A, Cacciari E, Balsamo A, Bal M, Tassinari D. Randomised trial of LHRH analogue treatment on final height in girls with onset of puberty aged 7.5-8.5 years. Arch Dis Child. 1999;81:329-32.
28. Tauber M, Berro B, Delagnes V, Lounis N, Jouret B, Pienkowski C, Oliver I, Rochicciol P.Can Some Growth Hormone (GH)-Deficient Children Benefit from Combined Therapy with Gonadotropin-Releasing Hormone Analogs and GH? Results of a Retrospective Study .J Clin Endocrinol Metab. 2003;88:1179–83.
29. Mericq V, Fajardo H, Eggers M, Avila A, Cassorla F. Effects of Treatment with GH Alone or in Combination with LHRH Analog on Bone Mineral Density in Pubertad GH-Deficient Patients J Clin Endocrinol Metab. 2002;87:84–9.
30. Mul D, Wit JM, Oostdijk W, Van den Broeck J; Dutch Advisory Group on Growth Hormone. The effect of pubertal delay by GnRH agonist in GH-deficient children on final height. J Clin Endocrinol Metab. 2001;86:4655-6.
31. Saggese G, Federico G, Barsanti S, Fiore L. The Effect of Administering Gonadotropin-Releasing Hormone Agonist with Recombinant-Human GrowthHormone (GH) on the Final Height of Girls with IsolatedGH Deficiency: Results from a Controlled Study. J Clin Endocrinol Metab. 2001;86:1900–4.
32. 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.

Nuevas estrategias terapéuticas en la diabetes mellitus tipo 1 en la edad pediátrica

R. Gomis

Departamento de Endocrinología, Hospital Clínico y Provincial, Facultad de Medicina, Universidad de Barcelona, Instituto de Investigaciones Biomédicas August Pi i Sunyer (IDIBAPS), Barcelona.

La diabetes mellitus tipo 1 es causada por una destrucción amplia de la población de células beta de los islotes pancreáticos. El desencadenante de esta forma de diabetes es desconocida. Se sospecha de un factor ambiental que, en un territorio genético de predisposición, provocaria una respuesta autoimmune que seria el mediador de la destrucción de la células productoras de insulina. Este proceso de actividad autoimmune puede detectarse años antes de la aparición de la enfermedad por la presencia en el suero de los pacientes que van a sufrirla de anticuerpos contra la decarboxilasa del ácido glutámico (Ab GAD), la insulina (Ab IAA) y tirosinfosfatasas (Ab IA2) que reflejan la actividad autoimmune que conlleva a la destrucción del islote pancreático. Las personas que sufren de diabetes a los que detectamos anticuerpos contras los péptidos antes señalados decimos que padecen diabetes tipo 1A, para diferenciarlos de aquellas que tambien sufren una diabetes insulinopénica sin autoimmunidad (diabetes tipo 1 B).

La diabetes tipo 1 A muestra una estrecha asociación con haplotipos específicos de los locus DQ-A y DQ-B del complejo de antígenos de histocompatibilidad de clase II (HLA). El proceso que lleva a la insulinopenia total varia de unos individuos a otros. En los niños y adolescentes acostumbra a ser muy rápido lo cual exige un tratamiento inmediato con insulina. En cambio, en los adultos el proceso puede ser más lento, y en algunos casos los pacientes afectos pueden responder con normoglicemia sólo frente a las medidas dietéticas. Esta forma de presentación de la enfermedad recibe el nombre de LADA (Late autoimmune diabetes). En un porcentaje importante de pacientes la diabetes mellitus autoimmune se asocia a otras enfermedades que tienen este desencadenante común como la enfermedad de Graves, la tiroiditis autoimmune, el Addison, la celiaquia, el lupus, etc.

La diabetes tipo 1 B o idiopática, no deja de ser una definición por exclusión. Se trata de aquellos pacientes que sufren de diabetes mellitus tipo 1 sin marcadores de autoinmunidad y con una evolución clínica de la enfermedad más lenta que la diabetes mellitus tipo 1 A por lo que refiere a la pérdida progresiva de la función de las células #b.

La diabetes mellitus tipo 1 tiene una incidencia anual de 10 nuevos casos diagnosticados por cien mil habitantes. Se diagnostica aedades tempranas de la vida, siendo su incidencia máxima en el período puberal.

La diabetes mellitus tipo 1 A se asocia a otras enfermedades autoimmunes (la enfermedad de Graves y la tiroiditis autoimmnune, la celíaquia, el Addison, el vitíligo, la anemia perniciosa). Es por ello que resulta necesario, en el momento del diagnóstico, explorar la presencia de anticuerpos antitiroidales para descartar una tireodopatia autoimmune, antimucosa gástrica para descartar una anemia perniciosa, antiadrenales para hacerlo con la enfermedad de Addison entre otros. Tampoco debería olvidarse el estudio del patrón lipídico en base al elevado riesgo cardiovascular que presentan las personas que sufren diabetes.

La diabetes mellitus es una enfermedad que empieza años antes que aparezcan sus síntomas. En un determinado sustrato genético aún no bien conocido, desencadenantes diversos son capaces de generar una respuesta autoinmune contra la morfología del islote, en especial sobre la población de células #b pancreáticas. En un primer momento esta agresión genera una destrucción parcial que no comporte la homeostasis del metabolismo y sólo comporta la presencia de autoanti-

Correspondencia: Dr. R. Gomis
Departamento de Endocrinología, Hospital Clínico y Provincial.
C/ Villarroel, 170. 08036 Barcelona

cuerpos contra proteínas del islote pancreático. Más adelante, incluso tras varios años, un segundo brote de autoinmunidad o una agresión mantenida sipone la pérdida de masa celular en una cantidad que si bien no supone una insulinopenia que genere trastornos clínicos si que puede provocar trastornos metabólicos menos graves, tales como una intolerancia hidrocarbonada a la sobrecarga oral con glucosa o la perdida de la pulsatilidad o de la fase rápida tras estímulo en la secreción de insulina. En poco tiempo esta pérdida de masa celular se agrava y la capacidad funcional del islote es insuficiente para mantener un adecuado metabolismo de los principios inmediatos y ya aparecen síntomas claros de diabetes mellitus tipo 1. De no mediar intervención terapéutica esta insulinopenia va a a provocar acidosis y deshidratación con estupor, coma y shock que conduce a la muerte del paciente.

Frente a esta historia natural me pregunto sino sería más eficiente la prevención de la enfermedad que el tratamiento. No hay duda que llevan razón. Sin embargo, la prevención de la enfermedad diabética, con medidas generales que pudieran modificar la aparición de la autoimmunidad, o mediante la modulación de la actividad autoimmune o la protección de la célula β frente la apoptosis inducida, ha resultado un fracaso. Ninguno de los tratamientos aplicado, que resultaron eficientes en animales de experimentación, ha dado resultados de interés en humanos. Se ha ensayado modificar los hábitos nutricionales (excluyendo proteína bovinas en la alimentación de los recién nacidos), inducir immunotolerancia mediante la administración precoz de insulina u otros péptidos en personas asintomáticas con marcadores de autoimmunidad, proteger la pérdida de masa celular mediante inhibidores de poli-ADP-ribosa como la nicotinamida y/o barrenderos de radicales libres y nada ha resultado exitoso. Aquellos taratamientos que podían dar buenos resultados como algunos immunodepresores (ciclosporina, azatioprina, algunos monoclonales) tienen un perfil de seguridad que no permite darlos en prevención de la enfermedad. Con los actuales conocimientos sólo somos capaces de prevenir las complicaciones y ello podemos hacerlo de varias maneras algunas ya señaladas, pero la más importante de todas es alcanzar un buen control metabólico de la diabetes mellitus.

En los últimos años, se ha logrado la identificación de aquellos factores que regulan la formación de células productoras de insulina a partir de células troncales así como inductores de replicación. Asimismo, estudios sobre la dinámica de la población celular del páncreas adulto han mostrado que las células β ajustan su número en función de distintos estados metabólicos que ocurren a lo largo de la vida tales como el embarazo o el aumento de masa corporal. La población de células #b es dinámica y experimenta cambios compensatorios para mantener la normoglicemia. La masa de células #b viene determinada por numerosos factores, inclusive la apoptosis como la generación de nuevas poblaciones sea por replicación, a partir de células productoras de insulina o por neogénesis. El precursor de este último proceso no ha sido identificado pero se especula en una población celular con características troncales situada en los ductos pancreáticos.

El objetivo de mi exposición es identificar nuevos componentes terapéuticos que actúen a través de este proceso e identificar los mecanismos moleculares que participan en su estimulación.

Bibliografía recomendada

Colman PG, McNair P, Steele C, et al. Linear decline in insulin production prior to development of type 1 diabetes – a reality. Diabetes. 2000;49:A36 (abst).

Eisenbarth GS. Type I diabetes mellitus. A chronic autoimmune disease. N Engl J Med. 1986;314:1360-8.

Foulis AK, McGill M, Farquharson MA. Insulitis in type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus in man –macrophages, lymphocytes, and interferongamma containing cells. J Pathol. 1991;165:97-103.

Gavin JR III, Alberti KGMM, Davidson MB, et al. Report of the Expert Committe on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Diabetes Care. 1997;20:1183-97.

Kaufman FR. Diabetes in children and adolescents. Areas of controversy. Med Clin North Am. 1998;82:721-38.

Rewers M, Norris, JM, Eisenbarth GS, et al. Beta-cell autoantibodies in infants and toddlers without IDDM relatives: Diabetes Autoimmunity Study in the Young (DAISY). J Autoimmun. 1996;9:405-10.

WHO Study Group. Diabetes mellitus. Technical Report Series 727. Geneva: World Health Organization, 1985.

Atención ginecológica en la adolescencia

José Luis Bartha Rasero

Profesor Titular de Obstetricia y Ginecología. Hospital Universitario Puerta del Mar. Cádiz

CONSIDERACIONES GENERALES

La visita de la adolescente al ginecólogo sigue siendo hoy día un tema "tabú" que genera ansiedad en la paciente, los familiares e incluso en el propio médico al que se consulta. Esto hace que frecuentemente esta visita se posponga y al final tenga lugar en el ámbito de la consulta de urgencias cuando la sintomatología se ha hecho ya tan importante que la visita al ginecólogo se impone como una prioridad sobre todas las barreras.

Esta situación se produce cuando la realidad es que en los EEUU a los 17 años aproximadamente el 50% de los adolescentes han tenido relaciones sexuales y alrededor de un 20% a los 15 años ha tenido ya alguna relación completa. Probablemente la situación no es muy diferente en nuestro país.

Teniendo en cuenta estos hechos se ha planteado si la adolescente debería realizar su primera visita para abordar temas ginecológicos entre los 13 y los 16 años basándola principalmente en términos de asesoramiento en medicina primaria y de salud más que para acceder a un examen ginecológico habitual. Esta visita sería el momento de plantear y resolver las dudas en un clima de confidencialidad acompañada o no de sus padres y podría plantearse ser realizada al médico de familia, al ginecólogo o al pediatra. Probablemente cualquiera de estos profesionales puede dar información sobre cuidados de salud, educación sexual, anticoncepción y reducir miedos tan simples como la forma de colocarse un tampón o como realizar un autoexamen de sus genitales. De la misma forma cualquiera de ellos puede asesorar si la pubertad está retrasada o adelantada y de si la menarquia está ausente o presente. Es también un buen momento para aclarar dudas acerca de hábitos y hacer recomendaciones de mejora de la salud: tóxicos, drogas, deportes, alimentación, etc.

De todas formas la realidad es que estamos aún lejos de esta situación y en la actualidad la adolescente suele consultar cuando aparece algún síntoma que ella, la familia o algún profesional de la salud achaca a un trastorno de posible causa ginecológica. Los temas más importantes que suelen motivar las consultas al margen del embarazo o la contracepción son el dolor menstrual o abdominal, las irregularidades menstruales, las anomalías del desarrollo puberal y las infecciones genitales y son tratados más adelante.

En general, la consulta ginecológica de la adolescente no es un escenario fácil para la chica, la familia o el médico. Muchas veces las vías de comunicación y de entendimiento no son fáciles. El Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos (ACOG) ha diseñado un panfleto titulado "Tool Kit for Teen Care" que incluye desde tarjetas para ser colocadas en las salas de espera de los consultorios para atraer al paciente adolescente, claves para crear una buena atmósfera en la consulta, herramientas para trabajar con adolescentes como estadios puberales, cálculo del IMC y de la tensión arterial propios para adolescentes y no de adultos, esquemas, etc, un esquema de historia clínica para adolescentes que facilita la comunicación, material educacional para mostrarlo a las adolescentes y a los padres, protocolos para los escenarios más frecuentes, etc.

Uno de los principales problemas en Ginecología de la Adolescencia es el tema de la confidencialidad y la intimidad cuando la paciente acude acompañada de un familiar, habitualmente la madre. Es bueno establecer desde el principio que en estos casos se debería tener una charla con los padres solos, otra con la chica sola y otra con los dos y el examen pélvico hacerlo con la chica sóla a menos que ella expresamente pida que la madre la acompañe. El kit diseñado por el ACOG propone también para un cuestionario a la adolescente antes de hablar con el médico sobre sus principales áreas de preocupación.

En general, en Ginecología de la Adolescencia se hace patente la necesidad de un equipo multidisciplinario en el que tienen cabida el Pediatra, el Ginecólogo, el Psicólogo (la mayoría de los factores de riesgo de los adolescentes son conductuales más que médicos), el

Médico de Familia y el personal de Enfermería. El equipo médico que atiende los problemas ginecológicos de las adolescentes puede ser compuesto por hombres o mujeres pero parece esencial que en el equipo se incluya una ginecóloga que sea capaz de abordar a la adolescente y al examen pélvico en condiciones desfavorables en los que la chica manifiesta su desaprobación manifiesta a ser explorada por una persona del otro sexo.

En este punto habría que hacer hincapié en la falta de necesidad del examen físico sistemático que todavía muchos ginecólogos/as se empeñan en realizar. La utilización de ultrasonidos hoy día permite evitar un buen número de exploraciones innecesarias.

El examen pélvico debería quedar relegado a situaciones en las que claramente se sospeche una patología orgánica tales como sospecha de anomalías mullerianas, tumores pélvicos o dolor pélvico importante. De todas formas si el examen es necesario deberían ser tenidas en cuenta una serie de consideraciones especiales. Por ejemplo puede ser bueno tener espéculos de diferentes tamaños e incluso mostrarlos a la chica y que pueda tocarlos para que vea que su introducción no tiene que ser más molesta que la de un simple tampón.

A nivel de centros de referencia las unidades de ginecología pediátrica debería contar con la participación al menos a tiempo parcial de representantes de medicina genitourinaria, endocrinología pediátrica, embarazo y aborto en la adolescencia, expertos endocrinos en amenorrea primaria y expertos cirujano en anomalías congénitas incluyendo cirugía reconstructora lo que requiere especialistas de centros terciarios con una gran experiencia basada en una carga de trabajo importante para resolver estos problemas de cuya correcta solución dependerá el resto de la vida de estas personas.

Áreas de atención

Las áreas de atención más importantes y sus relaciones con otras especialidades son:

Crecimiento y Pubertad. En relación directa con la endocrinología pediátrica y la endocrinología del adulto. Esta área tiene un mayor peso específico en estas especialidades pero el ginecólogo debe formar parte del equipo multidisciplinar que asesore estos problemas. En muchas ocasiones se encontrarán casos de anomalías congénitas. Es totalmente inapropiado tratar este tipo de pacientes a nivel de pequeños hospitales por la necesidad de equipos multidisciplinarios complejos y de suficiente experiencia. Se necesitarían 2 ó 3 centros de referencia nacional.

Desordenes menstruales. La mayoría pueden o deberían resolverse en el setting de atención primaria pero en muchos casos deben remitirse a la consulta más especializada sobre todo aquellos casos de menorragia que cursan con anemia. Otro desorden importante, la amenorrea primaria, debería implicar a endocrinólogos pediátricos y del adulto, ginecólogos, genetistas y psicólogos.

Embarazo en adolescencia. Puede y debe estudiarse en atención primaria pero es considerado en muchos casos de alto riesgo por lo que muchos serán remitidos a los centros de referencia sobre todo aquellos que se producen en las edades más jóvenes (menores de 16 años). La unidad de ginecología del adolescente debe estar preparada para evaluar los casos en los que el ILE puede estar indicado.

Contracepción. Íntimamente ligado al aspecto anterior. En Inglaterra un cuarto de las mujeres y un tercio de los hombres tienen la sexarquia antes de los 16 años. Pero la tasa de contracepción es menor a menor edad. P.ej. alrededor del 22% de las chicas de entre 13 y 14 años que tienen relaciones no utiliza anticoncepción alguna. Esto depende mucho de la educación personal y no tanto de la colectiva. P.ej. Holanda tiene un 15% de embarazo de adolescentes respecto a lo que tiene el Reino Unido. La diferencia parece estar no tanto en las escuelas donde los dos países contemplan la educación sexual sino en las casas y mientras que en Holanda el 78% de los adolescentes aprenden contracepción de los padres frente al 15% en el Reino Unido. Otro aspecto importante a considerar es el de la píldora del día siguiente.

Infecciones y ETS. Deben ser evaluadas en combinación con atención primaria y clínicas genitourinarias. Debe contemplar medidas preventivas también de HIV infección.

Temas frecuentes de consulta

Dolor abdominal

Es una de las causas más frecuentes de consulta de los adolescentes no sólo a la consulta de Obstetricia y Ginecología sino también las de Medicina de Familia o de Pediatría o a las Urgencias Hospitalarias. Puede deberse a causas orgánicas y funcionales o psicosomáticas.

El diagnóstico diferencial incluye trastornos gastrointestinales entre los que el estreñimiento ocupa un lugar importante, aunque otras causas como la enfermedad inflamatoria intestinal, la úlcera péptica o incluso la intolerancia a la lactosa deben ser valoradas. En otras ocasiones se trata de la llamada enfermedad funcional gastrointestinal tipo colon irritable. Otras causas de dolor abdominal no ginecológico incluyen a las urogenitales

tales como la litiasis renal y las musculoesqueléticas entre otras.

Las causas ginecológicas pueden dividirse en cíclicas y no cíclicas. Entre las primeras destaca la dismenorrea primaria, la endometriosis y las anomalías congénitas müllerianas del aparato genital si bien estas dos últimas pueden a veces ser causa de dolor continuo. La dismenorrea primaria suele aparecer entre 6 y 12 meses tras la menarquia cuando se establecen los ciclos ovulatorios. Los síntomas suelen ser más importantes el día previo y los dos primeros días de menstruación. El origen no ha podido ser claramente establecido si bien se relaciona con un nivel elevado de prostaglandinas, leucotrienos y vasopresina. De entre los fármacos antiprostaglandínicos utilizados para esta situación el de elección parece ser el ibuprofeno por sus perfiles de eficacia y seguridad.

También es típico en la adolescencia el dolor periovulatorio que puede llegar a ser percibido como muy intenso y ser causa de consulta en los servicios de Urgencias. Entre las causas de dolor continuo aparte de las mencionadas destaca la aparición de quistes ováricos funcionales u orgánicos, accidentados o no y la enfermedad pélvica inflamatoria.

En muchas ocasiones no se encuentra una causa orgánica del dolor y entonces puede ser calificado como un dolor "funcional" o psicosomático. Entre las características diferenciales de este tipo de dolor podemos resaltar su localización periumbilical o difusa, su exacerbación en las situaciones de stress o problemas escolares, síntomas multiorgánicos, síntomas de depresión o ansiedad concomitantes y una evaluación normal de las pruebas complementarias de laboratorio. No hay que olvidar que el dolor de tipo "funcional" puede asociarse a problemas serios como el abuso sexual. El manejo de estos casos puede requerir el concurso de otros profesionales y el adecuado manejo psicológico así como la correcta reinserción social de la adolescente.

Desarrollo puberal

Los desórdenes del desarrollo puberal pueden clasificarse en dos fundamentalmente: la pubertad precoz y la pubertad retrasada.

La pubertad precoz ocurre cuando esta tiene lugar menos de 2 DE para la media de edad en su grupo poblacional (habitualmente menos de 8 años en las niñas). Como la definición es estadística, algunos casos de pubertad precoz no serán debidos a causas patológicas aunque estas deban ser investigadas y descartadas. Existen diferentes entidades que pueden estudiarse dentro de este epígrafe y que se pueden clasificar en función de la dependencia o no del cuadro de una estimulación gonadotrófica. Entre las entidades dependientes de la gonadotropinas destacamos la pubertad precoz idiomática, lesiones intracraneales, tumores secretores de gonadotropinas e hipotiroidismo. Entre las entidades independientes de las gonadotropinas la hiperplasia adrenal congénita de comienzo tardío, la enfermedad de Cushing, tumores secretores de esteroides sexuales, el síndrome de McCune Albright o la ingestión de estrógenos exógenos. Existen dos variantes de la pubertad precoz que son la telarquia prematura que no necesita tratamiento o la adrenarquia prematura. En general la pubertad precoz requiere un apronta investigación y en su caso tratamiento para evitar la estatura corta debida al cierre prematuro de las metáfisis cartilaginosas.

Al otro extremo se encuentra la pubertad retrasada que por definición sería aquella que se presenta por encima de la 2 DE para su grupo poblacional (habitualmente 14 años en las niñas). De la misma forma existe una variedad constitucional aunque en este caso puede deberse también a enfermedades generales como la malnutrición, la delgadez extrema, la malabsorción u otras enfermedades crónicas. Las causas pueden clasificarse entre aquellas con gonadotropinas elevadas tales como las disgenesias gonadales, síndromes poliglandulares autoinmunes o efectos de los tratamientos oncológicos, y aquellas con gonadotropinas disminuidas como el hipogonadotropismo congéntito, lesiones hipotalámicas o hipofisarias, hemocromatosis y otras causas. Hay que tener en cuenta que una de las causas más frecuentes es el fallo ovárico primario habitualmente debido a disgenesia gonadal y que en algunas series hasta la mitad de las chicas con pubertad retrasada presentan anomalías cromosómicas. En el fallo ovárico primario el tratamiento sustitutivo con estrógenos y progesterona ayuda a inducir el crecimiento puberal y a adquirir los caracteres sexuales secundarios.

Anomalías menstruales

Pueden ser por exceso o por defecto.

La menorragia puede preocupar en exceso a la adolescente y a sus familiares y es una causa frecuente de consulta. En la mayoría de los casos no va a ser debida a un trastorno orgánico sino a un trastorno anovulatorio más o menos persistente que conduce a unos niveles elevados de estrógenos sin oposición de la progesterona lo que puede llegar a causar una hiperplasia endometrial y por tanto esta situación debería ser tratada idealmente antes de que aparezca. En general si el sangrado no ha sido excesivo y la cifra de hemoglobina es superior a 12 g/dL debe informarse a la paciente y a ala familia, tranquilizar y prescribir suplementos de hierro. Si la cifra de Hb se encuentra entre 10 y 12 g/dL se debe prescribir además tratamiento con progestágenos o anticoncepctivos hormonales. Si el sangrado ha sido intenso con cifras de hemoglobina inferiores a 10 g/dL el manejo debe ser similar pero si la paciente acude en el episodio agudo además de la correcta valoración de

la causa debe plantearse la hemostasia hormonal de urgencias o incluso el legrado.

Otras causas de sangrado excesivo deben ser descartadas comenzando por los sangrados del embarazo, tumores ginecológicos, traumatismos, infecciones, cuerpos extraños, causas sistémicas sobre todo trastornos de coagulación u otras enfermedades sistémicas y toma exógena de hormonas.

La amenorrea puede ser causada por las causas que se han comentado en la pubertad retrasada, concretamente aquellas debidas a un fallo ovárico precoz aunque otros trastornos pueden estar presentes. En este sentido es importante descartar la presencia de otras anomalías congénitas tales como el himen imperforado, la agenesia de útero (con o sin agenesia de vagina) y el síndrome de resistencia a los andrógenos (feminización testicular).

Otras causas de amenorrea primaria incluyen la hiperprolactinemia, otras causas no congénitas de hipogonadismo hipogonadotrópico, el síndrome de ovario poliquístico (que suele ser casi siempre causa de amenorrea secundaria más que primaria), la disfunción tiroidea y tumores.

Existen varios esquemas de investigación de la amenorrea primaria pero la mayoría se inician con una determinación de FSH y una ecografía ginecológica. Si el útero está presente y la FSH elevada se indica un cariotipo que busca la disgenesia gonadal. Si el cariotipo es normal hay que descartar un déficit de 17 hidroxilasa o de 17-20 desmolasa u otras causas de fallo ovárico. La determinación de progesterona en plasma y de 17 hidroxiprogesterona y cortisol ayudan a estos diagnósticos. Si la FSH está normal o disminuida y el sentido del olfato es normal (no hay anosmia típica del hipogonadismo hipogonadotrópico congénito o síndrome de Kallman) entonces se trata de un fallo hipotalámico o hipofisario de otra naturaleza que habrá que investigar.

La amenorrea secundaria se define como la pérdida de las menstruaciones por más de 3-6 meses en una mujer que menstruaba regularmente. Tras descartar el embarazo, las causas más frecuentes son el hipogonadismo hipotalámico muy frecuentemente asociado a trastornos de nutrición tales como un mayor o menor grado de anorexia nerviosa y a periodos de stress, la hiperprolactinemia y el síndrome de ovario poliquístico aunque en este caso suele haber más retrasos menstruales o baches cortos de amenorrea seguidos de periodos de menstruación más regular.

Infecciones y ETS

Incluyen la gonorrea, la sífilis, las uretritis no gonocócicas, vulvovaginitis inespecíficas, herpes genitalis, enfermedad pélvica inflamatoria. Evidentemente el factor de riesgo más importante es el comportamiento sexual y el número y promiscuidad de los compañeros sexuales. Si el compañero sexual es de alto riesgo por su promiscuidad el tratamiento antibiótico debería ser iniciado lo más precoz posible.

Sexualidad y Contracepción

Las relaciones sexuales de la adolescente tienen algunas características diferenciales de las de la mujer adulta. Son más frecuentemente esporádicas y en muchas ocasiones relacionadas con el ocio del fin de semana y la percepción del riesgo de embarazo y de ETS es menor. Teniendo esto en cuenta en la información sobre los métodos anticonceptivos se debe hacer especial énfasis en los "beneficios" de los métodos evitando sobrecargar la información acerca de los efectos perjudiciales, evidentemente informando de los aspectos básicos acerca de los riesgos. La información también debe ser clara, escuchando en todo momento los temores que la agobian si queremos que el cumplimento del método sea correcto. La elección del método no debe ser "dirigista" por parte del médico, profesional de la salud o educador si queremos que el método cumpla su función sino que debe ser el que la chica acepte y se adapte a sus intereses. Se pueden elegir métodos de barrera o anticonceptivos orales. En este último caso se prefieren los de dosis más bajas, sobre todo los llamados de tercera generación que contienen etinilestradiol y un gestágeno tipo gestodeno o desogestrel. Requieren la realización de la historia clínica previa y la anamnesis. La exploración y la analítica previa son aconsejables pero no deberían considerarse imprescindibles. Se pueden prescribir tras dos años de tener menstruaciones con regularidad.

En la actualidad ha aumentado el uso de la píldora post-coital que debería estsar reservado para el coito no protegido, violación o mal uso de otros métodos. Se debe emplear antes de las 72 horas post-coito.

Embarazo

Como se ha comentado cuando se produce en edades muy jóvenes (menores de 16 años debe ser considerado como de alto riesgo. Las complicaciones más frecuentes son la mayor tasa de hipertensión inducida por el embarazo incluyendo la preeclampsia, de parto pretérmino, crecimiento intrauterino retardado y morbimortalidad perinatal.

Aparte de las complicaciones médicas hay que tener en cuenta que la mayoría de estos embarazos son no deseados. Este hecho en sí mismo tiene como implicacionesm el aumento en las tasas de interrupciones voluntarias del embarazo, la falta de cuidadoes prenatales sobre todo en el primer trimestre del embarazo en que el embarazo puede ser ocultado, la disrupción familiar

y personal que frecuentemente lo acompaña y las posibles consecuencias en términos de abandono o adopción. Estas gestantes necesitan un soporte especial para llevar a término su gestación.

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

Hertweck P. Tool kit for adolescents. J Pediatr Adolesc Gynecol 2004;17:199-203.

Goldstein S. The routine use of ultrasound in the gynaecological visit. Ultrasoun Obstet Gynecol. 1996; 8:369-70.

Edmonds DK.Vaginal and uterine anomalies in the paediatric and adolescent patient. Curr Opin Obstet Gynecol 2001; 13:463-467.

Hickey M, Balen A. Menstrual disorders in adolescence: investigation and Management. Hum Reprod Update 2003; 9:493-504.

Edmonds DK. Pediatric and Adolescent Gynecology—The UK Experience J Pediatr Adolesc Gynecol 2002; 15:265-270

Clark LR. Will the pill make me sterile? Addressing reproductive health

concerns and strategies to improve adherence to hormonal contraceptive regimens in adolescent girls. J Pediatr Adolesc Gynecol 2001;14:153-162

Orvos H, Nyirati I, Hajdu J, Pal A, Nyari T, Kovacs L.Is adolescent pregnancy associated with adverse perinatal outcome? J Perinat Med. 1999;27:199-203.

Pinto E, Silva JL. Pregnancy during adolescence: wanted vs. unwanted. Int J Gynaecol Obstet. 1998;63 Suppl 1:S151-6. Weinstein AJ.Sexually transmittable diseases and other genital infections during adolescence. J Reprod Med 1984;29:411-5.

Hiperplasia suprarenal congénita. Correlación genotipo/fenotipo

Begoña Ezquieta Zubicaray

Laboratorio de Diagnóstico Molecular. Servicio de Bioquímica. Hospital G. Universitario Gregorio Marañón. Madrid.

ESTUDIO DE LA RELACIÓN GENOTIPO-FENOTIPO EN LA HIPERPLASIA SUPRARRENAL CONGÉNITA (HSC)

Una importante aplicación de la caracterización molecular de los pacientes con HSC por deficiencia de 21-OH (21OHD) es la posibilidad de establecer una relación entre los hallazgos moleculares y el fenotipo ó grado de severidad de la presentación clínica(clásica CL: pierde sal PS ó virilizante simple VS; no clásica NC). La correlación es tan directa que algunos autores consideran que el genotipaje de mutaciones puede ser más relevante que la propia categorización clínica de estos pacientes, ya que la severidad clínica puede estar condicionada por el stress y otros factores ambientales y queda oscurecida por factores relacionados con el sexo.

Hay dos situaciones especialmente importantes, en las que el diagnóstico molecular es totalmente "ciego" (porque la forma clínica todavía no se ha desarrollado), el diagnóstico prenatal y los estudios moleculares tras cribado neonatal positivo dudoso, en las que los datos derivados del estudio genotípico pueden ser utilizados para orientar el potencial comportamiento clínico y actuar de forma acorde. En ambas hemos constatado la gran relación existente entre el dato molecular anticipado y la evolución clínica posterior. El diagnóstico molecular permite, no sólo conocer la situación del feto para mantener ó no un tratamiento prenatal ya instaurado, sino definir si se plantea ó no la indicación del tratamiento (si ambos progenitores presentan mutación severa: anteriormente, sólo cuando había un primer hijo afecto; ahora, también en pacientes y portadores genotipados). Por otro lado, ante datos positivos del cribado neonatal, especialmente aquellos que son "border line" ó falsos y los no acompañados de clínica evidente, se ha de hacer un seguimiento clínico, en el que el dato negativo del estudio molecular básico resulta de ayuda.

La existencia de esta correlación ha de ser establecida mediante el estudio de grupos amplios de pacientes, que hayan sido clasificados según la severidad de la forma clínica, y cuyo genotipo se conozca de forma completa (dos alelos segregados) tras un análisis específico y depurado.

Correlación genotipo/fenotipo en enfermedades monogénicas y poligénicas

La 21OHD, tanto en sus formas leves como severas, es una enfermedad monogénica autonómica recesiva, en la que los signos clínicos se derivan del grado de déficit enzimático condicionado por ambos alelos deficientes, paterno y materno, el cual dará lugar a la acumulación de precursores y la falta de los productos finales de esta vía metabólica. De hecho, todos los trabajos y revisiones recientes resaltan esta estrecha relación (por supuesto, no total), y es importante conocer que algunas faltas de correlación descritas en el pasado se debían a errores analíticos ó de interpretación (motivados por la complejidad del locus 21OH y su mecanismo de producción de mutaciones) que pueden y deben ser evitados. Por otro lado, no debemos olvidar que la clínica de hiperandrogenismo (típica de las formas NC de la deficiencia) es debida, sólo en un pequeño porcentaje, a las mutaciones en ambos alelos de este gen recesivo, siendo en su mayoría de base poligénica, es decir, fruto de la interacción de variantes polimórficas normales de genes diversos. La aparición de signos de hiperandrogenismo en los portadores 21OHD ha sido descrita por algunos autores y rechazada por otros.

Los estudios de correlación genotipo-fenotipo han de ser, por el momento, aplicados a entidades de base monogénica ya que lo limitado de nuestro análisis ante variables poligénicas (de las que sólo manejamos una fracción) hace que no podamos establecer las relaciones y con ello predecir fenotipos. Es de esperar que el inmenso avance propiciado por el conocimiento de la secuencia del DNA humano y el derivado del desarrollo

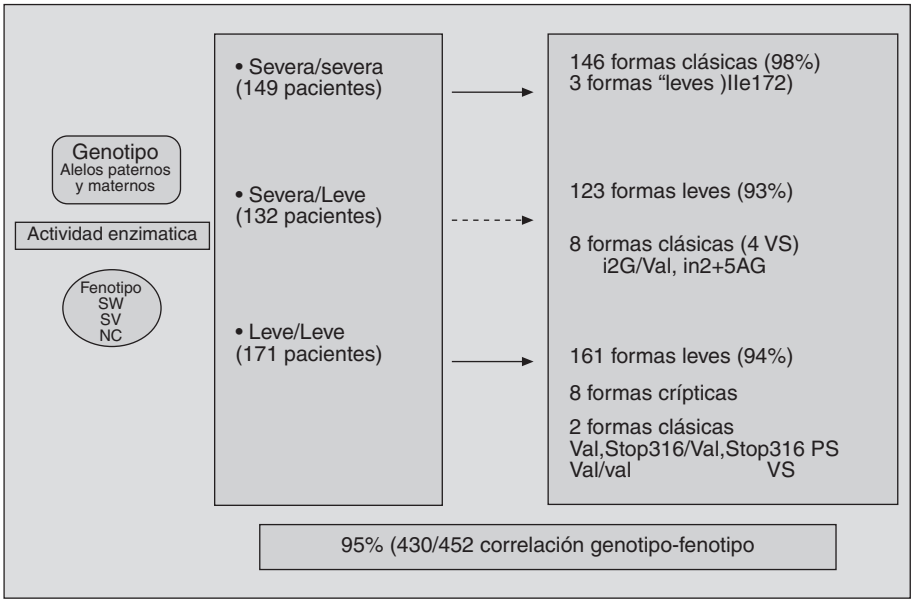


Fig. 1. Correlación genotipo-fenotipo en 452 enfermos en HSC 210HD completamente genotipados en CYP21A2.

de las herramientas de genotipaje a gran escala y el análisis computacional permitan el análisis conjunto de estas variables y, con ello, abordar en un futuro no lejano el manejo de las entidades poligénicas.

Elevada prevalencia y gran potencial de caracterización molecular en la 21OHD

Centrándonos en la entidad monogénica 21OHD, los datos de correlación obtenidos en 452 pacientes completamente genotipados y clasificados en base al diagnóstico clínico (PS, VS, leve/no clásico, oligosintomático/críptico) establecido por los Endocrinólogos, son indicadores también en nuestra población de una elevada relación 95% (Fig 1) que analizaremos más adelante.

El gran potencial de caracterización molecular de los alelos 21OHD es debido a que la mayoría de los alelos mutados se producen por unos mecanismos comunes de recombinación asimétrica y conversión génica (que son consecuencia de la constitución del locus, con una duplicación gen/ pseudogén no funcional) y el análisis de una batería limitada de mutaciones (aquellas generadas por estos mecanismos Fig 2) ó "cribado básico" constituido por el estudio de deleciones, conversiones y mutaciones puntuales recurrentes permite detectar una gran mayoría de alelos, 93% en forma CL y 85% en NC. Ello dota de un gran rendimiento diagnóstico al estudio molecular, si bien, no debemos olvidar que lo dificulta en el sentido de que hace imprescindible garantizar una especificidad y una adecuada interpretación de resultados. El hecho de que la 21OHD sea una entidad frecuente (portadores de mutación severa, 1:60; leve 1:8) contribuye a que las series de pacientes sean muy amplias (Figs 1,3). Por todo ello se dispone de información fenotípica de gran número "combinaciones" de alelos deficientes que nos permite elaborar un estudio significativo.

Los alelos no caracterizados en el "cribado básico" son sometidos a secuenciación directa, que tiene un gran potencial de caracterización de los alelos clásicos (severos), completando la caracterización hasta el 99% (Figs 2,3), pero tiene un menor rendimiento en las formas NC con un leve incremento de tan sólo un 2% de caracterización complementaria. Se especula que puedan presentar alteraciones en zonas reguladoras no exploradas. Recientemente hemos tenido ocasión de caracterizar una variante en la región promotora (-4b C/T) en una forma VS. Curiosamente, el pequeño número de pacientes clásicos que queda sin caracterizar tras el estudio completo, son formas VS. No debemos perder de vista que ha de contemplarse también la posibilidad de que se deban a mutaciones en otros genes como, obviamente la 11beta hidroxilasa, y también el gen de la P450 oxidoreductasa (enzima auxiliar de estos enzimas, ver Fig 3), cuyas mutaciones se han descrito recientemente en la HSC por "déficit combinado 17-21OH".

En la Fig 3 se incluye la Tabla relativa a las frecuencias de mutaciones en las tres formas clínicas, PS, VS y NC de forma independiente; ya que, si se hiciera de forma conjunta, la asociación específica de algunas mutaciones a determinados fenotipos quedaría enmascarada, y se distorsionaría la distribución de frecuencias según incluyéramos un mayor ó menor número de cada tipo de pacientes.

Mutaciones graves y leves. Mutaciones recurrentes y nuevas.

Los estudios de actividad enzimática de los alelos mutados se realizan in vitro. La mutación se introduce en el

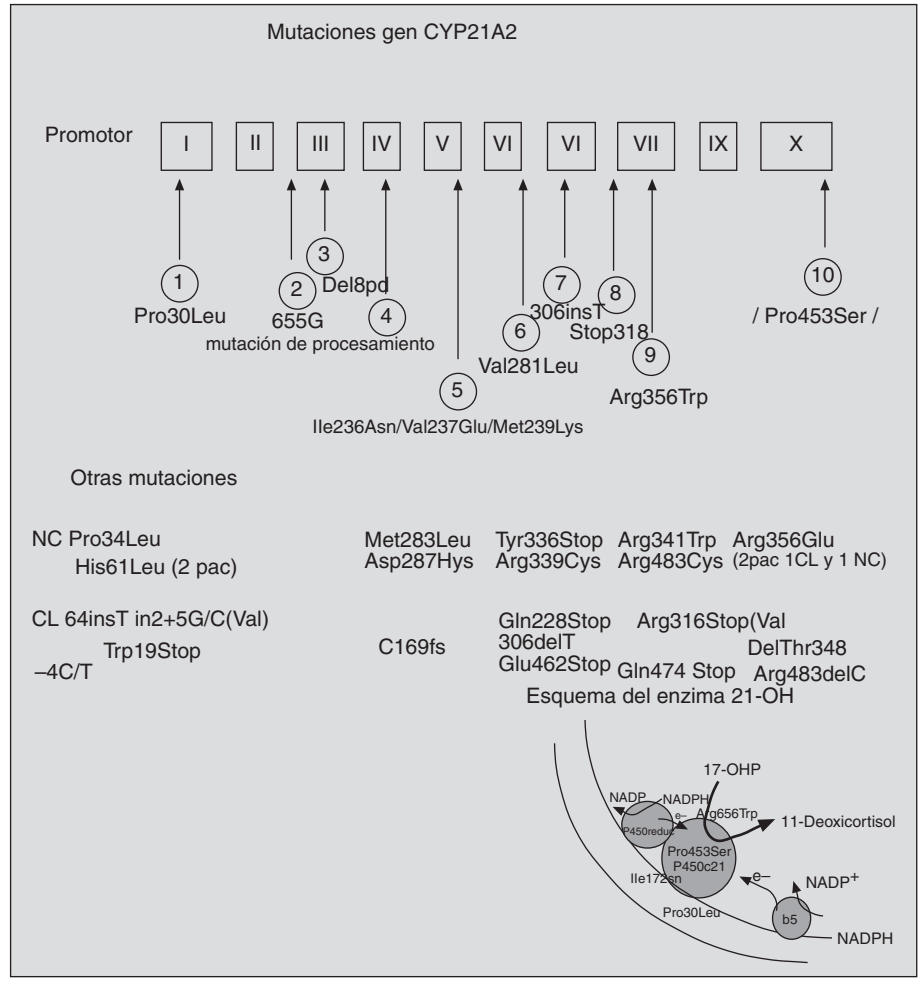


Fig. 2. Mutaciones puntuales detectadas en el gen CYP21A2 (severas, negros y leves, azul recurrente (arriba) y "raras" (detectadas por recuenciación en nuestra población, abajo). Figura esquemática de la esteroide 21-hidroxilasa ubicada en la membrana microsomal y sus enzima auxiliares y localización de las mutaciones.

gen mediante mutagénesis dirigida, expresándose posteriormente y evaluando la actividad del enzima mutado frente a un control, que proviene de la expresión, también in vitro, del gen normal. De esta manera se ha definido como mutación severa del gen de la 21-OH, aquella que deja una actividad residual menor ó igual que el 1%. Se incluyen también como mutaciones severas aquellas que, en homozigosis, se asocian invariablemente con formas PS. Son, por ello, mutaciones severas: las deleciones y conversiones grandes; las mutaciones que dan lugar a que aparezca un codon de parada, tanto porque el cambio de base genere un codo de parada (Gln318Stop), como porque suponga una inserción o deleción de base/s y el consiguiente desplazamiento de la fase de lectura con la aparición del "Stop" (deleción 8pb y 306insT); mutaciones de cambio de aminoácido que se ubican en el dominio de centro activo (Arg356Trp y triple mutación del exón 6); y la mutación que afecta al procesamiento del mRNA (655 AóC>G). La mutación de cambio de aminoácido, Ile172Asn, da lugar a un enzima con una actividad residual del 1-2% y se asocia con formas VS (Fig 3). La mutación 655G puede también comportarse como moderadamente severa, asociándose en ese caso en homzigosis con formas neonatales no PS (en esta serie, una gran mayoría (18/20) de los homocigotos 655G fueron formas PS).

Las 21 nuevas mutaciones que hemos detectado en estos pacientes se recogen en la Fig 2. En las formas CL (64insT, Gln228Stop, Arg316Stop, C169 "frame shift", Trp19Stop, 306delT, DelThr348, Glu462Stop, Gln474Stop, Arg483delC) son mutaciones del tipo: codones de parada, desplazamientos de fase de lectura o cambios no conservativos en regiones importantes para la funcionalidad (centro activo, zona de interacción con los enzimas auxiliares, anclaje en la membrana, transferencia de electrón). En las formas NC (Pro34Leu, Met283Leu, His61Leu, Asp287Hys, Arg339Cys, Arg341Trp) son mutaciones generalmente de cambio de aminoácido, aunque en un pequeño porcentaje se ha detectado alguna mutación severa (Tyr336Stop, Arg356Glu, Arg483delC) lo que tiene importancia en el consejo genético. En ocasiones, estas nuevas mutaciones que encontramos en pacientes es-

Frecuencias mutaciones CYP21A2 en población española

	Formas PS 334 alelos	Formas VS 97 alelos	Formas NC 858 alelos
	99%	91%	85%
Deleciones	11%	9%	3%
Conversiones	11%	13%	2%
Intrón2G	36%	13%	5%
del8pb	3%	–	0,2%
Ile172Asn	1%	23%	2%
Exán6 (3x)	1%	1%	0,1%
306ins T	2%	9%	0,1%
Gln318Stop	14%	9%	2%
Arg356Trp	5%	1%	1%
Doble mio. sev	10%	6%	3%
Otras (sec)	4%	–	1%
Pro30Leu*	–	7% (Conv ex 1*)	2
Val281Leu**	1%*	7%*	60%
Pro453Ser	–	–	3

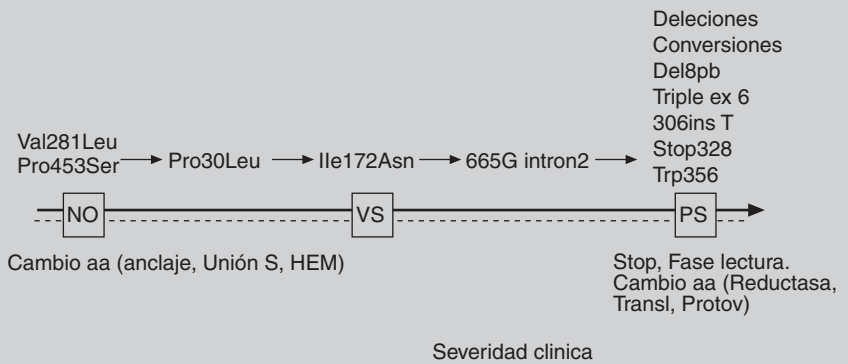


Fig. 3. Distribución de frecuencias de los distintos tipos de alelos mutados 210H en las distintas formas clínicas en población española (severos entre líneas continuas, y leves entre líneas discontinuas).

pañoles (alguna de ellas en dos pacientes no relacionados) ya se habían detectado en pacientes de otras poblaciones y recogido en la base de datos específica de CYP21A2 (http://www.imm.ki.se/CYPalleles), donde quedan recogidos los alelos deficientes que se van publicando. Desde un punto de vista asistencial, que es el que nos ocupa, este hecho tiene gran interés, ya que el hecho de que existan pacientes no relacionados con idénticos alelos mutados ayuda a conocer la trascendencia fenotípica (clínica) del hallazgo molecular. No debemos olvidar que no todas los cambios encontrados en la secuencia son mutaciones y muy frecuentemente se trata de polimorfismos. Las nuevas mutaciones se producen por los mecanismos tradicionales y no deben ser confundidas con las mutaciones "de novo" que, aunque son infrecuentes, 1% de los alelos mutados, sí se producen en 21OHD aunque en este caso por los mecanismos propios del locus 21OH, recombinación asimétrica y conversión génica. Es importante descartar errores de toma de muestra, temas de paternidad y donaciones para fertilización in vitro. También hemos detectado dos mutaciones de procesamiento del RNAm que afectan a nucleótidos consenso de estas regiones intrónicas (in2+5G>A gen 21OH, in3-2G>A gen 11OH) y otras variantes intrónicas como in8-34 A/G gen 21OH.

Las mutaciones se consideran leves cuando el enzima mutado in vitro muestra una actividad igual ó menor al 25% y/o sus constantes enzimáticas se ven afectadas (velocidad máxima, especificidad de substrato). Estas mutaciones son: Val281Leu, Pro30Leu y Pro453Ser. La mutación Pro30Leu ha de ser considerada leve-severa ya que en ocasiones se presenta en formas VS. En este estudio se han detectado alelos en los que la Pro30Leu

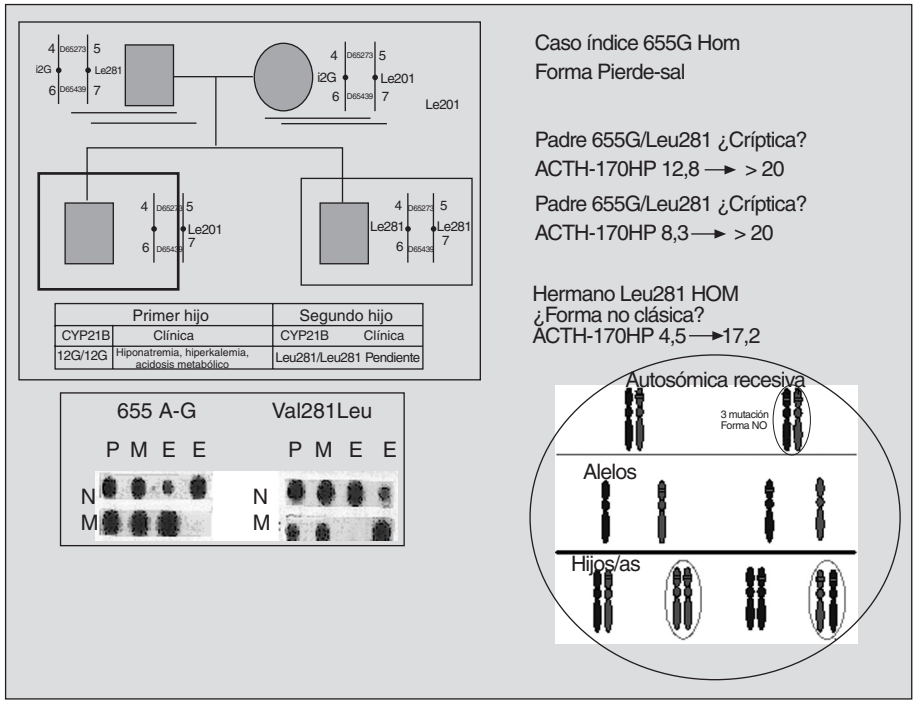


Fig. 4. Formas clínicas distintas en una misma familia: pierde-sal en índice y no clásica/críptica en padres y hermano. Patrón de herencia Mendeliana autosómica resesiva en que aparece un tercer alelo (continuo) con mutación leve que segrega en hermano que presentaría forma no clásica/críptica (continuo) al igual que el progenitor, mientras que el caso índice sería una forma clásica (discontinuo).

formaba parte de una conversión que involucraba también a la región promotora (ver más adelante). La mutación Pro453Ser fue inicialmente descrita como no debida a mecanismo de conversión, aunque algunos autores han detectado posteriormente algunos pseudogenes que la presentan y se ha encontrado de forma recurrente en todas las poblaciones, siempre asociada con la forma NC. La mutación Arg339His es también una mutación leve aunque no se debe al mecanismo de microconversión y es más infrecuente. En la Fig 3 se esquematiza la esteroide 21-hidroxilasa con sus enzimas auxiliares en la membrana microsomal, indicando la ubicación de las mutaciones de cambio de aminoácido en los correspondientes dominios funcionales de la proteína: centro activo e interacción con enzimas auxiliares y transferencia de protones (triple mutación en exón 6 y Arg356Asn), unión a membrana (Ile172Asn y Pro30Leu) y unión de grupo prostético (Val281Leu y Pro453Ser). En cuanto a las nuevas mutaciones detectadas por secuenciación aquellas en que aparecen codones de parada, desplazamientos de fase de lectura se consideran severas. Los cambios de aminoácido no conservativos en regiones importantes para la funcionalidad (centro activo, zona de interacción con los enzimas auxiliares, anclaje en la membrana, transferencia de electrón) pueden ser considerados severos pero son los estudios in vitro los que documentan su gravedad. Los cambios de aminoácido en regiones de menor importancia funcional deben ser documentados in vitro o haberse encontrado en pacientes no relacionados y no estar presentes en cromosomas normales.

Datos de correlación genotipo/fenotipo en población española

Para el estudio de la correlación genotipo/fenotipo los pacientes se agrupan según combinen en su genotipo dos mutaciones severas, una mutación leve y una severa o dos mutaciones leves. Según definió Speiser la afectación enzimática esperada de la combinación de dos mutaciones severas sería total (actividad nula), mientras que sería parcial cuando se combinaran dos mutaciones leves ó una mutación leve y una severa. El estudio de correlación genotipo/fenotipo sólo puede hacerse sobre los pacientes completamente genotipados (mutaciones caracterizadas en ambos alelos paterno y materno). Podemos afirmar que existe una muy fuerte, aunque no total, relación (430/453, 95% de los pacientes mostraron el fenotipo esperado).

Los pacientes con dos mutaciones severas, homocigotos ó heterocigotos compuestos, presentaron formas CL en un 98% (146/149). Los tres pacientes diagnosticados de forma NC en este grupo, presentaban la mutación Ile172Asn y su 17OHP (superior a 100ng/mL) denotaba déficit severos. Se trataba de dos niñas (clitomegalia en una de ellas y pubarquia (4 a) en la otra) y un varón, presentando todos ellos severa AEO. Los pacientes con dos mutaciones leves presentaron mayoritariamente una forma leve (161/171, 94%), y 8 de ellos mostraron una forma críptica. Las formas crípticas sí manifiestan bioquímicamente la deficiencia, tanto su 17OHP basal como tras estímulo con ACTH es alta; la falta de relación estaría, no entre los hallazgos moleculares y el déficit enzimático sino, entre el grado de dé-

ficit enzimático y la clínica generada por esos andrógenos en exceso. De cualquier manera, se han contabilizado como falta de correlación genotipo-fenotipo. Dos pacientes homocigotos para Val281Leu, habían sido diagnosticados de formas CL. En uno de los casos se trataba de una forma PS y el estudio complementario de secuenciación mostró la existencia de una segunda mutación Arg386Stop también en homozigosis (por consanguineidad no conocida y documentada por marcadores indirectos), por lo que no debe contabilizarse como falta de correlación. En el segundo caso se trataba de una paciente etiquetada como forma VS con clitoromegalia y 17OHP basales de 8 y 14ng/mL.

En lo que se refiere la correlación en pacientes que presentaron las mutaciones no recurrentes detectadas por secuenciación, se encontró una buena correlación. En las formas CL, las alteraciones se localizan en zonas codificantes y ocasionan desplazamientos de la fase de lectura y codones de parada (Fig 2). Mientras que en las formas NC se detectan cambios de aminoácido no conservativos. Los alelos "raros" se detectan generalmente en heterozigosis compuesta con las mutaciones frecuentes y en algún caso aislado en homozigosis. La consanguineidad no conocida en ancestros debe ser siempre considerada cuando un paciente con forma CL resulta negativo (ambos alelos) en el cribado básico. La situación más improbable, se nos ha planteado en un paciente (de origen ecuatoriano) con una forma PS que era heterocigoto compuesto para dos mutaciones "raras" (C169fs/Gln462Stop).

Los heterozigotos compuestos para mutación leve y severa presentaron mayoritariamente (123/132, 93%) una forma leve, como podíamos esperar del déficit enzimático parcial producido por este genotipo. En este grupo se encontró una mayor dispersión, ya que se encontraron 8 pacientes con formas CL (4 de ellas VS). Todos ellos presentaban Val281Leu en el alelo leve, lo que ha sido también descrito en otras series. En una de las formas PS, la secuenciación complementaria nos permitió poner de manifiesto que existía una segunda mutación en el alelo Val281Leu, que afectaba a una base consenso (conservada en 80%) implicada en el procesamiento del RNAm, pero no hemos encontrado otras alteraciones en el resto. De cualquier manera, no podemos excluir que exista alteración en otras zonas de regulación de la expresión (ya que éstas se extienden más allá de las bases próximas al inicio de la proteina) y estos alelos deben ser "interpretados" como severos en el consejo genético. Cabe señalar que en este grupo de mutación leve/severa también se encontraron formas crípticas y oligosintomáticas tanto en pacientes adultos como pediátricos).

Correlación genotipo/fenotipo en las formas VS

Las formas VS presentaron mayoritariamente una heterozigosis compuesta para Ile172Asn y cualquiera de las mutaciones severas (Fig 3), aunque cuatro pacientes presentaban Val281Leu en heterozigosis con una mutación severa y han sido mencionadas más arriba. La actividad residual del alelo Ile172Asn, aunque reducida 1-2%, podría explicar la producción mínima de aldosterona que previniera la pérdida de sal. Dos formas VS fueron homozigotas para la mutación de procesamiento del intrón 2, este hecho, que ha sido también descrito en otras series, se atribuye a un cierto grado de procesamiento alternativo correcto del mRNA en estas pacientes. El resto de pacientes homozigotos para esta mutación en nuestra serie (18 pacientes) asociaron formas PS. Dos pacientes que presentaban la mutación Ile172Asn en heterozigosis compuesta con mutación severa y un tercero que la presentaba en homo/hemizigosis habían sido diagnosticados como formas NC y han sido comentados en el apartado anterior. La mutación Pro30Leu del exón 1, también se encontró asociada con estas formas VS, 7% de alelos (Fig 3) y debe ser considerada leve/severa. En estos alelos hemos podido documentar, mediante el estudio de Southern, que la microconversión se extiende a la región promotora, lo que podría condicionar que se viera afectado también el nivel de expresión de la proteína y fuera mayor el grado de déficit

Correlación genotipo/fenotipo Deficiencia de 11b hidroxilasa

En los estudios de deficiencia de 11-OH (11OHD), el reducido número de pacientes impide constituir grupos grandes de análisis y únicamente podemos hacer valoraciones individualizadas. En nuestra corta serie de pacientes caracterizados con 11OHD, se encontró una buena correlación, ya que todos los pacientes presentaron, bien mutaciones de desplazamiento de fase de lectura (ins AG), bien mutaciones de cambio de aminoácido no conservativo en región de centro activo (Gly411Arg) o un híbrido que involucraba a CYP11B1 y CYP11B2 (11hidroxilasa y aldosterona sintetasa). Este último con una clínica de difícil manejo e interpretación, forma PS neonatal con HSC tardía y cuadros de hipertensión, ginecomastia, tumor testicular, queda "clarificada" de una forma precisa desde su base molecular que involucra a ambos genes y su regulación. Debemos señalar que todos estos pacientes fueron homocigotos, como sin duda cabe esperar de una enfermedad recesiva y rara, a diferencia de 21OHD en que los pacientes son en su mayoría heterocigotos compuestos por su elevada frecuencia de portadores. Hemos de señalar también que 6 pacientes, que habían sido diagnosticados de 11OHD, resultaron genotípicamente 21-OHD (mutaciones severas de CYP21B en ambos alelos con una buena correlación).

¿Por qué "fallaría" la correlación genotipo/fenotipo?

El grado de severidad clínica es continuo

Un 12-20% de las discordancias halladas se deben a este factor. Hemos de tener en consideración el que el grado de severidad clínica no admite clasificaciones estrictas y es en las formas intermedias donde se concentran las discordancias. La mutación Ile172Asn deja una actividad residual que puede no siempre evitar el síndrome PS; de hecho, a parte de controlarse mejor farmacológicamente con suplemento mineralocorticoide, las formas VS muestran actividad de renina elevada. Por otro lado, las formas VS que se observan en homocigotos para la mutación 655G del intrón 2 podría deberse a una cierta actividad residual, por un cierto grado de procesamiento alternativo correcto en algunos pacientes. También encontramos que, a veces, la percepción del clínico es diferente y formas clínicas intermedias similares son clasificadas de forma distinta. Hemos observado que si se utilizan criterios analíticos para etiquetar formas clínicas (renina elevada en VS, que lleve a diagnóstico PS) ó no se permite la normal evolución clínica (terapia sustitutiva previa que evita la crisis, que lleve a diagnóstico VS) hay una falta de correlación aparente.

Caracterización incompleta de los alelos

Como ya hemos comentado, los alelos con mutación leve detectada en el "cribado básico" pueden presentar una mutación severa adicional no caracterizada (alelo con doble mutación Val281-Stop316, conversión que incluye región promotora en 5´ y Pro30 en exón1 ya mencionadas) y en ese caso se comportarían como graves. Los estudios complementarios de secuenciación y Southern nos ayudan a ponerlos de manifiesto, aunque por el momento siguen quedándose fuera del estudio algunas zonas regulación no reconocidas o demasiado extensas para una valoración asistencial.

Correlación delimitada a déficit bioquímico/genotipo (formas crípticas)

Puede existir una perfecta correlación entre los defectos moleculares y el grado de déficit enzimático y ser la expresión fenotípica la que no refleja el grado de deficiencia Este sería el caso de las formas crípticas/oligosintomáticas. La correlación genotipo/déficit bioquímico es tan importante que, al menos en población pediátrica hemos encontrado que los niveles del metabolito marcador 17OHP pueden predecir la heterozigosis compuesta con mutación severa. Hemos de reseñar que esta fuerte correlación se da cuando estamos ante una situación de deficiencia, leve ó severa, con dos alelos mutados; no en la situación de portador en la que la 17OHP basal es siempre normal y puede estar elevada tras estimulación con ACTH sólo en el 50-75% de los casos; aun que nunca distingue entre portador de mutación leve ó severa. Las formas crípticas ya eran conocidas antes de disponer de la caracterización molecular y en ellas, aun existiendo andrógenos elevados, no hay una expresividad clínica. Probablemente debamos entender estas formas dentro del contexto poligénico del hiperandrogenismo, y lo mismo que decimos ahora que existirían variables de la normalidad que contribuyeran al fenotipo "hiper", podría haber otras que redujeran esta expresividad. Por otro lado, con vistas al consejo genético, no olvidemos que estas formas crípticas pueden ser también heterozigotas compuestas con mutación severa.

Factores que modifican la expresión fenotípica

Como ya hemos comentado en el apartado anterior, factores ambientales y genéticos que implican a otros genes pueden condicionar el resultado fenotípico final. Por ejemplo, la menor severidad de la clínica del déficit con la edad e incluso la aparición de ciertos niveles de aldosterona en adultos con deleción en homozigosis (que en la etapa pediátrica fueron formas PS) que se atribuye a cierta actividad 21 hidroxilante inespecífica en otros tejidos. También las variantes polimórficas potencialmente implicadas en hiperandrogenismo podrían estar implicados. En estos casos al encontrarnos ya ante una entidad poligénica no cabe hablar de correlación genotipo/fenotipo, como comentábamos al inicio de la presentación, hasta que tengamos un conocimiento completo de las variables implicadas.

Formas clínicas distintas en una misma familia

En ocasiones ha resultado discordante y llamativo el hecho de detectarse formas clinicas distintas en la misma familia, y ello ha llevado a pensar en fallos de correlación. Debemos señalar que en nuestra casuística, hemos encontrado una buena correlación cuando ello se ha analizado a nivel genotípico. En los casos que se ha tratado de hermanos con idéntico genotipo 21OH (57 familias con dos casos afectos, 16 PS, 3VS, 38 NC) la forma clínica ha sido la misma en ambos. Sin embargo, sí hemos detectado familias en las que el caso índice presentaba una forma CL pero uno de los progenitores y alguno de los hermanos era una forma leve. En estos casos hemos podido comprobar que nos encontrábamos ante, no dos alelo mutados y dos alelos sanos como es lo esperable en las enfermedades recesivas típicas; sino que había un tercer alelo mutado (generalmente, aunque no siempre, la prevalente mutación leve Val281Leu) que segregaba en los familiares afectos (Fig 4). Mostramos un ejemplo "extremo" de esta situación con un caso afecto PS y tres miembros restantes de la familia con una forma leve/oligosintomática/no diagnosticada, pero evidente a nivel bioquímico (estudios solicitados tras resultados estudio molecular, familia del Hospital Reina Sofía, Dr Cañete). Esta situación no es rara pero tampoco frecuente, la que sí es frecuente (11

casos en la serie) es aquella en que el caso índice presenta una forma CL y alguno de los hermanos portadores genotipados muestra signos de hiperandrogenismo, pero no una deficiencia NC.

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

Revisiones

White PC, Speiser PW. Congenital adrenal hyperplasia due to steroid 21-hydroxylase deficiency. Endocr Rev 2000;21:245-91.

Merke D, Bernnstein SR Congenital adrenal hyperplasia. Lancet 2005 365, 2125-2136

Speiser PW, White PC. Congenital Adrenal Hyperplasia. N Eng J Med 2003, 349, 776-788

Estudios en población española que recogen los resultados presentados

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

Ezquieta B, Varela JM, Jariego CM, Oliver A, Gracia R. Nonisotopic detection of point mutations in the CYP21B gene in steroid 21-hydroxylase deficiency. Clin. Chem. 42, 1108-10(1996)

Rodriguez A, Ezquieta B, Varela JM, Molina M, Arnao MDR Diagnóstico genético molecular y tratamiento prenatal de la hiperplasia adrenal congénita por déficit de la enzima 21-hidroxilasa. Med Clin 109, 669-672 (1997)

Martínez Olmos M, Varela JM, Ezquieta B, Hillman N, Díez JJ Caracterización de las mutaciones del gen de la esteroide 21-hidroxilasa en una forma oligosintomática de hiperplasia suprarrenal congénita: Estudio familiar. Med Clin 109, 421-424 (1997)

Ezquieta B, Jariego CM, Varela JM, Oliver A, Gracia R. Microsatellite typing in the indirect analysis of steroid 21-hydroxylase gene. Pren. Diag. 17, 429-434 (1997)

Ezquieta B, Oyarzábal M, Jariego CM, Varela JM, Chueca M. A novel frameshift mutation in the first exon of the 21-OH gene found in homozygosity in an apparently non-consanguineous family. Horm. Res. 51, 135-141 (1999)

Lorenzo L, Ezquieta B, Lazareno NL, Mancheño E. Estudio genético molecular y hormonal de dos casos de heterozigotos en dos familias afectas de deficiencia de 21-hidroxilasa.Acta Ped Esp 59, 410-415 (2001)

Ezquieta B, Cueva E, Varela J. Aportaciones del análisis molecular en la hiperplasia suprarrenal congénita. Acta Ped Esp.59,,479-496 (2001)

Ezquieta B, Cueva E, Varela J, Oliver A, Fernández J, Jariego C. Nonclassical 21-hydroxylase deficiency in children: association of adrenocorticotropic hormone-stimulated 17-hydroxyprogesterone with the risk of compound heterozygosity with severe mutations. Acta Paediatr 2002;91:892-8.

Ezquieta B, Cueva E, Oyarzabal M, Oliver A, Varela J, Jariego C. Gene conversion (655 splicing mutation) and the founder effect (Gln318Stop) contribute to the most frequent severe point mutations in congenital adrenal hyperplasia in the Spanish population. Clin. Genet 62, 181-188 (2002)

Ezquieta B, Luzuriaga C Neonatal salt-wasting and 11-beta hydroxylase deficiency in a child carrying an homozygous deletion hybrid CYP11B2-CYP11B1 (Aldosterone synthase-11-hydroxylase). Clin Genet 66, 229-235 (2004)

Ezquieta B, Ruano MF, Dulin E, Arnao DR, Rodríguez A. Prevalencia de enfermedades recesivas frecuentes en población española mediante análisis de ADN en muestras del cribado neonatal. Med Clin 2005 125 (13) 493-5 (2005)

Osteoporosis en la edad pediátrica

I. González Casado y R. Gracia Bouthelier.

Servicio Endocrinología Infantil, Hospital "La Paz", Madrid.

INTRODUCCIÓN

La osteoporosis es una enfermedad sistémica del esqueleto, caracterizada por disminución de la masa ósea, con deterioro de la microarquitectura del hueso y aumento de su fragilidad, e incremento del riesgo de fracturas. Es una situación en la que existe pérdida de la masa ósea de manera global, es decir, tanto de las células como de ambos componentes de la matriz extracelular, orgánico y mineral.

Según los criterios de la Organización Mundial de la Salud, los valores de la densidad mineral ósea (DMO) inferiores a –1 desviación típica de los valores de la media correspondiente a la edad, sexo y desarrollo puberal, corresponden a una situación de osteopenia, mientras que si estos valores están entre –1 y –2,5 DE, corresponden a osteoporosis.

Es una enfermedad con una alta incidencia en las sociedades desarrolladas, y lleva asociada una importante morbi-mortalidad, con un importante gasto económico. Se estima que la padecen una de cada dos mujeres, y uno de cada ocho hombres. Además como el tratamiento de la osteoporosis sigue siendo poco eficaz, es muy importante su prevención, sobre todo en la infancia y adolescencia.

Actualmente se considera que la osteoporosis es una enfermedad que se debe prevenir durante la infancia y adolescencia, intentando que todos los niños y adolescentes lleguen a la tercera década de la vida con una masa ósea lo más óptima posible. Esto es así porque el proceso de mineralización y adquisición de masa ósea no finaliza al terminar el crecimiento en longitud, sino que se prolonga unos años más, aproximadamente hasta la 3ª década de la vida (hacia los 25 años). De manera que si no se alcanza un pico de masa ósea adecuado durante esta época, existe mayor riesgo de osteoporosis en la edad adulta.

La principal medida terapeútica de la osteoporosis es su prevención, por lo que es muy importante conocer y detectar lo antes posible las poblaciones pediátricas que tienen mayor riesgo para desarrollar osteoporosis, con el fin de poner en marcha medidas preventivas sobre dichas poblaciones.

Para el diagnóstico de la osteoporosis ha sido de gran importancia el desarrollo de técnicas de imagen no invasivas, que permiten cuantificar la masa ósea. En pediatría el método actualmente más utilizado es la densitometría radiológica de doble energía (DEXA), que permite valorar el contenido mineral óseo de ambos componentes del tejido óseo, trabecular y cortical, diagnosticando precozmente la osteoporosis, de una manera barata y no cruenta. Se realiza en columna vertebral lumbar (L2-L4), existiendo patrones de referencia de la población normal, para edad, sexo y desarrollo puberal. En España hay patrones de normalidad realizados en población infantil sana, destacando los estudios del Dr. Carrascosa y colaboradores.

FACTORES QUE REGULAN LA MASA ÓSEA

Hay que conocer los factores que regulan la masa ósea, ya que durante la infancia y adolescencia, la interrelación de todos estos factores permite la adquisición y el mantenimiento de un adecuado pico de masa ósea. Si estos factores se alteran, se obtienen las poblaciones pediátricas con riesgo de desarrollar osteopenia-osteoporosis. Estos factores son:

Factores genéticos. Pueden explicar hasta un 60-80% de la variabilidad de la masa ósea en la población normal. Parece ser que existe una regulación poligénica de la masa ósea, en la que pueden estar implicados múltiples genes, tanto en la obtención de masa ósea, como en el control del metabolismo óseo. Así mismo existen numerosas enfermedades genéticas y síndromes genéticos asociados a osteoporosis.

Factores nutricionales. La nutrición tiene un papel fundamental en la regulación del proceso de adquisición y mantenimiento de la masa ósea:

aporta nutrientes energéticos y plásticos que son necesarios para la multiplicación celular, y la síntesis de matriz extracelular;

aporta vitaminas necesarias para el proceso de mineralización, sobre todo vitamina D, K, y C;

aporta sales minerales que se depositan en la matriz extracelular: calcio, fósforo y magnesio;

regula la síntesis de hormonas y factores de crecimiento relacionados con la masa ósea, sobre todo, la hormona de crecimiento (GH), IGF1 y esteroides sexuales;

se necesita una ingesta proteica adecuada para la síntesis de la matriz ósea (dado que el mayor componente no mineral del hueso está formado por proteínas), y además las proteínas de la dieta permiten la absorción de calcio.

Hormonas y factores de crecimiento. Tienen un papel fundamental en el proceso de adquisición de masa ósea, crecimiento y mineralización del hueso. Las hormonas fundamentalmente implicadas son: la GH y los factores de crecimiento (IGFs), vitamina D, PTH, calcitonina, andrógenos y estrógenos, hormonas tiroideas, y glucocorticoides.

Actividad física y estilo de vida. La actividad física es un determinante mayor de la masa ósea. No se conoce el mecanismo exacto, pero parece ser que la fuerza que el músculo ejerce sobre la matriz ósea, estimula la actividad osteoclástica y osteoblástica, permitiendo la resorción y neoformación de matriz. De manera que el aumento de la actividad física, sobre todo deportes que actúan contra la gravedad (como correr, saltar), mejora el incremento de masa ósea, y la ausencia de actividad física va unida a una disminución de masa ósea. También el consumo excesivo de alcohol y tabaco, originan una mayor incidencia de osteoporosis, inhibiendo la proliferación y actividad de los osteoblastos.

Población pediátrica con riesgo de osteopenia - osteoporosis

Todas aquellas situaciones clínicas que originen alteraciones en los mecanismos reguladores anteriormente expuestos, junto con las alteraciones que presentan anomalías estructurales en la síntesis del colágeno de la matriz, pueden dar lugar a situaciones de osteopenia y/o osteoporosis en la edad pediátrica. Estos son:

Trastornos genéticos

Primarios (defectos del colágeno): osteogénesis imperfecta, Osteolisis, Sdme.Ehlers-Danlos, Sdme. Marfan.

Secundarios:

Síndromes genéticos y alteraciones cromosómicas: Sdme. Turner, Sdme. Klinefelter, Sdme. Down.

Errores congénitos del metabolismo: homocistinuria, hipofosfatasia, hemocromatosis, enfermedad Wilson, Sdme.Menkes…

Trastornos nutricionales y enfermedades crónicas

Los déficits nutricionales y las enfermedades crónicas que afectan el estado nutricional, pueden condicionar un retraso del crecimiento y una menor mineralización ósea. Hay que realizar un diagnóstico precoz y manejo adecuado de estas patologías, para evitar y tratar la osteopenia/osteoporosis.

a) Malabsorción intestinal: enfermedad celiaca, fibrosis quística del páncreas, enfermedad inflamatoria intestinal crónica, déficit de lactasa intestinal, síndrome de intestino corto, etc.

Los mecanismos patogénicos implicados son múltiples: disminución en la absorción de calcio y vitamina D, deprivación crónica de nutrientes, alteración en la síntesis de IGF-I y esteroides sexuales, junto con tratamiento con glucocorticoides y otros mecanismos.

b) Necesidades aumentadas de calcio:

Prematuridad: es una situación de riesgo para el desarrollo de osteoporosis y raquitismo. Las recomendaciones actuales (según la ESPGAN) de aporte de calcio en prematuros son de 200 mg/kg/día, y de vitamina D entre 800-1000 UI/kg/día, siendo fundamental un buen manejo del metabolismo calcio-fósforo en estos pacientes.

Embarazo y lactancia en jóvenes adolescentes: se recomienda administrar en estas pacientes vitamina D3 (400 UI/día en 1º y 2º trimestre de gestación y en la lactancia, y unas 1000 UI/día en 3º trimestre de gestación), así como dieta rica en calcio, para evitar osteopenia en este grupo de pacientes.

c) Malnutrición crónica por ingesta disminuída de nutrientes:

Malnutrición proteico-calórica, secundaria a carencia de nutrientes: sigue siendo la causa más importante de malnutrición en infancia y adolescencia en los países en vías de desarrollo,

Anorexia nerviosa: es necesario un adecuado manejo psicológico y nutricional de estas pacientes para la recuperación del peso y de la función gonadal, y sólo entonces se podrá corregir la osteopenia/osteoporosis.

Dietas especiales, necesarias en determinadas enfermedades metabólicas.

d) Carencia de vitamina D y trastornos en su mecanismo de acción:

Deprivación nutricional y/o falta de exposición solar.

Malabsorción intestinal, hepatopatías crónicas, fármacos anticonvulsivantes, déficit 1-a-hidroxilasa, insuficiencia renal crónica.

Resistencia periférica a la vitamina D, polimorfismos del receptor de la vitamina D.

Trastornos hormonales

Déficit de GH, hipogonadismo, Diabetes Mellitus, hipo/hipertiroidismo, hipo/hiperparatiroidismo, hipercortisolismo, trastornos en la vitamina D, anorexia nerviosa…

Otras etiologías

Estilos de vida determinados: dietas de adelgazamiento, deportistas de élite, sedentarismo, inmovilizaciones prolongadas, consumo excesivo de alcohol y tabaco.

Causas iatrogénicas: glucocorticoides sistémicos e inhalados, anticomiciales, quimioterapia, radioterapia, otros.

Osteopenia/osteoporosis transitoria**:** osteopenia del adolescente,retraso constitucional del crecimiento y desarrollo.

Idiopáticas: Osteoporosis idiopática juvenil.

PROFILAXIS DE LA OSTEOPOROSIS

Tal como hemos comentado, es necesario el diagnóstico precoz de todas las poblaciones pediátricas de riesgo descritas, con el manejo adecuado de cada patología, para evitar el desarrollo de osteoporosis.

Sobre la población normal, las medidas preventivas más importantes para conseguir una buena masa ósea en la infancia-adolescencia, han de ir encaminadas a cambiar los estilos de vida y los hábitos nutricionales.

Ingesta de calcio

El 99% del calcio del organismo está depositado en el hueso, por lo que es necesario un balance positivo de calcio durante los años de mineralización, incluída la adolescencia y hasta la 3ª década de la vida. El aporte diario de calcio recomendado para la población normal es: en el lactante (0-12 meses): 600 mg/día; de 1 a 10 años: 800-1200 mg/día; a partir de los 10 años, incluída la adolescencia y hasta los 24 años: 1200-1500 mg/día, y en los grandes deportistas hasta 2000 mg/día.

Este aporte de calcio se consigue con una alimentación adecuada, siendo aconsejable que al menos el 60% del calcio aportado sea en forma de leche y derivados, incluyendo la ingesta de queso, que tiene mejor biodisponibilidad. Los suplementos de calcio sólo son recomendables para las poblaciones pediátricas de riesgo, siendo situaciones de especial interés, como hemos comentado, la prematuridad, el embarazo en adolescentes, etc.

Es importante informar conocer la interacción que algunos componentes de la dieta tienen sobre la absorción intestinal de calcio, como la fibra, filatos, oxalatos y bebidas carbonatadas, de manera que si los niños toman muchas de estas sustancias, deben tomar más alimentos ricos en calcio. También las dietas vegetarianas, pobres en proteínas, pueden ser bajas en calcio, porque las proteínas de la dieta favorecen la absorción de calcio. Así mismo la cafeína y el tabaco producen disminución de la absorción de calcio.

Ingesta de vitamina D

La vitamina D regula la absorción intestinal de calcio y fósforo, contribuyendo a la adquisición y mantenimiento de la masa ósea. En la población normal las necesidades diarias de vitamina D se cubren con una breve exposición al sol, unos 5-10 minutos, los meses de verano. Si esto no fuera posible, está indicado dar suplementos de vitamina D3 a razón de 400 UI/día.

Sí se aconseja administrar 400 UI de vitamina D a todos los lactantes durante el primer año de vida, sobre todo en los 6 primeros meses. Esto es así porque es una población de riesgo para desarrollar osteopenia y raquitismo, ya que el único alimento en esta época es la leche, que es rica en calcio pero pobre en vitamina D, en un periodo de la vida en el que existe gran velocidad de crecimiento con demandas aumentadas. También se deben dar suplementos de vitamina D en poblaciones de riesgo: prematuridad (800-1000 UI/día), embarazo de adolescentes (400-1000 UI/dia) y poblaciones de riesgo anteriormente descritas.

Ejercicio físico

Se debe estimular la realización de actividad física moderada y regular, limitando o abandonando los hábitos sedentarios. Son recomendables los ejercicios que actúan contra la gravedad (correr, saltar…) porque estimulan más la modulación ósea.

TRATAMIENTO MÉDICO DE LA OSTEOPOROSIS

En general el tratamiento para la osteoporosis no es satisfactorio. De ahí la importancia de la prevención, actuando antes de que la destrucción de la estructura ósea sea irreversible. En los últimos años los bifosfonatos han supuesto la principal novedad terapéutica en el tratamiento sintomático de la osteoporosis en adultos, y en algunos estudios también en niños. Sin embargo se aconseja el uso cauteloso de bifosfonatos en la infancia, con un seguimiento estrecho de los pacientes, para vigilar posibles efectos adversos, tanto a corto como a largo plazo.

Bifosfonatos

El uso de los bifosfonatos en los últimos años, ha supuesto una oportunidad de tratamiento de enfermedades óseas en la infancia, que antes no tenían tratamiento eficaz.

Estructura y mecanismos de acción

Los bifosfonatos son análogos sintéticos del pirofosfato inorgánico (inhibidor natural de la formación y agregación de los cristales de fosfato cálcico), que tienen en su composición química dos átomos de fósforo unidos a un átomo de carbono (P-C-P). Esta estructura les confiere una resistencia a la hidrólisis enzimática y les permite fijarse con gran avidez a la superficie de los cristales de hidroxiapatita, con una rápida y eficiente unión del fármaco a la

Estructura química	Ejemplos	Potencias antirresortiva relatriva
Primera generación cadena corta alquil/aldehído	Etodronato Clodronato	1 10
Segunda generación Grupo aminoterminal	Tiludronato* Pamidronato Alendronato	10 100 100-1.000
Tercera generación Cadena lateral cíclica	Risedronato Ibamdronato Zoledronato	100-10.000 1.000-10.000 > 10.000

*Aunque el tiludromato tiene una cadena lateral cíclita y no aminoterminal, suele clasificarse como un compuesto de segunda generación por el momento de su desarrollo y supotencia relativa.

Fig. 1.

superficie mineral ósea. Su acción primordial consiste en inhibir la resorción ósea, mediante la supresión de la actividad de los osteoclastos.

Se clasifican en función de la cadena lateral unida al átomo de carbono, que les confiere la variación de la actividad biológica y la distinta potencia antirresortiva (figura 1).

En condiciones normales el remodelado óseo del esqueleto incluye un proceso de resorción ósea (realizado por los osteoclastos), seguido de un proceso de formación ósea (realizado por los osteoblastos), en lo que se denomina "unidad multicelular básica". Los bifosfonatos a través de su acción sobre los osteoclastos, producen disminución de la resorción ósea, con lo que predomina el proceso de formación ósea, consiguiendo un balance positivo de calcio y una mayor ganancia de masa ósea.

Este mecanismo de acción tiene lugar a tres niveles:

a nivel molecular: los bifosfonatos se incorporan a la célula como análogos no hidrosolubles del ATP, e inhiben los enzimas intracelulares ATP-dependientes. Los bifosfonatos nitrogenados, que son los más potentes (Alendronato, Risedronato), inhiben la vía del mevalonato, necesaria par la síntesis celular de los osteoclastos.

a nivel celular y, como consecuencia de lo anterior, producen: inhibición de la actividad osteoclástica, inhibición del reclutamiento de osteoclastos, inhibición de la adhesión de los osteoclastos a la matriz ósea, acortamiento de la vida media del osteoclasto, con una apoptosis precoz.

indirectamente: actúan sobre otras células que regulan la función del osteoclasto, fundamentalmente sobre el osteoblasto, que aumenta su síntesis y su diferenciación y la producción del factor inhibidor de los osteoclastos.

Farmacocinética

Los bifosfonatos son compuestos no biodegradables, de manera que son absorbidos, almacenados y excretados inalterados del organismo. Se fijan a la matriz ósea, donde permanecen un tiempo prolongado. La biodisponibilidad de las presentaciones orales es muy pobre, con menos del 5 % de absorción. Además disminuye su absorción oral con la comida, la ingesta de leche, zumo de naranja, café y calcio. La vida media del bifosfonato en suero es corta, de unas pocas horas, pero la vida media en el hueso puede ser de varios años, dependiendo del porcentaje de remodelado óseo.

De la fracción absorbida sólo se fija en el hueso entre un 20-80% y el resto se elimina intacto por la orina. Los bifosfonatos se unen sobre todo a los huesos con más alto porcentaje de remodelado óseo y más en hueso trabecular que cortical.

Uso de bifosfonatos en estudios pediátricos

La mayor experiencia del uso de bifosfonatos en la edad pediátrica se tiene con el Pamidronato intravenoso a largo plazo, sobre todo en pacientes con osteogéneis imperfecta. Existe limitada experiencia con bifosfonatos orales diarios (Alendronato), fundamentalmente porque es mal tolerado y de difícil cumplimiento terapeútico. Recientemente se han publicado estudios de tratamiento en niños con Alendronato semanal oral y Zolendronato intravenoso (que se puede administrar rápidamente en 15 minutos).

Los estudios pediátricos que se han publicado de uso de bifosfonatos en la edad pediátrica incluyen cuatro grupos de enfermedades, asociadas a: osteoporosis generalizada o localizada, enfermedades metabólicas óseas, calcificaciones heterotópicas en tejidos blandos, e hipercalcemia resistente. En este sentido se han realizado estudios en: osteoporosis idiopática juvenil, osteoporosis inducida por corticoides, osteoporosis asociada a parálisis cerebral, asociada a beta-talasemia, a fibrosis quística, a alteraciones hematológicas, síndrome de Mc-Cune-Albright, hiperfosfatasia familiar idiopática, enfermedad de Gaucher, calcificaciones heterotópicas, hipercalcemia de procesos malignos, otras condiciones asociadas a hipercalcemia, y, sobre todo, osteogénesis imperfecta.

Osteogénesis imperfecta

La osteogénesis imperfecta (OI) o "enfermedad de los huesos frágiles" o "huesos de cristal", es la causa más frecuente de osteoporosis hereditaria. Es un grupo heterogé-

neo de enfermedades hereditarias, en las que existe un trastorno en la formación del colágeno tipo I, por mutaciones en los genes que codifican dicho colágeno. El colágeno tipo I es una proteína de soporte presente en todos los tejidos de sostén, especialmente en el hueso (donde el colágeno tipo I es el principal componente de la matriz orgánica), piel y tendones, pero también en ligamentos, fascias, córnea, escleras, dentina y vasos sanguíneos.

Las consecuencias de la alteración de este colágeno tipo I a nivel del hueso son la disminución de la matriz ósea, con alteración de la estructura ósea y mala mineralización (osteopenia), de forma que la resorción ósea predomina sobre la formación de hueso nuevo. Esto supone la presencia de: fragilidad ósea, fracturas frecuentes, deformidades óseas y talla baja.

Las múltiples mutaciones descritas a nivel del colágeno tipo I, explican la gran heterogeneicidad clínica de esta patología, existiendo desde formas graves y letales en periodo perinatal, a formas leves de diagnóstico dudoso en el adulto.

Otras consecuencias de la mutación del colágeno tipo I en otras localizaciones extraesqueléticas, incluyen la hiperlaxitud de ligamentos y tendones, fragilidad vascular, disminución de la fuerza muscular, presencia de escleras azules y alteración de la dentinogénesis.

El progreso en el conocimiento de la etiopatogenia de las distintas formas de OI y los avances en las nuevas opciones terapeúticas, hacen que esta enfermedad haya pasado en unos años de ser una patología dolorosa e incurable a una realidad llena de esperanza para quienes la padecen.

Clínica y clasificación

En función de la severidad clínica y de las alteraciones radiológicas, Sillence en 1979 realizó una clasificación de las OI que aún permanece en vigor. Aunque esta clasificación permite englobar los casos de OI en leves (tipo I), moderadas (tipos IV y V), graves y progresivas (tipo III) y letales (tipo II), la gran variabilidad clínica es lo más característico de este síndrome, incluso dentro de un mismo tipo de OI.

Tratamiento de la OI

En la actualidad no existe un tratamiento médico eficaz, curativo de la OI, porque no se puede actuar directamente sobre el defecto genético. El tratamiento sigue siendo sintomático y debe enfocarse de manera multidisciplinar. En este sentido los Bifosfonatos, fundamentalmente el Pamidronato intravenoso, han supuesto la principal novedad terapeútica del tratamiento sintomático de las OI.

Diversos autores, entre los que destacan Glorieux, Plotkin y otros, han demostrado la utilidad terapeútica del pamidronato en niños con OI severas, con gran mejoría clínica (disminución del dolor crónico, del número de fracturas, aumento de la movilidad y mejora de la calidad de vida), aumento de la densidad mineral ósea, y disminución de los parámetros de resorción ósea.

A continuación presentamos un estudio realizado en nuestro Servicio de Endocrinología Infantil del Hospital "La Paz", Madrid, de tratamiento combinado con GH y Pamidronato en OI severas. Este tratamiento combinado favorecería la ganancia de masa ósea por mecanismos distintos y complementarios, ya que la GH favorecería la formación ósea, entre otros mecanismos, y el pamidronato inhibiría la resorción ósea.

a) Pacientes:

Desde el año 1992 hasta el año 2005, se recogen 11 pacientes, 9 niñas y 2 niños, con OI severas (7 casos tipo III y 4 casos tipo IV) definidas por: fracturas frecuentes, dolor óseo crónico importante y pérdida de movilidad con mala calidad de vida. La edad actual media de los pacientes es de 14,94 (SD 6,13), oscilando entre 4,13 años y 20,5 años de edad.

b) Tratamientos realizados:

Se ha realizado tratamiento con GH biosintética durante un tiempo medio, previo al inicio del tratamiento con Pamidronato, de 4,4 años (+/- 2,5 años). La edad de los pacientes al inicio del tratamiento con GH fue de 6,19 +/- 4,14 años (edad mínima de 1 mes y máxima de 10 años y 8 meses).

La dosis GH utilizada ha sido de 0,5 UI/kg/semana, en 6 ó 7 dosis a la semana. Se ha procedido a la suspensión del tratamiento con GH en 8 pacientes, realizándose a una edad media de 15,23 +/- 3,5 años. Tres pacientes aún continúan con el tratamiento combinado con ambos fármacos. La duración total del tratamiento con GH ha sido de 7,6 años (SD 2,08), oscilando entre un mínimo de 4,6 años y un máximo de 11,31 años.

El tratamiento combinado de GH más Pamidronato se ha realizado durante un periodo total de 2,54 +/- 1,5 años, que es la serie más larga recogida en la literatura con tratamiento combinado de ambos fármacos en pacientes con OI.

El tratamiento con Pamidronato se ha iniciado a una edad media de 10,57 +/- 5,6 años. El tiempo de tratamiento ha sido de 4,35 +/- 0,3 años. El número de ciclos recibidos de Pamidronato ha sido de una media de 11,8 +/- 2,34, con un mínimo de 10 ciclos y un máximo de 15.

c) Resultados obtenidos:

Clínica. Se ha observado una gran mejoría clínica, inicialmente con el tratamiento con GH, que además aumenta al asociar Pamidronato. Existe disminución o ausencia del número de fracturas; estabilización de las deformidades de huesos largos e incluso disminución; disminución o ausencia de dolores óseos; mejora im-

portante de la calidad de vida, con mejoría del estado general, fuerza muscular y mayor movilidad y grado de autonomía.

Parámetros antropométricos (talla)

En general hay un gran retraso del crecimiento (más pronunciado en las OI tipo III que en las IV) con una media de talla antes de comenzar el tratamiento con GH de –3,9 (SD de 2,37). Con el tratamiento sólo con GH no se consigue mejorar el crecimiento en general, incluso con disminución del percentil de talla, como ocurriría en su evolución natural.

Con el tratamiento combinado de GH más Pamidronato, y llegados a talla final en 8 casos, se observa mejoría en 5 casos: 3 de OI tipos IV, y 2 casos tipos III en los que el tratamiento combinado ha sido iniciado precozmente. Se mantiene la talla más o menos estable en 4 casos y disminuye el percentil de talla en 2 casos, que son dos formas severas tipo III, con gran afectación de columna vertebral.

Densidad mineral ósea

Se valora la BMD L2-L4, todos los pacientes con el mismo modelo (Hologic QDR 1000), transformando los resultados en Z- Score para edad y sexo, comparándolos con valores de referencia normales de la población española (Dr.Carrascosa y cols.).

Los resultados en cuanto a la BMD (en Z-Score) son los siguientes: antes del tratamiento con GH en todos los casos está muy por debajo de los valores normales con una media de – 4,53 (DS: 1,07), con valores más bajos en las OI tipos III que en las tipo IV. El tratamiento con GH sólo mejora un caso tipo IV. Al asociar tratamiento con GH más Pamidronato se aumenta la BMD de manera siginificativa (test de Wilcoxon) en la mayoría de los casos, con incremento medio de +1.2 SD después del 4º ciclo y un incremento de + 2 SD después del 12º ciclo, pasando de – 4,53 a – 2,52 de media.

Efectos adversos

El tratamiento intravenoso en general es bien tolerado, aunque son frecuentes, sobre todo en el primer ciclo de tratamiento con Pamidronato intravenoso, la aparición de: incremento de temperatura transitorio, síndrome gripal autolimitado, molestias musculo-esqueléticas, cefalea, malestar, dolor óseo.

En los niños existe discusión sobre el efecto de los bifosfonatos a largo plazo, en cuanto al crecimiento en longitud de los huesos, y sobre la posibilidad de dañar la placa de crecimiento. Aunque los estudios realizados hasta el momento actual parece que no demuestran tales daños, hacen falta más estudios a largo plazo. Hacen falta más estudios para dilucidar una serie de dudas: duración del tratamiento, edad de inicio del mismo, dosis óptima, régimen terapéutico más adecuado, efectos a largo plazo, etc

En niños con dosis repetidas de Pamidronato y Zolendronato intravenosos, se observan unas líneas parametafisarias transversas de esclerosis, en las metáfisis de los huesos largos, que corresponden a cada ciclo administrado de bifosfonato.

Otros tratamientos usados en la osteoporosis

Calcio: por sí sólo no aumenta la masa ósea, ni reduce las fracturas, aunque puede servir de coadyuvante a otras terapias.

Calcitonina: no existen estudios sobre la población pediátrica para el tratamiento de la osteoporosis con este fármaco.

Flúor: aumenta la densidad mineral ósea por acción sobre los osteoblastos. Existen reservas sobre su uso en pediatría.

Paratohormona: dosis bajas e intermitentes han demostrado aumento de densidad mineral en mujeres menopaúsicas. No existen trabajos en niños.

Diréticos tiazídicos: se utilizan en el tratamiento de la hipercalciuria por corticoides y otros tipos de hipercalciurias.

Hormona de crecimiento: actúa directamente y a través de los factores de crecimiento (IGFs) estimulando la proliferación celular de los osteoblastos y aumentando la síntesis de matriz extracelular (colágeno, osteocalcina y otras proteínas), con lo que aumenta la masa ósea. Indirectamente, aumenta la fuerza y la masa muscular, lo que permite ganancia de masa ósea. También por su capacidad anabolizante proteica favorece la recuperación de fracturas.

Se ha demostrado su utilidad en el tratamiento de la osteoporosis en pacientes con déficit de GH, síndrome de Turner e insuficiencia renal crónica. También se ha demostrado su utilidad en algún tipo de osteogénesis imperfectas (en las formas leves-moderadas).

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

Antoniazzi F, Bertoldo F, Mottes M, Valli M, Sirpresi S, Zamboni G, Valentini R, Tató L. Growth hormone treatment in osteogeneis imperfecta with quantitative defect of type I collagen synthesis. J Pediatr 1996; 129: 432-439.

Antoniazzi F, Mottes M, Fraschini P, Brunelli PC, Tatò L. Osteogenesis Imperfecta. Practical Treatment Guidelines. Paediatr Drugs 2000; 2 (6): 465-488.

Carrascosa A, Gussinyé M, Yeste D. Masa ósea, osteopenia y osteoporosis. En: Tratado de Endocrinología Pediátrica y de la Adolescencia. Argente Oliver y cols. Ed. Doyma, 2000 (2ª ed.): 1501-1513.

Dimeglio, L. A., L. Ford, et al. A comparison of oral and intravenous bisphosphonate therapy for children with osteogenesis imperfecta. J Pediatr Endocrinol Metab 2005; 18 (1): 43-53.

DiMeglio, L. A., L. Ford, et al. Intravenous pamidronate treatment of children under 36 months of age with osteogenesis imperfecta. Bone 2004; 35 (5): 1038-45.

Falk MJ, Heeger S, Lynch KA, DeCaro KR, et al. Intravenous bisphosphonate therapy en children with osteogenesis imperfecta. Pediatrics 2003; 111 (3): 573-579.

Forin, V. Osteogenesis imperfecta and bisphosphonates. Arch Pediatr 2005; 12 (6): 688-90.

Glorieux FH. The Use of Biphosphonates in Children with Osteogenesis Imperfecta. J Ped Endocrinol Metab 2001; 14: 1491-1495.

Glorieux FH, Bishop NJ, Plotkin H, Chabot G, Lanoue G, Travers R. Cyclic administration of pamidronate en children with severe osteogenesis imperfecta. N Engl J Med 1998; 339: 947-952.

Glorieux FH. The Use of Bisphosphonates in Children with Osteogenesis Imperfecta. J Pediatr Endocrinol Metab 2001; 14: 1491-1495.

Hawkins F, Martínez G, Jodar E. Prevención y tratamiento de la osteoporosis en la edad adulta. En: Actualizaciones en Endocrinología. Diéguez C, Yturriaga R (eds). Ed. McGraw-Hill-Interamericana, Madrid, 2003: 133-146.

Martínez-Aedo MJ. Prevención y tratamiento de la osteoporosis en la edad pediátrica. En: Actualizaciones en Endocrinología. Diéguez C, Yturriaga R (eds). Ed. McGraw-Hill-Interamericana, Madrid, 2003: 161-178.

Plotkin H, Rauch F, Bishop NJ, Montpetit K, Ruck-Gibis J, Travers R, Glorieux FH. Pamidronate Treatment of Severe Osteogenesis Imperfecta in Children under 3 Years of Age. J Clin Endocrinol Metab 2000; 85: 1846-1850.

Rauch, F. and F. H. Glorieux. Bisphosphonate treatment in osteogenesis imperfecta: which drug, for whom, for how long?. Ann Med 2005; 37(4): 295-302.

Rauch, F. and F. H. Glorieux. Osteogenesis imperfecta. Lancet 2004; 363 (9418): 1377-85.

Sillence DO, Senn A, Danks DM. Genetic heterogeneity in osteogenesis imperfecta. J Med Genet 1979; 16: 101-116.

Srivastava T, Alon US. The role of bisphosphonates in diseasses of childhood. Eur J Pediatr 2003; 162: 735-751.

Yeste D, del Río L, Carrascosa A. Valores de contenido mineral óseo (CMO), densidad mineral ósea (DMO) y densidad mineral ósea volumétrica (DMOv) en niños y adolescentes en la columna lumbar y en el fémur. En: Tratado de Endocrinología Pediátrica y de la Adolescencia. Argente Oliver y cols. Ed. Doyma, 2000 (2ª ed.): 1501-1513.

Ward, L. M., A. E. Denker, et al. Single-dose pharmacokinetics and tolerability of alendronate 35- and 70-milligram tablets in children and adolescents with osteogenesis imperfecta type I. J Clin Endocrinol Metab 2005; 90 (7): 4051-6.

Zacharin M, Bateman J. Pamidronato Treatment of Osteogeneis Imperfecta – Lack of Correlationn Between Clinical Severity, Age at Onset of Treatment, Predicted Collagen Mutation and Treatment Response. J Ped Endocrinol Metab 2002; 15: 163-174.

Zacharin, M. and S. Kanumakala. Pamidronate treatment of less severe forms of osteogenesis imperfecta in children. J Pediatr Endocrinol Metab 2004; 17 (11): 1511-7.

Feocromocitoma

Jesús Pozo Román

Servicio de Endocrinología Pediátrica. Hospital Infantil Universitario Niño Jesús. - Universidad Autónoma de Madrid

INTRODUCCIÓN

Los feocromocitomas son raros tumores neuroendocrinos productores de catecolaminas (adrenalina, noradrenalina y, rara vez, dopamina) que derivan de las células cromafines y que asientan habitualmente en la médula suprarrenal y, con menor frecuencia, en los paraganglios simpáticos, denominándose entonces "paragangliomas funcionantes" o "feocromocitomas extra-adrenales" (1). Las células cromafines, llamadas así por su característica tinción con sales de cromo (oxidación de adrenalina y noradrenalina con las sales de cromo), derivan embriológicamente de la cresta neural, desde donde colonizan la médula adrenal y los ganglios simpáticos, localizándose estos a lo largo de la cadena simpática, principalmente en retroperitoneo y tórax.

Los feocromocitomas son tumores habitualmente esporádicos, pero pueden ser familiares, formando parte de determinados síndromes neoplásicos, como son, entre otros: la neoplasia endocrina múltiple tipo 2 (MEN 2), la enfermedad de von Hippel-Lindau (VHL), la neurofibromatosis (NF) tipo 1 y los paragangliomas familiares (2). Sus manifestaciones clínicas y bioquímicas son, en su mayor parte, el resultado del exceso de catecolaminas producido por el tumor. Pese a su escasa frecuencia, su importancia radica en que representan una de las escasas causas de hipertensión arterial curable y en que la falta de un diagnóstico precoz conlleva un alto riesgo de morbimortalidad.

En los últimos años, se ha producido un considerable desarrollo en el manejo de estos tumores, especialmente en lo referente a las metodologías diagnósticas (bioquímicas y de localización) y al conocimiento de sus bases moleculares (3-6).

EPIDEMIOLOGÍA

Los feocromocitomas son tumores muy infrecuentes, aunque su incidencia real no está claramente establecida (7). Se estima en aproximadamente 1:100.000 pacientes y año; de los cuales, sólo un 10-20 % se producirían en niños (1-2 casos 10^6). Al contrario que en la edad adulta, donde existe una ligera preponderancia del sexo femenino, en niños es más frecuente en el sexo masculino (2:1), con un pico de incidencia entre los 9 y los 12 años (8-11).

Clásicamente, el feocromocitoma ha sido descrito como el tumor del 10 %; ya que, aproximadamente: un 10 % son familiares, un 10 % son bilaterales, un 10 % son extra-adrenales y un 10 % son malignos (12). No obstante, la mayoría de estos datos proceden de series de pacientes con escasa representación pediátrica; de hecho, en la infancia, el porcentaje de feocromocitomas familiares, bilaterales y de localización extraadrenal parece ser substancialmente mayor (20-40 %) (8, 13).

ETIOPATOGENIA Y BASES GENÉTICAS

La mayoría de los feocromocitomas se presentan aisladamente y de forma esporádica (2); no obstante, un porcentaje relativamente importante, al menos en la infancia, se asocia a determinados síndromes, como es el caso de: MEN 2, enfermedad de VHL, esclerosis tuberosa, NF tipo 1, síndrome del paraganglioma familiar, síndrome de Carney y síndrome de Sturge-Weber, entre otros (6, 14).

Correspondencia: Dr. Jesús Pozo Román
Servicio de Endocrinología Pediátrica
Hospital Infantil Universitario Niño Jesús
Avenida Menéndez Pelayo 65. 28009, Madrid
Teléfono/Fax: 91-5035915
Correo electrónico: jpozor@wanadoo.es

Feocromocitoma familiar

La susceptibilidad familiar para el desarrollo de feocromocitoma ha sido claramente demostrada por el hallazgo de mutaciones germinales en el caso del MEN-2, de la enfermedad de VHL, de la NF tipo 1 y, más recientemente, en el caso de los genes que codifican para las subunidades B y D de la enzima mitocondrial succinato deshidrogenasa, implicados en el desarrollo del paraganglioma familiar (6, 15).

La *neoplasia endocrina múltiple tipo 2* (OMIM no. 171400) es una enfermedad autosómica dominante (1:40.000 individuos), causada por mutaciones germinales en el proto-oncogen *RET* (10q11.2) que codifica un receptor transmembrana tirosín-quinasa (16). El MEN 2 se clasifica, desde el punto de vista clínico, en tres subtipos: MEN 2A (75 % de los casos), MEN 2B y carcinoma medular de tiroides (CMT) familiar; este último subtipo, por definición, no desarrolla feocromocitoma. El MEN 2A se caracteriza por presentar: CMT, feocromocitoma y adenoma/hiperplasia de paratiroides. El MEN 2B se caracteriza por presentar: CMT, feocromocitoma, hábito marfanoide y ganglioneuromatosis mucosa e intestinal. En el MEN 2, la prevalencia de feocromocitoma se sitúa alrededor del 30-50 % y, cuando se produce, tiende a presentarse tardíamente (5ª-6ª decada de la vida) y habitualmente, aunque no de forma constante, después del CMT (17). En la mayoría de los casos, son multifocales, extradrenales, secretores de una mezcla de adrenalina y noradrenalina (1) y rara vez malignos (menos del 5 %). Aunque la correlación genotipo-fenotipo está lejos de ser perfecta, determinadas mutaciones (codon 634, 883 y 918) en el *RET* parecen conllevar un mayor riesgo de feocromocitoma (3, 15).

La *neurofibromatosis tipo 1* (OMIM no. 162200) es una enfermedad autosómica dominante con alta prevalencia (1: 3.000-5.000 individuos) causada por mutaciones en el gen *NF1* (17q11.2) que codifica una proteína, la neurofibromina, que se cree que actúa, en condiciones normales, como un supresor tumoral (15). Las familias con NF han sido divididas clínicamente en dos subtipos, en función de la ausencia (NF tipo 1) o presencia de neurinoma aústico (NF tipo 2). Sólo la NF tipo1, que representa más del 90 % de los casos de NF, se asocia a feocromocitoma, aunque con escasa frecuencia (0,1-5,7 %). La edad media de presentación del feocromocitoma en la NF tipo 1 se sitúa alrededor de los 40 años; si bien, se ha descrito algún caso en la edad pediátrica. Cuando se presenta, suele ser benigno (alrededor del 90 %), unilateral (más del 75 %), de localización adrenal y secretar preferentemente noradrenalina (17).

La *enfermedad de von Hippel-Lindau* (OMIM no. 193300) es una entidad infrecuente (2-3/100.000 individuos), heredada con un patrón autosómico dominante, debida a mutaciones en el gen *VHL*, que predisponen a una serie de neoplasias malignas y benignas. El gen *VHL* (3p25-26), considerado un gen supresor tumoral, codifica dos proteínas ($pVHL_{19}$ y $pVHL_{30}$) implicadas en el control del ciclo celular, en la estabilidad del ARNm y en la angiogénesis (regulación de la expresión de genes inducibles por la hipoxia) (15). La enfermedad de VHL ha sido dividida en dos subtipos: VHL tipo1 (sin asociación a feocromocitoma) y VHL tipo 2 (asociada a feocromocitoma). La VHL tipo 2 ha sido, a su vez, subdividida en: tipo 2A (feocromocitoma, hemangioblastomas retinianos y del sistema nervioso central), tipo 2B (feocromocitoma, hemangioblastomas retinianos y del sistema nervioso central y carcinoma renal) y tipo 2C (feocromocitoma aislado). Se ha descrito la existencia de una cierta correlación genotipo-fenotipo y la asociación a determinadas mutaciones de un mayor o menor riesgo de feocromocitoma o de carcinoma renal (19, 20); en cualquier caso, la heterogeneidad genotipo-fenotipo es muy marcada. El porcentaje de pacientes con enfermedad de VHL que desarrollan feocromocitoma se sitúa alrededor del 20-30 %, con una edad media de presentación de 30 años y con un porcentaje elevado de bilateralidad o multifocalidad (más del 50 %). La incidencia de malignidad es escasa (por debajo del 5 %) y suelen secretar noradrenalina; no obstante, alrededor del 30 % no secretan un exceso de catecolaminas; por lo que, en este grupo la sintomatología característica del feocromocitoma puede estar ausente (21).

La contribución a la etiopatogenia del feocromocitoma familiar de los genes que codifican las diferentes subunidades de la enzima *succinato deshidrogenasa (SDH)* sólo ha sido reconocida muy recientemente. En el año 2000, se demostró la relación existente entre el paraganglioma hereditario y mutaciones germinales en el gen de la subunidad D de la SDH (*SDHD*), un gen que forma parte del complejo II mitocondrial implicado en el ciclo de Krebs y en la cadena de transporte de electrones (22). Debido a la relación entre paragangliomas y feocromocitomas, la investigación se extendió al posible papel del gen *SDHD* y de los otros tres genes que codifican el resto de subunidades de la SDH (*SDHA, SDHB y SDHC*); si bien, sólo se han identificado mutaciones germinales, responsables de feocromocitoma y paranganglioma familiar, en *SDHD* (OMIM no 602690; 11q23) y en *SDHB* (OMIM no. 185470; 1p36-1p35). Las mutaciones en SDHD presentan un *impriting* materno; de forma que sólo los pacientes en los que la mutación ha sido heredada del padre desarrollan la enfermedad (23).

Feocromocitoma esporádico

La etiopatogenia del feocromocitoma esporádico, no familiar, es desconocida; no obstante, estudios recientes indican que un porcentaje no desdeñable de los feocromocitomas esporádicos, sin historia familiar, pueden ser de causa genética. Neumman et al (13), en un grupo

de 271 pacientes, de 4 a 81 años, con feocromocitoma esporádico y sin historia familiar, encontraron que un 24 %, la mayoría de ellos solitarios (68 %), presentaban mutaciones germinales en algunos de los genes asociados a feocromocitoma familiar (45 % en *VHL*, 20 % en *RET*, 17 % en *SDHD* y 18 % en *SDHB*). La menor edad, la multifocalidad (incluyendo tumores adrenales bilaterales) y la localización extradrenal se asociaron significativamente con la presencia de mutaciones. De especial interés, desde el punto de vista pediátrico, es que el 74 % de los pacientes portadores de una mutación se presentaron antes de los 20 años y que de los 57 pacientes incluidos en este grupo de edad, 31 (54 %) eran portadores de una mutación (74 % en *VHL*, 16 % en *SDHB* y 10 % en *SDHD*). En el grupo de edad igual o inferior a los 10 años, aunque el número de pacientes era sólo de diez, la tendencia a presentar una mayor frecuencia de mutaciones (70 %) y a localizarse en el gen *VHL* (86 %) se acentuaba.

El hallazgo de alteraciones moleculares en el tejido tumoral es relativamente frecuente en los feocromocitomas esporádicos (2); si bien, el hallazgo de mutaciones somáticas en los genes implicados en el feocromocitoma familiar es escasa: 10 % en el *RET*, menos del 5 % en *VHL*, desconocida en el *NF1* y excepcional en *SDHD* y *SDHB*. Por el contrario, sí es frecuente la presencia de mutaciones somáticas en el gen supresor tumoral *p53*, especialmente en feocromocitomas malignos y múltiples, y el hallazgo de pérdida de heterocigosidad en determinados cromosomas: 1p, 3p y 22q.

Forma de presentación

Las manifestaciones clínicas del feocromocitoma dependen, en su mayoría, del exceso de catecolaminas, con síntomas y signos de sobreactividad del sistema simpático, entre los que el más constante es la hipertensión arterial; si bien, sólo un 0,5-1 % de los casos de hipertensión arterial secundaria en los niños es debida a un feocromocitoma (8, 10). No existe correlación entre la concentración de catecolaminas plasmáticas y el grado de hipertensión; de forma que, pacientes con altos niveles séricos de catecolaminas pueden mantener una tensión arterial normal y, por el contrario, un estímulo simpático, puede inducir una crisis hipertensiva sin apenas modificación en los niveles séricos de catecolaminas (24).

Aunque las manifestaciones clínicas del feocromocitoma pueden ser muy variadas (tabla I), la mayoría de los pacientes se presentan con la clásica tríada, asociada a los episodios de hipertensión arterial: cefalea, sudoración profusa y palpitaciones. En los niños, aunque con episodios de exacerbación, la hipertensión arterial suele ser mantenida (70-90 %), al contrario que en los adultos, donde en el 50 % de los casos es sólo episódica, con niveles de tensión arterial normal intercrisis (8). Algunos síntomas son, también, más frecuentes en niños que en adultos: sudoración, alteraciones visuales, náuseas, vómitos y pérdida de peso. Alrededor del 20 % de los feocromocitoma no presentan hipertensión (8) y son diagnosticados como consecuencia del hallazgo casual, en pruebas de imagen realizadas por otro motivo, de una masa suprarrenal (incidentaloma suprarrenal), retroperitoneal o, menos frecuentemente, torácica. La incidencia de feocromocitoma en los incidentalomas suprarrenales suele ser inferior a un 10 % (entre 1,5-23 %) (25), pero en todos ellos debería estudiarse una posible hipersecreción de catecolaminas.

El feocromocitoma puede presentar, además, manifestaciones clínicas inusuales, como es el caso de episodios de hipotensión o de alternancia rápida de hipohipertensión (tumores que secretan sólo adrenalina) o manifestaciones clínicas derivadas de la secreción por el tumor de otros péptidos, como son: ACTH (síndrome de Cushing), PTH o rPTH (hipercalcemia), histamina (hipotensión), interleucina 6 (fiebre), opioides (estreñimiento) o péptido intestinal vasoactivo (diarrea), entre otros (24).

TABLA 1. **Principales manifestaciones clínicas y complicaciones del feocromocitoma**

Manifestaciones clínicas	**Complicaciones cardiovasculares**
Hipertensión arterial con/sin crisis paroxísticas	Infarto miocárdico
Cefalea	Miocarditis
Sudoración profusa	Infarto cerebral
Taquicardia y palpitaciones	Infarto renal
Visión borrosa	Espasmo vascular periférico (Raynaud, gangrena)
Palidez cutánea y sudoración acra	Edema pulmonar
Náuseas y vómitos	
Temblor	
Crisis de ansiedad	**Complicaciones metabólicas**
Malestar general	Acidosis láctica
Dolor epigástrico o precordial	Intolerancia a la glucosa
Pérdida de peso o falta de ganancia de peso	Hipercalcemia
Intolerancia al calor	Elevación de hematocrito
Convulsiones	Síndrome de Cushing (ACTH ectópica)

TABLA 2. **Sensibilidad y especificidad de los test bioquímicos en el diagnóstico de feocromocitoma hereditario y esporádico***

	Sensibilidad (%)		Especificidad (%)	
	Hereditario	**Esporádico**	**Hereditario**	**Esporádico**
Plasma				
Metanefrinas libres	97	99	96	82
Catecolaminas	69	92	89	72
Orina de 24 horas				
Metanefrinas fraccionadas	96	97	82	45
Catecolaminas	79	91	96	75
Metanefrinas totales	60	88	97	89
Ácido vanililmandélico	46	77	99	86

* Tomado de referencia[27]

En plasma: las muestras fueron analizadas mediante cromatografía líquida de alta resolución (HPLC) para catecolaminas (adrenalina y noradrenalina) y metanefrinas libres (metanefrina y normetanefrina)En orina: Las metanefrinas fraccionadas (metanefrina y normetanefrina) fueron analizadas mediante HPLC tras deconjugación ácida y la concentración total de metanefrinas mediante espectrofotometría tras deconjugación ácida. Las catecolaminas (adrenalina y noradrenalina) en orina fueron determinadas mediante HPLC y el ácido vanililmandélico por espectrofotometría

DIAGNÓSTICO

Una vez establecido la sospecha de feocromocitoma, el diagnóstico pasa por la demostración bioquímica del exceso de catecolaminas, por la localización del tumor, mediante la realización de pruebas de imagen, y, en la actualidad, por el diagnóstico molecular.

Diagnóstico bioquímico

La demostración bioquímica de una excesiva producción de catecolaminas es el paso crucial en el diagnóstico del feocromocitoma (26). Este paso requiere la medida de catecolaminas o sus metabolitos en plasma u orina (tabla II). Estas determinaciones tienen una serie de limitaciones (falsos negativos y positivos), pero dada la rareza y gravedad potencial del tumor, lo más importante sería disponer un test cuya normalidad excluyera la presencia de un feocromocitoma (sensibilidad del 100 %). En el año 2002, un amplio estudio multicéntrico, llevado a cabo por Lenders et al. (27) demostró que la determinación, mediante cromatografía líquida de alta resolución (HPLC) de los *niveles plasmáticos de metanefrinas libres* era capaz de detectar la presencia de feocromocitoma con una sensibilidad del 99 %. En caso de no disponer de esta prueba, la *determinación fraccionada de metanefrinas en orina de 24 horas* aportaría rangos de sensibilidad similares (26), aunque con una especificidad menor (tabla II). La ventaja de medir metanefrinas respecto a la de catecolaminas radicaría en que las primeras son producidas de forma continua por las células tumorales, independientemente de la secreción de catecolaminas; mientras que, la elevación de catecolaminas en plasma puede ser episódica y, en otros casos, inespecífica como consecuencia de una activación casual simpático-adrenal. La alta sensibilidad de los dos tests antes mencionados ha sido confirmada por otros trabajos y existe un consenso, cada vez mayor, según el cual, la negatividad de cualquiera de estas pruebas, especialmente de la realizada en plasma, sería suficiente para excluir la presencia de un feocromocitoma. No obstante, algunos tumores muy pequeños en pacientes normotensos y asintomáticos, estudiados en el contexto de un historia familiar positiva, o con enfermedad recurrente microscópica, podrían escapar al diagnóstico.

El mayor problema diagnóstico se plantea debido a la existencia de un número importante de falsos positivos; de ahí, la importancia de eliminar sus posibles causas: condiciones de obtención y almacenamiento de las muestras, influencia de determinados alimentos (ácidos cafeico y dihidrocafeico, cereales, quesos, plátano…), estimulantes (cafeína, nicotina) y actividad física, así como la presencia de enfermedades (alteración de la función renal, hipertensión arterial) y medicaciones previas (paracetamol, antihipertensivos, antidepresivos tricíclicos…). Una vez corregidas estas posibles interacciones, la repetición de los estudios, la determinación simultánea de catecolaminas y metanefrinas en sangre y orina o la realización de un test de supresión con clonidina (disminución, en ausencia de tumor, de catecolaminas o metanefrinas plasmáticas tras la administración de clonidina) puede en algunos casos, ayudar a clarificar el diagnóstico (26).

Un aspecto muy importante a la hora de interpretar los resultados es la disponibilidad de rangos de referencia de normalidad adecuados a la edad, especialmente en niños, donde las diferencias con los adultos son especialmente manifiestas (27).

Diagnóstico de localización

Una vez establecida la evidencia bioquímica de la existencia de un feocromocitoma, el tumor debe ser localizado. Alrededor del 98 % de los feocromocitomas se localizan en abdomen o pelvis y la localización más frecuente es la suprarrenal (90 %); no obstante, sobre todo

en niños, el porcentaje de tumores extradrenales, bilaterales o multifocales puede ser muy superior. Varios estudios de imagen pueden ser utilizados para la localización del tumor (29, 30):

Ecografía. Con frecuencia, por su rapidez e inocuidad, la ultrasonografía es el primer estudio de imagen que se realiza en la búsqueda de un feocromocitoma, especialmente en niños y mujeres gestantes; no obstante, su sensibilidad para tumores extradrenales es escasa, lo que la hace poco útil en la búsqueda de tumores en estas localizaciones.

TAC y RNM. La sensibilidad y especificidad de ambas pruebas es similar, detectando tumores de un tamaño igual o superior a 0,5-1 cm. En el caso de tumores adrenales, la sensibilidad de ambas pruebas es del 93-100 %, pero disminuye al 90 % en el caso de tumores extradrenales, metastásicos o recurrentes (29). Ambos métodos tienen una baja especificidad (70-80 %, aunque de sólo el 50% en algunos estudios), un problema importante dada la alta frecuencia de incidentalomas suprarrenales que no son feocromocitomas. En cualquier caso, la RNM presenta algunas ventajas (1), como son: una mayor sensibilidad en tumores extra-adrenales, no requerir contraste y la ausencia de radiación, de especial importancia en niños y gestantes.

Escintigrafía. Los métodos de escintigrafía corporal total disponibles habitualmente utilizan como radiotrazador la metaiodobencilguanidina (MIBG), un análogo aromático radioiodado de norepinefrina que es captado y acumulado en las vesículas adrenérgicas y, por tanto, tiene una gran afinidad por la médula adrenal y por el tejido nervioso adrenérgico, incluidas las células del feocromocitoma. La captación de MIBG es sodio-dependiente y puede ser influenciada por distintas medicaciones (antihipertensivos, digoxina, antidepresivos, antipsicóticos, fármacos simpaticomiméticos, narcóticos…) que deben ser suspendidas antes del examen. La MIBG es marcada habitualmente con I^{131} o I^{123} y administrada por vía intravenosa, con similares resultados en cuanto a especificidad (95-100 %) y sensibilidad (77-90 %) en la localización del feocromocitoma (29). Antes de la prueba, es obligado bloquear la acumulación tiroidea del radioiodo producido por la deiodinación de la MIBG mediante la administración, 24 horas antes y durante 4-7 días después de la prueba, de una solución de iodo o de perclorato potásico (pacientes alérgicos al yodo). El marcado con I^{123} tiene algunas ventajas sobre el realizado con I^{131} y es el radiofármaco de elección, especialmente, en niños. Estas ventajas incluyen: una vida media corta, bajo nivel de emisión gamma y mejor calidad de imagen; además, puede ser usado con la técnica de tomografía por emisión de fotón único, SPECT (*single photon emission computerized tomography*), que mejora la sensibilidad de la escintigrafía planar (29).

Las limitaciones de la escintigrafía convencional con MIBG ha determinado la evaluación, en la última década, de otros radiotrazadores y métodos en el diagnóstico de localización del feocromocitoma, como es el caso de la escintigrafía para el receptor de somatostatina (SRS) (31), que utiliza como radiotrazador el octreótido marcado con [In^{111}]-DTPA (diamino-triamino-pentacetato) o I^{123}, que parece ser útil en la localización de algunas lesiones metastásicas, negativas para la escintigrafía con MIBG, o la tomografía por emisión de positrones (PET) (32). La PET es una nueva modalidad fisiológica de escintigrafía que presenta algunas ventajas sobre la escintigrafía convencional, como son: la baja exposición a radiación, la no necesidad de bloqueo tiroideo previo y la rapidez en la obtención de imágenes. Éstas se obtienen en minutos u horas tras la administración del trazador y no a las 24-48 horas como ocurre con la escintigrafía con MIBG. La PET con [F^{18}]-fluorodesoxiglucosa (FDG) no es especialmente recomendada, ya que la FDG no es un trazador específico para feocromocitoma, sino que es captado ávidamente por cualquier célula de rápido metabolismo. Trazadores más específicos, como: [C^{11}]-hidroxiefedrina, [C^{11}]-epinefrina, [F^{18}]-DOPA o 6-[F^{18}]-Fluordopamina, han sido utilizados en la evaluación de pacientes con feocromocitoma; si bien, la experiencia es todavía muy escasa y limitada, en la mayoría de los casos, a determinados centros de investigación.

En conclusión, ante la sospecha de feocromocitoma con resultados bioquímicos positivos, debe realizarse inicialmente una TAC/RNM, seguida de la obtención de imágenes funcionales con [I^{123}]-MIBG antes de planificar la cirugía. En los centros que dispongan de PET con trazadores específicos, éstas técnicas podrían ser utilizadas en vez de la [I^{123}]-MIBG. En caso de que las escintigrafías con trazadores específicos fallen en la localización del feocromocitoma y/o se deba excluir la presencia de metástasis antes de la cirugía, podría realizarse PET con [F^{18}]-FDG o SRS (29, 30).

Diagnóstico molecular

La necesidad de un estudio molecular (1) es especialmente importante en los pacientes en edad pediátrica, así como en el caso de feocromocitomas adrenales bilaterales, extraadrenales o multifocales, donde la incidencia de alteraciones genéticas se ha demostrado considerablemente superior. Dada la frecuencia de afectación de los diferentes genes implicados, el estudio debería iniciarse en los feocromocitomas de localización adrenal en el gen *VHL*, seguido del *RET*. En el caso de feocromocitomas extradrenales, sería más útil la búsqueda de mutaciones en *VHL*, seguido de *SDHD* y *SDHB* (15).

TRATAMIENTO

El tratamiento del feocromocitoma es básicamente quirúrgico (3). La extirpación del tumor permite la cu-

ración completa en más del 90 % de los casos. La cirugía en el feocromocitoma presenta una serie de peculiaridades, como son: a) el alto riesgo cardiovascular (crisis hipertensiva, hemorragia cerebral, arritmia o infarto miocárdico) secundario a la posible liberación masiva de catecolaminas por la inducción anestésica, la intubación, las maniobras quirúrgicas o la manipulación del tumor; y b) El riesgo de hipotensión y shock, secundario a la hipovolemia previa y a la caída brusca de catecolaminas tras el aislamiento (clampaje vascular) y extirpación del tumor (33).

Tratamiento preoperatorio

El principal objetivo del tratamiento preoperatorio en la cirugía del feocromocitoma ha sido prevenir las complicaciones vasculares asociadas a la cirugía, mediante el bloqueo de la síntesis o de los efectos del exceso de catecolaminas. También es importante descartar, mediante ecografía, la presencia de una miocardiopatía, habitualmente dilatada, secundaria al exceso crónico de catecolaminas que podría complicar el tratamiento quirúrgico.

Desde la introducción rutinaria del bloqueo alfa preoperatorio, la mortalidad operatoria del feocromocitoma ha disminuido desde, aproximadamente un 50 % a menos de un 3 %. El fármaco más utilizado y con el que se dispone de mayor experiencia, especialmente en niños (34), es la fenoxibenzamina, un antagonista no competitivo y no selectivo de los receptores alfa-adrenérgicos (alfa-1-postsinápticos y alfa-2-presinápticos), que los inhibe de forma irreversible y con un efecto dosis dependiente. El tratamiento se inicia con dosis bajas, 0,2 mg/kg/día, que se van incrementando a razón de 0,2 mg/kg cada 4 días (repartido en 4 dosis diarias) hasta que la hipertensión es controlada (dosis máxima: 4 mg/kg/día y 10 mg/dosis), lo que puede llevar desde varios días a semanas. El incremento de la dosis de fenoxibenzamina puede verse limitado por sus frecuentes efectos secundarios: taquicardia refleja, hipotensión ortostática, congestión nasal y sedación. La inhibición de los receptores alfa-1-postsinápticos produce vasodilatación, lo que determina la disminución de la tensión arterial y favorece la recuperación de la volemia (se recomienda aportar abundantes líquidos y dieta rica en sal durante los días o semanas previos a la intervención). La inhibición de los receptores alfa-2-presinápticos produce, a menudo, taquicardia refleja, que suele requerir tratamiento con beta bloqueantes (propanolol); si bien, deben emplearse con precaución, especialmente en niños con miocardiopatía. En cualquier caso, nunca deben utilizarse beta-bloqueantes antes de haber conseguido un bloqueo alfa suficiente; ya que, podrían desencadenar una crisis hipertensiva debido al aumento, no contrarrestado, del efecto alfa.

Tratamiento médico durante el acto quirúrgico

El bloqueo alfa-adrenérgico preoperatorio, pese a controlar la tensión arterial, no evita el riesgo de una liberación masiva de catecolaminas durante la cirugía, en cantidades que pueden exceder en más de 1000 veces los valores normales (33), particularmente durante la incisión abdominal y la manipulación directa del tumor, pero también, en el caso de cirugía laparoscópica, durante el neumoperitoneo. Una estricta monitorización directa de la presión arterial y de la presión venosa central es obligada durante la intervención. En la mayoría de los casos y series pediátricas, el control intraoperatorio de la hipertensión arterial se realiza con una perfusión continua de nitroprusiato sódico (34). La presencia de arritmias intraoperatorias puede ser controlada con lidocaína, propanolol o esmolol.

Después del clampaje vascular del tumor, puede producirse una profunda hipotensión que suele responder a una expansión rápida de la volemia con los fluidos apropiados. En casos de disfunción miocárdica, el aporte de fluidos debe ser cuidadosamente controlado a partir de la presión venosa central. Rara vez es necesario el uso de drogas vasopresoras (dopamina, fenilefrina o noerpinefrina) para mantener la tensión arterial.

Tratamiento quirúrgico

En la última década, la cirugía suprarrenal ha cambiado dramáticamente con la introducción de técnicas mínimamente invasivas (laparoscopia y retroperitoneoscopia), que se han unido a las clásicas operaciones abiertas por vía transabdominal o lumbar (3). Es objeto de discusión cuál debe ser la actitud quirúrgica en el caso de que el feocromocitoma sea esporádico o familiar y la conveniencia en el caso de tumores bilaterales o familiares (alto riesgo de recidiva) de preservar o no la función adrenal cortical, mediante adrenalectomía subtotal o autotrasplante adrenocortical (3, 33) .

La mayoría de los feocromocitomas adrenales esporádicos serán unilaterales y la glándula no afecta estará libre de predisposición para desarrollar un nuevo tumor. En estos casos, la tendencia más extendida es a realizar una adrenalectomía total. En pacientes con tumores de menos de 5 cm (menor riesgo de malignidad), aunque es controvertido, por el mayor riesgo de recurrencia, podría contemplarse la posibilidad de una adrenalectomía subtotal.

En los casos familiares, durante la década de los setenta, la actitud habitual en los casos de feocromocitoma familiar, incluso unilateral, era realizar una adrenalectomía total bilateral. En los últimos años, la morbimortalidad dependiente de la insuficiencia suprarrenal resultante y el conocimiento de que sólo, alrededor, del 50 % de los pacientes con MEN-2 o enfermedad de VHL desarrollarán un feocromocitoma contralateral, ha hecho que, en la actualidad se tienda en estos casos

a realizar una adrenalectomía unilateral total o preferentemente subtotal.

En el caso de feocromocitomas adrenales bilaterales (familiares o esporádicos), la tendencia es a realizar una adrenalectomia bilateral subtotal o una adrenalectomía subtotal unilateral con adrenalectomía total contralateral.

Feocromocitoma maligno

Se acepta generalmente que entre el 10-20 % de los feocromocitomas son malignos, aunque ciertos subgrupos de pacientes o características del tumor parecen conllevar un mayor riesgo de malignidad, como sería el caso de: tumores esporádicos, tumores grandes (más de 5 cm), sexo femenino, tumores extradrenales y tumores por mutaciones en el gen *SHDB*; no obstante, los resultado de las series no son homogéneos (1, 35). El pronóstico vital en estos tumores es muy variable y aunque algunos pacientes pueden vivir décadas, la supervivencia media a los 5 años es del 36-74 %, tanto en niños como adultos (36).

La diferenciación histológica entre feocromocitoma maligno y benigno plantea numerosos problemas, ni siquiera la invasión local y vascular es una prueba fehaciente de malignidad. La única prueba inequívoca de malignidad es el hallazgo de metástasis en tejidos no cromafines, habitualmente en: esqueleto, ganglios linfáticos, hígado, pulmón y cerebro (1). Estudios en el tejido tumoral de marcadores moleculares o histoquímicos que indiquen un mayor riego de malignidad han mostrado resultados ambiguos.

El tratamiento requiere una aproximación multilateral, utilizando la cirugía para reducir el volumen tisular del tumor, radioterapia, quimioterapia y bloqueo de la actividad endocrina del tejido tumoral residual (fenoxibenzamina o alfa-metiltirosina) (35). El principal tratamiento, en aquellos tumores que demuestran una buena captación del trazador, es la administración de I^{131}-MIBG que consigue una mejoría de los síntomas en alrededor del 50 %, con remisión parcial o completa en aproximadamente el 20 % (37, 38). En aquellos tumores en la captación de MIBG es escasa o ausente, la única opción terapéutica es la quimioterapia que, además puede asociarse al tratamiento con I^{131}-MIBG en aquellos casos en los que no se consigue, al menos una remisión parcial. Aunque la quimioterapia, habitualmente con múltiples agentes, puede obtener respuestas positivas en alrededor del 50 % de los pacientes y prolongar la supervivencia algunos años, no es curativa. Nuevas terapias están siendo evaluadas en la actualidad, como es el caso de: la utilización de octreótido para disminuir la sintomatología o la utilización de isótopos emisores de radiación ß o quimioterapia acoplada a análogos de somatostatina.

Resumen

Los feocromocitomas son tumores raros, en su mayoría benignos, pero con un alto riesgo de morbimortalidad derivado de su capacidad de secretar grandes cantidades de catecolaminas. En la mayoría de los casos, su patogenia es desconocida, asientan en la médula suprarrenal y se presentan de forma aislada y esporádica; no obstante, un porcentaje relativamente importante de feocromocimas, sobre todo en la infancia, se asocia a determinados síndromes familiares genéticos (MEN 2, enfermedad de VHL, NF tipo 1 y síndrome del paraganglioma familiar), donde es más frecuente la presencia de feocromocitomas bilaterales, múltiples o de localización extradrenal. Su diagnóstico requiere la constatación de una secreción patológicamente aumentada de catecolaminas o de sus metabolitos, su localización mediante distintas pruebas de imagen (fundamentalmente TAC/RNM y escintifrafíacon I^{123}-MIBG) y, en la actualidad, la realización de un estudio molecular que descarte la presencia de mutaciones germinales en los genes implicados en su patogenia, especialmente por su frecuencia en la infancia en el *VHL*. El tratamiento es quirúrgico, pero requiere de un adecuado tratamiento médico preoperatorio (alfa-bloqueo) que permita reducir los riesgos cardiovasculares asociados al procedimiento quirúrgico.

Bibliografía recomendada

Lenders JW, Eisenhofer G, Mannelli M, Pacak K. Phaeochromocytoma. Lancet 2005; 366: 665-675.

Isobe K, Takekoshi K, Kawakami Y, Nakai T. Patogénesis of pheochromocytoma. En Lehnert H editor. Pheochromocytoma. Pathophysiology and clinical management (Frontiers of hormone research; vol 31). Basel: Karger 2004; p. 26-43.

Pacak K, Linehan WM, Eisenhofer G, Walther MM, Goldstein DS. Recent advances in genetics, diagnosis, localization, and treatment of pheochromocytoma. Ann Intern Med 2001; 134: 315-329.

Eisenhofer G. Editorial: biochemical diagnosis of pheochromocytoma-is it time to switch to plasma-free metanephrines? J Clin Endocrinol Metab 2003; 88: 550-552.

Ilias I, Pacak K. Current approaches and recommended algorithm for the diagnostic localization of pheochromocytoma. J Clin Endocrinol Metab 2004; 89: 479-491.

Neumann HP, Cybulla M, Shibata H, Oya M, Naruse M, Higashihara E, et al. New genetic causes of pheochromocytoma: current concepts and the clinical relevance. Keio J Med 2005; 54: 15-21.

Bravo EL, Tagle R. Pheochromocytoma: state-of-the-art and future prospects. Endocr Rev 2003; 24: 539-553.

Ross JH. Pheochromocytoma. Special considerations in children. Urol Clin North Am 2000; 27: 393-402.

Pozo J, Muñoz MT, Martos G, Argente J. Sporadic phaeochromocytoma in childhood: Clinical and molecular variability. J Pediatr Endocrinol Metab 2005; 18: 527-532.

Ciftci AO, Tanyel FC, Senocak ME, Buyukpamukcu N. Pheochromocytoma in children. J Pediatr Surg 2001; 36: 447-452.

Ein SH, Pullerits J, Creighton R, Balfe JW. Pediatric pheochromocytoma. A 36-year review. Pediatr Surg Int 1997; 12: 595-598.

Alderazi Y, Yeh MW, Robinson BG, Benn DE, Sywak MS, Learoyd DL, et al. Phaeochromocytoma: current concepts. Med J Aust. 2005; 183: 201-204.

Neumann HP, Bausch B, McWhinney SR, Bender BU, Gimm O, Franke G, et al. (Freiburg-Warsaw-Columbus Pheochromocytoma Study Group). Germ-line mutations in nonsyndromic pheochromocytoma. N Engl J Med 2002; 346: 1459-1466.

Grossman AB, Kaltsas GA. Adrenal medulla and pathology. In Besser GM, Thorner MO editors. Comprensive Clinical Endocrinology (3ª edición). Philadelphia: Elsevier Science 2002; p.223-237.

Gimm O, Koch CA, Januszewicz A, Opocher G, Neumann HPH. The genetic basis of pheochromocytoma En Lehnert H editor. Pheochromocytoma. Pathophysiology and clinical management (Frontiers of hormone research; vol 31). Basel: Karger 2004; p. 45-60.

Brandi ML, Gagel RF, Angeli A, Bilezikian JP, Beck-Peccoz P, Bordi C, et al. Guidelines for diagnosis and therapy of MEN type 1 and type 2. J Clin Endocrinol Metab 2001; 86: 5658-5671.

Chernausek SD. Pheochromocytoma and the multiple endocrine neoplasia syndromes. En Sperling MA, editor. Pediatric Endocrinology (2ª edición). Philadelphia: Saunders, 2002; 439-453.

Walther MM, Herring J, Enquist E, Keiser HR, Linehan WM. Von Recklinghausen's disease and pheochromocytomas. J Urol 1999; 162: 1582–1586.

Hes FJ, Höppener JWM, Lips CJM. Pheochromocytoma in von Hippel-Lindau disease J Clin Endocrinol Metab 2003; 88: 969-974.

Friedrich CA. Genotype-phenothype correlation in von Hippel-Lindau syndrome. Hum Mol Genet 2001; 10: 763-767.

Eisenhofer G, Walther MM, Huynh TT, Li ST, Bornstein SR, Vortmeyer A, et al. Pheochromocytomas in von Hippel-Lindau syndrome and multiple endocrine neoplasia type 2 display distinct biochemical and clinical phenotypes. J Clin Endocrinol Metab 2001; 86: 1999-2008.

Baysal BE, Ferrell RE, Willett-Brozick JE, Lawrence EC, Myssiorek D, Bosch A, et al. Mutations in SDHD, a mitochondrial complex II gene, in hereditary paraganglioma. Science 2000; 287: 848-851.

Baysal BE. Genomic imprinting and environment in hereditary paraganglioma. Am J Med Genet C Semin Med Genet 2004; 129: 85-90.

Kaltsas GA, Papadogias D, Grossman AB. The clinical presentation (symptoms and signs) of sporadic and familial chromafin cells tumours (phaeochromocytomas and paragangliomas). En Lehnert H editor. Pheochromocytoma. Pathophysiology and clinical management (Frontiers of hormone research; vol 31). Basel: Karger 2004; p. 61-75.

Mansmann G, Lau J, Balk E, Rothberg M, Miyachi Y, Bornstein SR. The clinically inapparent adrenal mass: update in diagnosis and management. Endocr Rev 2004; 25: 309-340.

Eisenhofer G, Lenders JWM, Pacak K. Biochemical diagnosis of pheochromocytoma. En Lehnert H editor. Pheochromocytoma. Pathophysiology and clinical management (Frontiers of hormone research; vol 31). Basel: Karger 2004; p. 76-106.

Lenders JW, Pacak K, Walther MM, Linehan WM, Mannelli M, Friberg P, et al. Biochemical diagnosis of pheochromocytoma: which test is best? JAMA 2002; 287: 1427-1434.

Weise M, Merke DP, Pacak K, Walther MM, Eisenhofer G. Utility of plasma free metanephrines for detecting childhood pheochromocytoma. J Clin Endocrinol Metab 2002; 87: 1955-1960.

Pacak K, Eisenhofer G, Ilias I. Diagnostic imaging of pheochromocytoma. En Lehnert H editor. Pheochromocytoma. Pathophysiology and clinical management (Frontiers of hormone research; vol 31). Basel: Karger 2004; p. 107-120.

Ilias I, Pacak K. Current approaches and recommended algorithm for the diagnostic localizatión of pheochromocytoma. J Clin Endocrinol Metab 2004; 89: 479-491.

van der Harst E, de Herder WW, Bruining HA, Bonjer HJ, de Krijger RR, Lamberts SW, et al. [(123)I]metaiodobenzylguanidine and [(111)In]octreotide uptake in begnign and malignant pheochromocytomas. J Clin Endocrinol Metab 2001; 86:685-693.

Pacak K, Eisenhofer G, Carrasquillo JA, Chen CC, Whatley M, Goldstein DS. Diagnostic localization of pheochromocytoma: the coming of age of positron emission tomography Ann N Y Acad Sci 2002; 970: 170-176.

Brauckhoff M, Gimm O, Dralle H. Preoperative and surgical therapy in sporadic and familial pheochromocytoma. En Lehnert H editor. Pheochromocytoma. Pathophysiology and clinical management (Frontiers of hormone research; vol 31). Basel: Karger 2004; p. 121-144.

Hack HA. The perioperative management of children with phaeochromocytoma. Paediatr Anaesth 2000; 10: 463-473.

Lehnert H, Mundschenk J, Hahn K. Malignant Pheochromocytoma. En Lehnert H editor. Pheochromocytoma. Pathophysiology and clinical management (Frontiers of hormone research; vol 31). Basel: Karger 2004; p. 155-162.

Coutant R, Pein F, Adamsbaum C, Oberlin O, Dubousset J, Guinebretière JM, et al. Prognosis of children with malignant pheochromocytoma. Report of 2 cases and review of the literature. Horm Res 1999; 52: 145-149.

Hoefnagel CA. Metaiodobenzylguanidine and somatostatin in oncology: role in the management of neural crest tumours. Eur J Nucl Med 1994; 21: 561-581.

Loh KC, Fitzgerald PA, Matthay KK, Yeo PP, Price DC. The treatment of malignant pheochromocytoma with iodine-131 metaiodobenzylguanidine (131I-MIBG): a comprehensive review of 116 reported patients. J Endocrinol Invest 1997;20:648-658.

XXVIII Congreso de la Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica

CRECIMIENTO, METABOLISMO Y NUTRICIÓN. 0

1
TRATAMIENTO CON GH EN PACIENTES CON TALLA BAJA (< -2 DE) NACIDOS CON RETRASO DE CRECIMIENTO INTRAUTERINO (RCIU) Y CON RESPUESTA DE GH A ESTÍMULOS AGUDOS > 10 NG/ML. RESULTADOS DE UN ENSAYO CLÍNICO DE DOS AÑOS DE DURACIÓN EN 170 PACIENTES PREPUBERALES (86 TRATADOS Y 84 NO TRATADOS)

R. Espadero[1], A. Carrascosa[2], D. Yeste[2], L. Audí[2], H. Wollmann[3] y L. Fryklund[4]. Grupo Colaborativo Español Estudio del Retraso de Crecimiento Intrauterino.

[1]Unidad Médica-Pfizer España. [2]Hospital Materno-Infantil Valle de Hebrón. [3]Medical Endocrine Care-Pfizer Germany. [4]Endocrine Care Team-Pfizer Sweden. Alcobendas-Madrid.

Ciento setenta pacientes prepuberales con talla baja y RCIU (84 niños 8,0 ± 2,7 años y 86 niñas 7,4 ± 2,5 años) fueron incluidos (septiembre 2001-diciembre 2002) en un ensayo clínico participando 30 hospitales, para evaluar la eficacia y seguridad del tratamiento con GH (66 µg/kg/día) y estudiar aspectos moleculares relacionados con los ejes GH-IGF1 y Vitamina D. Presentamos resultados auxológicos y metabólicos. Criterios de inclusión: edad gestacional > 35 semanas, peso y/o longitud al nacer < -2DE, edad > 3años, estadio prepuberal, altura < -2DE, no haber sido tratados con GH ni con fármacos anabolizantes, funciones tiroidea, gastrointestinal, renal, hepática y pulmonar normales, pico de GH > 10 ng/ml, cariotipo normal en las niñas. Criterios de exclusión: daño cerebral neonatal, cromosomopatías, malformaciones, enfermedades crónicas y terapia con esteroides. Durante el segundo año 18 pacientes tratados con GH y 12 no tratados entraron en pubertad. Los datos antropométricos (nacimiento y seguimiento) fueron analizados según patrones normales de crecimiento reportados recientemente en estudios transversales y longitudinales de la población española.

Un aumento significativo ($p < 0,0001$) en la VC, en la ganancia en talla, en los valores de IGF-1, IFGBP3 y en el cociente IGF1/IGFBP3 (datos no mostrados) fueron observados durante el tratamiento, junto a una disminución ($p = 0,003$) en el índice de masa corporal (IMC) y estos parámetros no se modificaron en el grupo no tratado (excepto el IMC). Un incremento y descenso significativos ($p < 0,0001$) en el HOMA y QUICKI, respectivamente, fue observado en el grupo tratado, sin modificaciones en el grupo no tratado (tabla 1).

En resumen, estos datos muestran incrementos significativos en la talla, junto a cambios en los índices de sensibilidad y resistencia a la insulina no ligados a incrementos en IMC en los pacientes tratados con GH, sin modificaciones significativas en los pacientes no tratados. Datos que concuerdan con los ya publicados.

Tabla 1. **Datos clínicos y metabólicos en los pacientes tratados con GH y en los no tratados (Media ± DS)**

	Tratados con GH (n = 86)	No tratados con GH (n = 84)
Edad a la inclusión	8,0 ± 2,8	7,4 ± 2,4
Talla-SDS a la inclusión	-3,27 ± 0,63	-3,16 ± 0,81
Talla-SDS al año	-2,22 ± 0,82[a]	-3,06 ± 0,75
Talla-SDS a los 2 años	-1,66 ± 0,93[a]	-3,11 ± 0,87
VC 6-12 m previos inclusión (cm/a)	4,4 ± 1,1	4,7 ± 0,9
VC 1er año (cm/a)	10,6 ± 1,7[a]	5,2 ± 1,3
VC 2º año (cm/a)	8,8 ± 1,1[a]	5,2 ± 1,4
Ganancia cm (1º + 2º años)	18,8 ± 2,5	10,5 ± 2,1
Ganancia talla-SDS (1º + 2º años)	1,61 ± 0,84	0,06 ± 0,76
IMC-SDS a la inclusión	-0,72 ± 1,1	-0,87 ± 0,99
IMC-SDS a los 2 años	-0,52 ± 0,93[b]	-0,84 ± 0,82[c]
HOMA basal	1,4 ± 1,1 (n = 76)	1,4 ± 1,1 (n = 72)
HOMA al año	3,1 ± 2,4[a] (n = 81)	1,4 ± 0,9 (n = 58)
HOMA a los 2 años	3,1 ± 2,4[a] (n = 76)	1,5 ± 1,0 (n = 41)
QUICKI basal	0,384 ± 0,041 (n = 76)	0,387 ± 0,058 (n = 72)
QUICKI al año	0,338 ± 0,034[a] (n = 81)	0,380 ± 0,041 (n = 58)
QUICKI a los 2 años	0,338 ± 0,038[a] (n = 76)	0,376 ± 0,041 (n = 41)

[a]$p < 0,0001$; [b]$p = 0,003$; [c]$p = 0,02$ vs correspondientes valores basales.

2
EL POLIMORFISMO DELECIÓN DEL EXÓN 3 DEL GEN DEL RECEPTOR DE GH (D3-GHR) NO INFLUYE SOBRE LA RESPUESTA AL TRATAMIENTO CON GH EN PACIENTES PREPUBERALES NACIDOS CON RETRASO DE CRECIMIENTO INTRAUTERINO (RCIU) Y TALLA BAJA (< -2DE). RESULTADOS DE UN ENSAYO CLÍNICO PROSPECTIVO DE DOS AÑOS DE DURACIÓN EN 68 PACIENTES TRATADOS CON GH (66 µG/KG/D) Y EN 72 NO TRATADOS

A. Carrascosa Lezcano[1], C. Esteban[1], R. Espadero[2], M. Fernández-Cancio[1], P. Andaluz[1], M. Clemente[1], L. Audí[1], H. Wollmann[3] y L. Fryklund[4]. Grupo Colaborativo Español Estudio del Retraso de Crecimiento Intrauterino.

[1]Hospital Materno-Infantil Valle de Hebrón. [2]Unidad Médica-Pfizer España. [3]Medical Endocrine Care-Pfizer Germany. [4]Endocrine Care Team-Pfizer Sweden. Barcelona.

Los genotipos d3-GHR han sido asociados a la intensidad de la respuesta al tratamiento con GH en pacientes con RCIU, talla baja idiopática, síndrome de Turner y déficit de GH siendo el genotipo d3/d3 el que presenta mejor respuesta y estos datos coinciden con estudios in vitro que muestran una mayor actividad biológica para ese genotipo. Sin embargo las series de RCIU comprenden pocos pacientes, los estudios son retrospectivos y los RCIU han sido analizados conjuntamente con pacientes con talla baja idiopática.

Tabla 1. **Parámetros antropométricos en pacientes con RCIU y talla baja durante dos años de seguimiento (media ± DS)**

	Tratados con GH (n = 86)			No tratados con GH (n = 84)		
Talla-SDS al inicio		-3,32 ± 0,62			-3,24 ± 0,83	
Talla-SDS 1er año		-2,10 ± 0,74***			-3,10 ± 0,77	
Talla-SDS 2º año		-1,51 ± 0,90***			-3,14 ± 0,91	
Genotipos d3-GHR	**d3/d3 (6)**	**d3/fl (32)**	**fl/fl (30)**	**d3/d3 (8)**	**d3/fl (33)**	**fl/fl (31)**
VC 1er año (cm/a)	10,0 ± 1,5	10,6 ± 1,9	11,3 ± 1,5	4,7 ± 0,8	5,4 ± 1,0	5,4 ± 1,6
VC 2º año (cm/a)	8,5 ± 1,0	7,8 ± 1,1	8,3 ± 1,3	4,4 ± 0,7	4,9 ± 1,0	4,8 ± 1,0
Predicción VC 1er añoa	9,9 ± 0,9	10,3 ± 0,7	10,4 ± 0,6			
Residuales estudentizadosa	0,08 ± 1,26	0,28 ± 1,21	0,67 ± 0,95			

Las diferencias entre genotipos no fueron significativas; [a]Según Ranke et al (JCEM 2003; 88: 125-131).

Hemos analizado los genotipos d3-GHR en 140 pacientes prepuberales con RCIU y talla baja (< -2DE), (68 niños; 72 niñas; edad 6,9 ± 2,3 años), incluidos en un ensayo clínico prospectivo y controlado. 68 pacientes recibieron tratamiento con GH (66 µg/kg/d) durante 2 años y 72 no fueron tratados. Las edades, distribución por sexos y frecuencia de genotipos d3-GHR (d3/d3 9,0%; d3/fl 46,4%; fl/fl 44,6%) fueron similares en ambos grupos. Todos los pacientes permanecieron prepuberales durante los dos años de seguimiento.

Las tallas-SDS en el momento de la inclusión y la velocidad de crecimiento previa (VCP) fueron similares en ambos grupos. En el grupo tratado con GH, la VCP (4,5 ± 1,1 cm/a) aumentó significativamente (p < 0,0001) durante el primer (10,8 ± 1,7 cm/a) y el segundo (8,1 ± 1,2 cm/a) años de tratamiento y los aumentos fueron similares en los 3 genotipos d3-GHR (tabla 1). En el grupo no tratado, la VCP (4,8 ± 0,8 cm/a) no aumentó significativamente durante el primer (5,3 ± 1,3 cm/a) y segundo año (4,8 ± 1,0 cm/a) de seguimiento, y los valores fueron similares en cada genotipo d3-GHR (tabla 1).

En resumen los datos de nuestro ensayo clínico prospectivo y controlado no confirman que los genotipos d3-GHR se asocien a la intensidad de la respuesta a la terapia con GH (66 µg/kg/d) en niños prepuberales con RCIU y talla baja, ni a su crecimiento espontáneo.

3
LAS FRECUENCIAS DE GENOTIPOS DEL POLIMORFISMO DELECIÓN DEL EXÓN 3 DEL GEN DEL RECEPTOR DE GH (D3-GHR) DIFIEREN ENTRE LOS NIÑOS TALLA BAJA (< -2 DS) NACIDOS CON RETRASO DE CRECIMIENTO INTRAUTERINO (RCIU) (N = 247) Y LA POBLACIÓN CONTROL CON TALLA ADULTA NORMAL (N = 289)

L. Audí Parera[1], C. Esteban[1], R. Espadero[2], A. Pérez-Arroyo[1], R. Arjona[1], M. Clemente[1], A. Carrascosa[1], H. Wollmann[3] y L. Fryklund[4]. Grupo Colaborativo Español Estudio del Retraso de Crecimiento Intrauterino.

[1]Hospital Materno-Infantil Valle de Hebrón, [2]Unidad Médica-Pfizer España, [3]Medical Endocrine Care-Pfizer Germany, [4]Endocrine Care Team-Pfizer Sweden. Barcelona.

Los genotipos del polimorfismo deleción del exón 3 del gen del receptor de GH (d3-GHR) han sido asociados a la intensidad de la respuesta al tratamiento con GH en pacientes con RCIU, talla baja idiopática, síndrome de Turner y déficit de GH, siendo el genotipo d3/d3 el que presenta mejor respuesta. Estos datos coinciden con estudios in vitro que muestran una mayor actividad biológica del genotipo d3/d3. Sin embargo no se han descrito las frecuencias de genotipos y sus asociaciones con la talla en poblaciones adultas con crecimiento normal, ni se han comparado las frecuencias de genotipos en poblaciones con diversas patologías, RCIU y talla baja entre ellas.

Hemos analizado los genotipos d3-GHR en 289 adultos (127 hombres y 162 mujeres) con tallas normales (entre +2 y -2 DE) (controles) y en 247 pacientes (122 niños y 125 niñas) con RCIU y talla baja (< -2DE) y sin déficit de GH. Hemos comparado las frecuencias de genotipos y su asociación con la talla.

En la población adulta control las frecuencias de genotipos son similares en los dos sexos y en los grupos de tallas más altas (talla ″ +2DE y > +1DE, n = 59) y tallas intermedias (talla ″ +1DE y > -1DE, n = 170). Sin embargo, en el grupo de tallas más bajas (talla ″ -1DE y ≥ -2DE, n = 60), la frecuencia del genotipo d3/d3 fue significativamente inferior (p = 0,027) con respecto al grupo de tallas intermedias (tabla 1). La talla-SDS (media) es superior en el genotipo d3/d3, aunque sin significación estadística.

Las frecuencias de genotipos d3-GHR halladas en los pacientes con RCIU fueron similares en ambos sexos pero significativamente diferentes (p < 0,0001) a las halladas en la población adulta control, siendo superior la frecuencia del genotipo fl/fl (tabla 1). No se hallaron diferencias significativas entre los 3 genotipos para el peso ni la talla al nacer, la talla-SDS, el IMC-SDS, la VC-SDS, el IGF-I-SDS ni la IGFBP-3-SDS (datos no mostrados).

En resumen, nuestros datos muestran que la frecuencia del genotipo d3/d3 en la población control adulta con talla < -1 DE es la mitad que en el resto de la población. En los pacientes con RCIU y talla baja, la frecuencia del genotipo fl/fl es el doble a la hallada en la población control. Estos datos concuerdan con los estudios que muestran una mayor actividad biológica del genotipo d3/d3 y sugieren que el polimorfismo d3-GHR puede ser considerado como un factor que contribuye a la expresión fenotípica del crecimiento.

Tabla 1. **Frecuencias de genotipos d3GHR en población adulta control y en pacientes con RCIU**

	Población adulta control				Pacientes RCIU
p (test Chi cuadrado)			p = 0,027 vs ″ +1 & > -1		p < 0,0001 vs Adultos ″ +2 & ≥ -2
Talla-SDS	≤ +2 & > +1	≤ +1 & > -1	≤ -1 & ≥-2	≤ +2 & ≥-2	-3.26 ± 0.74
Número de sujetos	59	170	60	289	247
Frecuencia d3/d3 (n)	15,3% (9)	18,2% (31)	6,7% (4)	15,2% (44)	11,3% (28)
Frecuencia d3/fl (n)	59,3% (35)	53,5% (91)	68,3% (41)	57,8% (167)	44,5% (110)
Frecuencia fl/fl (n)	25,4% (15)	28,3% (48)	25,0% (15)	27,0% (78)	44,2% (109)

4
CRECIMIENTO RECUPERADOR TRAS DOS AÑOS DE TRATAMIENTO CON HORMONA DE CRECIMIENTO RECOMBINANTE EN NIÑOS MUY JÓVENES NACIDOS PEQUEÑOS PARA SU EDAD GESTACIONAL: EVALUACIÓN AUXOLÓGICA Y CLÍNICA

J. Argente Oliver[1], R. Gracia[2], L. Ibáñez[3], A. Oliver[2], E. Borrajo[4], A. Vela[5], J.P. López-Siguero[6], M.L. Moreno[7] y F. Rodríguez-Hierro[3]. En representación del "Grupo Español de estudio PEG.

[1]Hospital Infantil Universitario Niño Jesús. Madrid, [2]Hospital Infantil Universitario La Paz. Madrid. [3]Hospital Sant Joan de Déu. Barcelona. [4]Hospital Clínico Virgen de la Arrixaca. Murcia. [5]Hospital de Cruces. Bilbao. [6]Hospital Infantil Universitario. Madrid.

Introducción: Los niños nacidos "pequeños para su edad gestacional" (PEG) se definen por presentar un peso y/o longitud al nacimiento de al menos 2 desviaciones estándar (DE) por debajo de la media para la edad gestacional (″ -2 DE).

Aproximadamente el 3% de los nacidos se catalogan como PEG. Independientemente de que nazcan prematuramente o a término, la mayoría de los niños PEG muestran un patrón de crecimiento recuperador postnatal ("*catch-up*") que trata de normalizar su talla hacia los dos años de edad. Se estima que alrededor del 10% de los niños nacidos PEG permanecen bajos (talla inferior a -2 DE) durante la infancia. Aunque la mayoría de ellos no presentan deficiencia de hormona de crecimiento (GH), diferentes estudios internacionales han demostrado que el tratamiento con GH recombinante (GHr) determina una recuperación de la talla de estos niños en la infancia, el mantenimiento de una adecuada velocidad de crecimiento (VC), y el alcance de una talla adulta similar a su talla genética.

Objetivo: Investigar la eficacia y seguridad del tratamiento con GHr líquida (Norditropin® SimpleXx®) en niños nacidos PEG, iniciando el tratamiento precozmente, entre los 2 y los 5 años de edad cronológica.

Diseño del estudio: Ensayo clínico multicéntrico, controlado, aleatorio, abierto, fase IIIb, de pacientes PEG que no hubieran experimentado *catch-up* recuperador antes de ser incluidos en el estudio, talla < P3 y VC < P50, con peso y/o longitud al nacimiento < P10 de las curvas de Lubchenco, edad cronológica entre 2 y 5 años, talla de los padres ≥ -2 DE (160 cm o más para el padre y 148 cm o más para la madre), respuesta normal a los tests de estimulación de GH (≥ 10 mg/l). Se establecieron dos grupos: El grupo I (n = 39; 23 niños y 16 niñas) recibió tratamiento con GHr (0,06 mg/kg/día) desde el inicio durante 24 meses. El grupo II (n = 37; 14 niños y 23 niñas) permaneció sin tratamiento con GHr durante los primeros 12 meses, para iniciarlo inmediatamente después durante 12 meses, a la misma dosis que recibieron los pacientes del grupo I.

Resultados: La talla en DE para ambos grupos en todos los momentos del estudio para su EC, se refleja en la tabla. Los pacientes del grupo I alcanzaron el P25 de talla (–1,1 DE) y, los del grupo II, el P10 de talla (–1,6 DE). En ningún caso se produjo una aceleración patológica de la edad ósea. Los pacientes del grupo I que iniciaron el tratamiento a una EC < 4 años, muestran una mayor ganancia de talla a los 24 meses, estadísticamente significativa, al compararse con quienes lo iniciaron a una EC ≥ 4 años (p < 0,01). La terapia con GH supuso un incremento significativo de los niveles séricos de IGF-I e IGFBP-3. No se produjo ninguna anomalía ni en los parámetros bioquímicos ni hormonales de seguridad, ni se detectó ningún efecto secundario grave.

Mes de tto	Grupo	Media	Límites	IGF-I (ng/ml)	IGFBP3 (mg/l)
-6 m	I	-3,23 ± 0,13	-3,48/-2,98		
	II	-2,95 ± 0,13	-3,21/-2,69		
Basal	I	-3,18 ± 0,11	-3,40/-2,96	114,4 ± 8,6	3,22 ± 0,12
	II	-3,03 ± 0,11	-3,26/-2,81	106,2 ± 8,8	3,03 ± 0,12
+6 m	I	-2,24 ± 0,12	-2,46/-2,01	211,6 ± 14,4	3,95 ± 0,13
	II	-2,90 ± 0,12	-3,14/-2,67	111,9 ± 14,8	3,18 ± 0,14
+12 m	I	-1,77 ± 0,13	-2,02/-1,52	242,1 ± 14,1	4,17 ± 0,16
	II	-2,85 ± 0,13	-3,11/-2,59	112,7 ± 14,5	3,24 ± 0,16
+18 m	I	-1,39 ± 0,13	-1,65/-1,13	250,6 ± 17,1	4,22 ± 0,17
	II	-2,00 ± 0,13	-2,28/-1,74	216,3 ± 17,6	3,98 ± 0,18
+24 m	I	-1,09 ± 0,13	-1,35/-0,81	267,4 ± 18,4	4,29 ± 0,17
	II	-1,60 ± 0,13	-1,88/-1,33	237,8 ± 18,9	4,15 ± 0,17

Conclusiones: *1*. El tratamiento con GHr es seguro y eficaz en niños PEG; *2*. Cuanto más temprana es la edad de comienzo del tratamiento con GHr, mayor es el incremento de la talla después de 24 meses; *3*. La dosis administrada de GHr no genera aumento patológico de la EO.

5
ESTUDIO DE LA EFICACIA Y SEGURIDAD DEL TRATAMIENTO CON HORMONA DE CRECIMIENTO (RHGH) EN NIÑOS PREPUBERALES CON TALLA BAJA FAMILIAR

R. Peiró Aranda, A. Labarta Aizpún, J.I. Fanlo Villacampa, A. Saénz Moreno, I. Mayayo Dehesa y E. Ferrández Longás

[1]Hospital Infantil Miguel Servet. Zaragoza. [2]Departamento de Farmacología. Facultad de Medicina. Zaragoza.

Introducción: El tratamiento con rhGH en la baja talla idiopática con pronóstico de crecimiento patológico ha sido aprobado recientemente por la FDA en EE.UU. El beneficio del uso de rhGH en la talla baja familiar es un tema en discusión.

Objetivo: Estudiar mediante ensayo clínico en fase IV la eficacia y seguridad del tratamiento con rhGH durante tres años en niños con TBF.

Pacientes y métodos: 19 niños prepuberales (10 mujeres y 9 varones) con una edad media de 6,59 ± 2,29 años diagnosticados de TBF (respuesta de GH mayor de 10 ng/ml en test de estimulación) tratados con rhGH líquida durante un periodo de tres años a una dosis farmacológica de 0,5 (primeros dos años) y 0,3 (tercer año) mg/kg/semana. Parámetros auxológicos: talla (T), peso (P), pliegue tricipital (PTR), pliegue subescapular (PSE), edad ósea (EO) y velocidad de crecimiento (VC); los resultados se expresan en SDS en relación a los controles del Estudio Longitudinal Andrea Prader. Parámetros metabólicos: niveles séricos de IGF-I, IGFBP-3, insulina, glucemia, HbA1C, colesterol, HDL, LDL, triglicéridos, T4 libre, TSH, GOT y GPT. Estudio estadístico: comparación de medias ($p < 0,05$)

Resultados:

Resultados auxológicos: Media (DS)

	basal (0) n 19	1º año n 18	2º año n 18	3º año n 16
T	-2,5 (0,5)	-1,5 (0,6)	-0,9 (0,6)	-0,5 (0,5)
P	-1,6 (0,6)	-1,2 (0,6)	-0,8 (0,6)	-0,6 (0,6)
PTR	-0,4 (1,0)	-1,7 (0,5)	-1,2 (0,6)	-1,0 (0,7)
PSE	-0,2 (0,9)	-0,9 (0,5)	-0,6 (0,5)	-0,7 (0,5)
EO	-1,3 (0,8)	-0,8 (1,1)	-0,6 (1,0)	-0,3 (1,1)
VC	-0,06 (1,2)	4,4 (1,7)	3,3 (1,5)	1,2 (1,5)

Resultados metabólicos: Media (DS)

	basal (0)	1º año	2º año	3º año
IGF-I	171,8 (146.9)	502.8 (213.5)	569.3 (310.7)	702.1 (331.6)
IGFBP-3	3,61 (1,1)	4,9 (1,2)	5,0 (1,9)	5,2 (1,1)
Insulina	13,8 (6,8)	19,6 (10,8)	12,7 (6,4)	11,1 (5,5)
Glucemia	72,1 (9,9)	85,5 (7,7)	83,2 (8,5)	80,9 (6,4)
HbA1C	4,6 (0,4)	4.9, (0,3)	4,9 (0,5)	5,6 (0,5)
Colesterol	158,8 (30,2)	167,1 (30,6)	170,8 (28,1)	160,7 (23,5)
HDL	47,8 (12,1)	50,2 (8,2)	58,3 (11,4)	55,1 (13,9)
LDL	100,1 (26,5)	99,8 (28,9)	104,4 (28,2)	97,3 (25.1)
Triglicéridos	58,2 (19,8)	70,8 (59,7)	43,5 (16,3)	43,2 (19,7)
T4 libre	12,9 (1,2)	12,9 (0,8)	13,4 (2,0)	13,7 (1,9)
TSH	2,9 (1,4)	2,8 (1,0)	2,0 (1,2)	2,5 (1,2)
GOT	28,1 (6,2)	26,5 (6,0)	25,3 (3,7)	25,4 (3,6)
GPT	18,6 (5,2)	20,7 (12,9)	16,8 (3,8)	18,0 (3,8)

Comparación de medias: 0 vs 1 y 0 vs 2: diferencias significativas en todos los parámetros. 0 vs 3: diferencias significativas en todos los parámetros excepto en el PTR. 1 vs 2: diferencias significativas en todos los parámetros excepto en el PSE y EO. 2 vs 3: diferencias significativas en todos los parámetros excepto en P, PSE y EO.

Comparación de medias: 0 vs 1: incremento significativo de IGF-I, IGFBP-3, glucemia, insulinemia. 0 vs 2*:* incremento significativo de IGF-I, IGFBP-3, glucemia y descenso significativo de la insulinemia, GOT y triglicéridos. 0 vs 3: incremento significativo de IGF-I, IGFBP-3, glucemia y descenso significativo de GOT y triglicéridos. 1 vs 2: incremento significativo de HDL. 2 vs 3: ausencia de diferencias significativas en todos los parámetros.

Conclusiones: *1.* La administración de rhGH a dosis farmacológicas durante un periodo de tres años promueve eficazmente el crecimiento en niños/as con TBF existiendo un mayor incremento de la talla (+2 SDS) que de la edad ósea (+1 SDS). *2.* El tratamiento produce un incremento significativo de los niveles séricos de IGF-I e IGFBP-3 a lo largo de los 3 años de evolución. *3.* Se ha observado un incremento significativo de la glucemia a lo largo de los 3 años, a pesar de mantenerse siempre dentro de la normalidad y sin alteración en los niveles de insulina ni de hemoglobina glicada, y no se ha modificado el metabolismo lipídico, función tiroidea ni los niveles de transaminasas. *4.* El tratamiento ha sido bien tolerado y no se ha registrado ningún efecto adverso.

Este trabajo ha sido posible gracias a la colaboración de Laboratorios Novo Nordisk.

6
LA VITAMINA D ESTIMULA LA EXPRESIÓN DE GENES DEL EJE GH-IGFS Y POTENCIA EL EFECTO DE GH PARA REVERTIR LA INHIBICIÓN PRODUCIDA POR LOS GLUCOCORTICOIDES EN CÉLULAS DEL CARTÍLAGO DE CRECIMIENTO HUMANO

M. Fernández Cancio, P. Andaluz, N. Torán, C. Esteban, A. Carrascosa y L. Audí

Hospital Vall d´Hebrón. Barcelona.

Introducción: El tratamiento crónico con dosis suprafisiológicas de glucocorticoides (GC) tiene un efecto inhibidor del crecimiento esquelético. El cartílago de crecimiento y el hueso son tejidos diana para la vitamina D (Vit D) y los estados de deficiencia de esta hormona provocan, durante la infancia, raquitismo. En los estados de resistencia a la Vit D (humanos y ratón VDR-/-) se produce un retraso de crecimiento.

Con el objetivo de analizar los mecanismos moleculares implicados en la inhibición del crecimiento esquelético producido tanto por el exceso de GC como por el déficit de Vit D, así como la interacción con los efectos directos de GH sobre el cartílago de crecimiento, se han estudiado los efectos de dexametasona (Dx), de Vit D y de GH sobre la proliferación y la expresión génica en condrocitos procedentes de cartílagos epifiseales fetales humanos.

Materiales y métodos: Condrocitos procedentes de epifisis fetales humanas obtenidos en un primer pase de cultivo se han deprivado durante 48 h e incubado otras 48 h con Dx 10^{-9} a Dx 10^{-6} M, con Vit D 10^{-11} a 10^{-6} M, con GH (500 ng/ml) y las combinaciones entre Dx, Vit D y GH. Se ha determinado la proli-

Tabla1. **Cantidades relativas de mRNAs con respecto al control (100) de genes regulados por Dx, VitD y GH. (media ± EE) (*p < 0,05; **p < 0,0001)**

	IGF-I	IGFBP3	GHR	IGF-IR	SOX9	COL2A1	Aggrecan	COMP
Dx 10-6 M	20 ± 6**	8 ± 2**	86 ± 4*	183 ± 28*	50 ± 7**	27 ± 6**	56 ± 7*	267 ± 84
VitD 10-6 M	1053 ± 540	241 ± 32*	425 ± 96*	142 ± 9*	67 ± 6*	83 ± 31	60 ± 8*	162 ± 19*
GH 500 ng/ml	306 ± 189	133 ± 29	149 ± 32	99 ± 21	116 ± 18	210 ± 131	81 ± 15	123 ± 30
Dx 10-6 + VitD 10-6 + GH	1520 ± 1067	12 ± 4*	158 ± 44	131 ± 25	48 ± 16	21 ± 17	52 ± 23	230 ± 151

feración celular (incorporación de timidina tritiada al DNA; n = 25) y analizado la regulación de la expresión génica de factores de crecimiento, receptores, factores de transcripción y proteínas de matriz intercelular (extracción del RNA total y cuantificación por PCR cuantitativa a tiempo real; n = 8).

Resultados: A) Proliferación: Dosis bajas de Dx (10^{-9} M) mantienen la proliferación (112%), sugiriendo que bajas concentraciones de GCs no interfieren con la proliferación basal mientras que concentraciones más elevadas (10^{-6} M) la inhiben (64%). Un efecto similar se observa con la incubación con VitD mientras que la GH no tiene ningún efecto significativo (104%). La adición de GH a Dx (10^{-6} M) y VitD (10^{-6} M) no revierte los efectos inhibitorios de Dx y VitD solas.

B) Expresión génica (tabla 1): La Dx inhibe, de forma dosis dependiente, la expresión de algunos genes del eje GH-IGFs (IGF-I, IGFBP3 y GHR), de factores de transcripción y de proteínas de la matriz intercelular (SOX9, COL2A1 y aggrecan) mientras que estimula la expresión otros genes del eje GH-IGFs (IGF-IR) y de la matriz (COMP). La Vit D, también de forma dosis dependiente, tiene un efecto en gran parte opuesto, estimulando la expresión de IGF-I, IGFBP3, IGF-IR, GHR y COMP mientras que inhibe la expresión de SOX9, COL2A1 y aggrecan. Tras la adición de Vit D, y de forma dosis dependiente, la GH no sólo revierte totalmente el efecto inhibitorio de la Dx sobre IGF-I y GHR sino que se observa una estimulación adicional de la expresión de estos dos genes.

Conclusión: En presencia de GC a concentraciones farmacológicas, la Vit D potencia el efecto de la GH, permitiendo obtener una estimulación significativa de la expresión de genes del eje GH-IGFs (principalmente GHR e IGF-I, pero no IGFBP3), en condrocitos del cartílago de crecimiento humano. Estos resultados concuerdan con la observación clínica según la cual los niños tratados con GH en el curso de una corticoterapia crónica consiguen mejorar el crecimiento esquelético, a condición de mantener niveles adecuados de Vit D.

7
DELECIONES DE PAR1 EN EL FLANCO DISTAL 3´ DEL GEN *SHOX* SON LA CAUSA MÁS FRECUENTE DE DISCONDROSTEOSIS DE LÉRI-WEILL (DLW) EN LA POBLACIÓN ESPAÑOLA

K.E. Heath[1], S. Benito Sanz[1], D. Gorbenko del Blanco[1], M. Aza Carmona[1], P. Lapunzina[2], Á. Aragonés[3], J.L. Lechuga[4], R. Gracia[2], J. Argente[1] y Á. Campos Barros[1]

[1]Hospital Infantil Universitario Niño Jesús, [2]Universidad Autónoma de Madrid Hospital Universitario La Paz. [3]Hospital Virgen de la Salud, Toledo. [4]Hospital Universitario Puerta del Mar, Cádiz.

Introducción: La discondrosteosis de Léri-Weill (DLW) se caracteriza por presentar talla baja disarmónica en conjunción con la característica deformidad de Madelung. Se ha estimado que un 40-70% de casos de DLW presentan una anomalía del gen *SHOX*. El gen *SHOX* esta localizado en la región pseudoautosómica (PAR1) de los cromosomas sexuales. Las deleciones del gen *SHOX* son las anomalías más frecuentes, siendo detectadas en, aproximadamente, dos tercios de los casos de DLW. Mutaciones puntuales y pequeñas inserciones o deleciones del gen *SHOX* constituyen la anomalía detectada en el tercio restante. Estudios recientes en nuestro laboratorio han identificado la presencia de un nuevo tipo de deleciones de amplio rango en la región PAR1 localizadas en el flanco distal 3´- del gen SHOX de pacientes con DLW (Benito-Sanz et al, 2005). En todos los casos, se ha podido confirmar que dichas deleciones, aún sin afectar al gen *SHOX*, segregan claramente con el fenotipo. La demarcación de los extremos de las deleciones nos permitió determinar la existencia de un mínimo intervalo de 5kb común a todas las deleciones. La ausencia de otros genes o "ESTs" en el intervalo común, sugiere la posible presencia en el mismo de elementos reguladores de la transcripción del gen *SHOX*, y, por lo tanto, posiblemente implicados en el control del desarrollo esquelético.

Objetivos: Investigar la incidencia de deleciones/mutaciones en la región PAR1 en pacientes con DLW en la población española. Reevaluar la distribución y frecuencia de mutaciones en pacientes con DLW en la población española, incluyendo el análisis de la nueva clase de deleciones de PAR1 aguas abajo del gen *SHOX*.

Pacientes y métodos: La distribución y frecuencia de mutaciones del gen *SHOX* y deleciones de PAR1 ha sido analizada en un total de 26 familias españolas con DLW mediante una combinación de técnicas: MLPA, análisis de microsatélites y genotipado de SNPs, para el análisis de deleciones y dHPLC y secuenciación automática para la detección de mutaciones puntuales e inserciones/deleciones cortas en el gen de *SHOX*.

Resultados: Hemos identificado mutaciones en 17 de 26 de pacientes con DLW (65%): 11 deleciones de PAR1 localizadas aguas abajo del gen *SHOX*, 4 deleciones de PAR que incluyen al gen *SHOX* (23%) y dos mutaciones puntuales del gen *SHOX* (13%).

Conclusiones: 1. Las deleciones de PAR1 en el flanco distal 3´- del gen *SHOX* son la causa más frecuente de DLW en la población española, representando hasta el 65% de las mutaciones detectadas; 2. El hecho de que prácticamente todas las deleciones sean de distinto tamaño y presenten extremos no coincidentes, excluye la posibilidad de un efecto "Founder"; 3. Los pacientes afectos por la nueva clase de deleciones no presentan diferencias fenotípicas aparentes con respecto a los pacientes de DLW con defectos del gen *SHOX*; 4. El análisis de este nuevo tipo de deleciones de PAR1 debería ser incluido en el "screening" mutacional de pacientes con DLW, displasia de Langer (DML) y talla baja idiopática (TBI).

8
HETEROCIGOSIDAD COMPUESTA DE *LHX3* ASOCIADA A SÍNDROME DE DISPLASIA SEPTO-ÓPTICA

Á. Campos Barros, L. Soriano Guillén, K.E. Heath y J. Argente Oliver

Hospital Infantil Universitario Niño Jesús. Madrid.

Introducción: El síndrome de displasia septo-óptica (DSO) constituye una alteración del desarrollo embrionario, clínicamente heterogénea, que se caracteriza por presentar una triada de alteraciones anatómicas de imagen que pueden incluir atrofia del nervio óptico, hipoplasia hipofisaria y anomalías de la línea media del cerebro (agenesia del *corpus callosum* y *septum pellucidum*). Además, la DSO puede aparecer asociada a deficiencia de hormonas anterohipofisarias de grado variable, pudiendo presentarse tanto con un déficit aislado de GH, como con deficiencias combinadas de hormonas hipofisarias (DCHH). Aunque la mayoría de los casos descritos son esporádicos, también se conocen formas familiares que se transmiten según un patrón de transmisión autosómico recesivo (fenotipo severo) o dominante (fenotipo más leve) asociado a mutaciones en el gen *HESX1* (3p21.2-p21.1). No obstante, el grado de penetrancia es variable, ignorándose aún las bases moleculares en la mayoría de los casos.

Objetivos: Investigar las bases moleculares de la DSO mediante el análisis de los genes de *HESX1, POU1F1, PROP1, LHX3 y LHX4* en pacientes con un diagnóstico clínico de DSO y DCHH.

Paciente: Niña de 4 años y 11 meses al diagnóstico, con talla baja (-2,5 DE), nacida mediante cesárea a las 38 semanas de gestación que presentó hipoglucemia severa y shock neonatal. La RMN craneal demostró agenesia del *septum pellucidum* y atrofia de nervios ópticos y quiasma. Los estudios hormonales detectaron sucesivamente hipotiroidismo y deficiencia de TSH a la edad de 6 meses, deficiencia de GH y enlentecimiento de la velocidad de crecimiento (-2,9 DE) a la edad de 5 años, así como niveles indetectables de ACTH a la edad de 8 años, datos en conjunto compatibles con un diagnóstico de DCHH asociada a DSO.

Análisis genético: Las secuencias codificantes, transiciones intrón/exón y regiones reguladoras de los genes de *HESX1, POU1F1, PROP1, LHX3* y *LHX4* se amplificaron mediante PCR a partir de ADN genómico. El análisis mutacional se realizó mediante dHPLC y secuenciación de los fragmentos en los que se identificó la presencia de heterodúplex.

Resultados: Los estudios moleculares excluyeron la presencia de mutaciones en los genes *HESX1, PROP1, POU1F1* y *LHX4*. El "screening" de *LHX3* detectó en el índice la presencia de dos mutaciones no descritas previamente en heterocigosis compuesta: una mutación puntual en el exón 6 que altera un residuo altamente conservado filogenéticamente, Arg309Pro, y una conversión c1494C > A en el flanco 3´-UTR no codificante del transcrito de *LHX3*, heredadas a través del alelo paterno y alelo materno, respectivamente. Ninguna de las mutaciones ha sido detectada en 100 cromosomas de controles sanos ni en un grupo de 35 pacientes con DCHH.

Conclusión: Se describe el primer caso de DSO asociado a mutaciones en el gen de *LHX3*. Dos mutaciones recesivas en *LHX3* han sido descritas previamente en dos familias con DCHH que presentaban un déficit de GH, TSH, PRL, LH y TSH y rigidez cervical (Netchine *et al., Nature Genetics* 2000*;* 25: 182-185). *LHX3* codifica una proteína homeodominio de la familia LIM que actúa como un factor de transcripción implicado desde fases tempranas en el control del desarrollo embrionario de las líneas celulares anterohipofisarias y cuya expresión es detectable en la adenohipófisis humana adulta. Estudios funcionales en curso investigan los mecanismos moleculares patogénicos de las mutaciones identificadas.

9
HIPERINSULINISMO NEONATAL: IMAGEN Y GENÉTICA

C. Fernández Ramos[1], G. Pérez de Nanclares[2], A. Pérez Legorburu[1], T. López-Euba[2], A. Aguirre Conde[1], M. Ribeiro[3], L. Castaño[2]

[1]Pediatría Hospital Basurto, [2]Hospital Cruces, [3]Service Hospitalier Frédéric Joliot. Vizcaya.

Introducción: El hiperinsulinismo congénito es la causa más frecuente de hipoglucemia persistente neonatal. Es una enfermedad heterogénea en la severidad clínica, en su forma histológica (forma focal o difusa) y en las alteraciones genéticas. La distinción entre la forma focal y difusa es muy importante ya que el tratamiento y pronóstico van a ser muy diferentes. El objetivo del tratamiento es evitar las hipoglucemias y el consecuente daño cerebral. La anomalía genética identificada en las formas focales no ha sido nunca descrita en las formas difusas.

Presentamos el caso clínico, imagen, genética y tratamiento de un hiperinsulinismo neonatal.

Caso clínico: Neonato procedente de embarazo de curso normal. Antecedentes familiares sin interés. Parto a término, ventosa, peso al nacimiento 4.250 gr (+2,6 DE), longitud: 52 cm (P97). Aspecto macrosómico. Fenotipo normal. Trasladado a nuestro hospital desde otro centro por hipoglucemias recurrentes y convulsión generalizada a las 36 horas de vida con glucemia de 10 mg/dl. Precisa aporte elevado de glucosa intravenosa junto al aporte enteral, hasta 21 mg/kg/día. Estudio metabólico: glucemia 13 mg/dl, insulina 42 mcU/ml, peptido C: 5,4 ng/ml, beta OH butirato bajo. GH, cortisol, amonio, ácidos grasos libres, aminoácidos en sangre y orina, ácidos orgánicos normal. No se obtiene respuesta al tratamiento con diazóxido por lo que se administra octreótido (6 µg/kg/día) con buena respuesta. Progresivamente se suspenden los aportes intravenosos de glucosa, estabilizándose la glucemia con alimentación enteral suplementada con dextrinomaltosa, inicialmente contínua y posteriormente fraccionada. Se realizó un ensayo terapeútico con nifedipino no resultando eficaz. Mantiene buen control glucémico con un episodio aislado de hipoglucemia sintomática en el primer mes tras iniciar el tratamiento farmacológico. La dosis/ peso de octreótido permaneció estable durante su evolución. A los 4 meses de edad se realiza PET/CT con 18F-fluoro-L-DOPA en el que se visualiza lesión focal en parte caudal de páncreas. Resección de la lesión tras confirmación histológica intraoperatoria de forma focal. Curación.

Estudio genético: análisis completo de los genes *ABCC8* y *KCNJ11*, examinándose mediante análisis de secuencia los 39 exones de *ABCC8* junto con las secuencias flanqueantes intrón-exón, y el único exón de *KCNJ11*. El paciente presenta una deleción de 4 nucleótidos en el exón 24 (2965-2968del-

GAGA). El estudio familiar mostró que dicha alteración había sido heredada del padre. Se trata de una nueva mutación que genera un cambio en la pauta de lectura con la consiguiente pérdida de la región proteica donde residen los sitios de unión para la apertura de los canales de potasio dependientes de ATP.

El estudio en el tejido hiperplásico podría confirmar la pérdida del alelo 11p15 materno que suponemos presenta nuestro caso, alteración descrita para las formas focales exclusivamente.

Conclusiones: *1.*Señalar la importancia del PET/CT para la evaluación del hiperinsulinismo neonatal, ya que es un método no invasivo y diferencia entre forma focal y difusa localizando la lesión tal y como ya lo describen los centros que lo realizan. *2.* Necesidad de seguir realizando estudios genéticos y moleculares que nos aporten datos sobre la herencia de esta enfermedad y poder establecer una relación genotipo-fenotipo que contribuya al abordaje terapeútico de los pacientes.

10
HIPERTRANSAMINEMIA EN NIÑOS Y ADOLESCENTES OBESOS

R. Tomasini, Y. Diego Dodino, G. Clemente, M. Albisu, M. Gussinyer y M. Carrascosa Antonio

Hospital Materno-Infantil Vall d´Hebrón. Barcelona.

Introducción: La esteatosis hepática se está identificando de forma creciente en niños y adolescentes en ausencia de enfermedad metabólica y se considera la causa más frecuente de elevación silenciosa de los enzimas hepáticos. Los criterios diagnósticos son bioquímicos (elevación persistente de GOT y/o GPT superior 1.5 veces los valores normales para la edad), ecográfico (patrón de aumento de la sonolucencia) e histológico.

Objetivos: *1.* Estimar la frecuencia de hipertransaminemia (incremento de 1.5 veces el valor del percentil 97 de una población control de similar edad) en una población de niños y adolescentes obesos. *2.* Determinar la existencia de diferencias en los índices de insulinoresistencia, el perfil de lípidos plasmáticos y de marcadores inflamatorios en los niños y adolescentes obesos con hipertransaminemia respecto a los que no la presentan.

Pacientes y método: Estudio prospectivo de 105 pacientes (48 varones) de edades comprendidas entre los 8 y 16 años (12.6 ± 2.0) con un IMC > +2 DE. La población control está integrada por 27 sujetos (10 varones) de edad media similar: 12.1 ± 2.1años. Se ha medido el perímetro cintura y de la cadera y se han determinado las concentraciones plasmáticas de las enzimas hepáticas: GOT, GPT, GGT y fosfatasa alcalina y las fracciones de los lípidos plasmáticos: colesterol total, cLDL, cHDL, cVLDL, lipoproteína A, apolipoproteina A y apolipoproteina B y de los parámetros inflamatorios: PCR, homocisteína, ácido úrico y fibrinógeno. Se calcularon los índices de insulinoresistencia: HOMA y Quicki.

Resultados: La frecuencia de hipertransaminemia en los sujetos obesos fue del 10.4%. No se observaron diferencias estadísticamente significativas en el IMC de los pacientes obesos con hipertransamiemia respecto a los que no la presentan. Los pacientes obesos con hipertransaminemia presentan valores más elevados y estadísticamente significativos del perímetro de la cintura (89 6 ± 11,8 vs. 92,6 ± 13,4; p = 0,02), del índice cintura/cadera (0,84 ± 0,07 vs 0,90 ± 0,05, p=0,007), de las concentraciones plasmáticas en ayuno de la insulina (21,3 ± 11,5 vs 28,3 ± 15,1; p < 0,05), del índice HOMA (4,1 ± 2,2 vs 6,0 ± 3,9; p < 0,05), del índice Quicki (1,79 ± 0,21 vs 1,91 ± 0,4; p < 0,05) y de las concentraciones de triglicéridos plasmáticos (96,2 ± 61,8 vs 131,5 ± 51,5; p = 0,008). Entre los parámetros inflamatorios evaluados no se observaron diferencias estadísticamente significativas entre ambas poblaciones.

Conclusiones: El 10,4% de los niños y adolescentes obesos de nuestro estudio presentan de forma asintomática hipertransaminemia. Los niños y adolescentes obesos con hipertransaminemia presentan mayor perímetro de cintura, concentraciones de triglicéridos plasmáticos más elevadas y mayor insulinoresistencia con relación a los pacientes obesos con cifras de transaminasas normales. El depósito de grasa visceral podría determinar importantes alteraciones metabólicas, que podrían estar implicadas en la génesis de la enfermedad hepática relacionada con la obesidad (esteatohepatitis).

11
ALTERACIONES DEL METABOLISMO LIPÍDICO EN NIÑOS Y ADOLESCENTES OBESOS CON INTOLERANCIA A LA GLUCOSA

D. Yeste Fernández, T. Rosangela Dodino, G. González, C. Clemente, M. Albisu, M. Gussinyer y M. Carrascosa Antonio

Hospital Materno-Infantil Vall d´Hebrón. Barcelona.

Introducción: La obesidad infantil se considera una situación de riesgo para el desarrollo futuro de enfermedad cardiovascular y de diabetes tipo 2.

Objetivo: Conocer si la obesidad en la infancia y adolescencia determina la existencia de diferencias metabólicas en el perfil de lípidos y marcadores inflamatorios con relación a la existencia de intolerancia a la glucosa.

Pacientes y métodos: Estudio prospectivo de 105 pacientes (48 varones) de edades comprendidas entre los 8 y 16 años (126 ± 2,0) con un IMC > +2 DE. La población control está integrada por 27 sujetos (10 varones) de edad media similar: 12,1 ± 2,1 años. Se ha determinado la presión arterial, el perímetro cintura y de la cadera, y se les practicó un TTOG. Las fracciones de los lípidos plasmáticos analizados han sido: colesterol total, cLDL, cHDL, cVLDL, lipoproteína A, apolipoproteina A y apolipoproteina B y entre los parámetros inflamatorios: la PCR, la homocisteína, el ácido úrico y el fibrinógeno. Los resultados del TTOG se evaluaron según los criterios de la OMS y se calcularon parámetros de secreción y sensibilidad a la insulina.

Resultados: La frecuencia de la intolerancia a la glucosa en los sujetos obesos fue del 15,8%. Las concentraciones plasmáticas de triglicéridos en los pacientes obesos con intolerancia a la glucosa son más elevadas y estadísticamente significativas (145,3 ± 122,6) con relación a la población obesa sin intolerancia a la glucosa (93,4 ± 43,6) y la población control (74,2 ± 35,3); p = 0,006. Las concentraciones plasmáticas de cHDL en los sujetos obesos con intolerancia a la glucosa son más bajas y estadísticamente significativas (42,4 ± 12,2) con relación a la población obesa sin intolerancia a la glucosa (46,1 ± 8,3) y la población control (49,2 ± 10,7); p = 0,03. No se han encontrado diferencias estadísticamente significativas en el resto de

fracciones lipídicas evaluadas. Entre los parámetros inflamatorios evaluados, solo las concentraciones plasmáticas de ácido úrico de los pacientes con intolerancia a la glucosa son más elevadas y estadísticamente significativas (5,2 ± 1,1) con relación a la población de pacientes obesos sin intolerancia a la glucosa (4,5 ± 1,3) y la población control (4,0 ± 0,7); p = 0,01. El perímetro de la cintura y de la cadera y el índice cintura/cadera es más elevado y estadísticamente significativa en los sujetos obesos con intolerancia a la glucosa con relación al resto de poblaciones evaluadas. En análisis de regresión múltiple fueron variables predictoras de la glucemia a los 120 minutos del TTOG: el índice cintura/cadera y la concentración plasmática de triglicéridos.

Conclusiones: Los niños y adolescentes obesos con intolerancia a la glucosa presentan un perfil de lípidos plasmáticos más aterogénico, y un incremento de los parámetros indicativos de depósito de grasa visceral que pueden determinar un mayor riesgo de desarrollo de enfermedad cardiovascular. Nuestro estudio pone de relieve que en los niños y adolescentes obesos con intolerancia a la glucosa ya están presentes algunas de las consecuencias metabólicas de la obesidad descritas en poblaciones adultas y que integran el síndrome metabólico.

12
RELACIÓN DE LOS NIVELES DE ADIPONECTINA CON EL METABOLISMO HIDROCARBONADO Y LIPÍDICO EN LA OBESIDAD INFANTIL

G.A. Martos Moreno, V. Barrios, Ó. Rubio, J. Pozo, F. Hawkins y J. Argente

Hospital Infantil Universitario Niño Jesús. Madrid.

Introducción: La adiponectina es un péptido de producción adipocitaria implicado en el metabolismo de los hidratos de carbono, incrementando la sensibilidad a la acción de la insulina y la captación periférica de glucosa, así como en el metabolismo lipídico, promoviendo la oxidación de los ácidos grasos y la actividad de la lipoproteín lipasa.

Objetivos: *1*. Determinar la posible correlación de los niveles de adiponectina con los índices analíticos de sensibilidad a la insulina (HOMA y QUICKI) en niños prepuberales obesos; *2*. Establecer la relación de los mismos con el índice de masa corporal (IMC), la masa grasa corporal total y el perfil lipídico de estos pacientes.

Pacientes y métodos: Se estudiaron 41 pacientes prepuberales (Tanner I, 30 niños y 11 niñas), de raza caucásica, con un IMC de +3,97 ± 1,43 D.E. para su edad y sexo. Tras un ayuno nocturno de 12 horas, se determinaron los niveles plasmáticos de glucosa, insulina, colesterol total, colesterol LDL, colesterol HDL y triglicéridos, así como de adiponectina por radioinmunoensayo (Linco®, USA). La masa grasa corporal se determinó mediante DEXA (Hologic 4500). Los índices de resistencia insulínica se determinaron de acuerdo con las siguientes fórmulas: HOMA = glucemia (mmol/l) x insulina (µUI/ml)/22,5; QUICKI= 1/(log insulina [µUI/ml] + log glucemia [mg/dl]).

Resultados: No se encontraron diferencias en ninguno de los parámetros estudiados entre ambos sexos. Los niveles circulantes de adiponectina no mostraron correlación con el IMC (r = 0,06; p = 0,69) ni con la cantidad de grasa corporal total (r = 0,03; p = 0,85). Los valores de los índices HOMA y QUICKI fueron 3,23 ± 1,63 y 0,33 ± 0,02, respectivamente. Se observó una correlación inversa del HOMA y directa del QUICKI, con los niveles de adiponectina (fig. 1A y 1B). Por otra parte, este péptido adipocitario mostró una correlación directa con los niveles de colesterol HDL (fig. 1C) e inversa con los niveles de triglicéridos (fig. 1D).

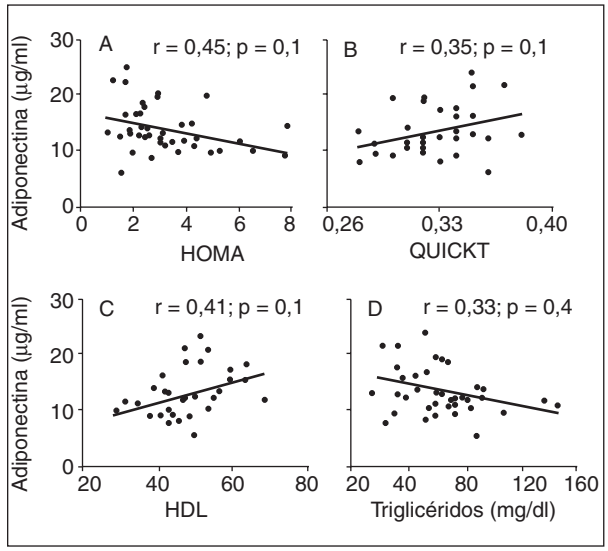


Figura 1. *Correlación lineal entre los niveles circulantes de adiponectina y los índices HOMA y QUICKI, niveles de HDL y niveles de triglicéridos.*

Conclusiones: *1*. La cantidad de grasa corporal total no es el principal determinante de los niveles de adiponectina en el niño obeso. *2*. La relación existente entre los niveles de adiponectina y los parámetros del metabolismo glucídico y lipídico, sugiere su potencial implicación en la predisposición al desarrollo del síndrome metabólico en los niños obesos.

13
AFECTACIÓN DIFERENCIAL DE LOS COMPONENTES DEL SÍNDROME METABÓLICO EN EL NIÑO OBESO CON Y SIN RESISTENCIA A LA INSULINA

G.A. Martos Moreno, V. Barrios, Ó. Rubio, G. Martínez, M.T. Muñoz-Calvo y J. Argente

Hospital Infantil Universitario Niño Jesús. Madrid.

Introducción: La resistencia a la acción de la insulina en la obesidad está implicada en el desarrollo del síndrome metabólico junto con la dislipemia, el acúmulo graso troncular y la hipertensión arterial. La adiponectina es un péptido de producción adipocitaria implicado en el metabolismo de los hidratos de carbono, incrementando la sensibilidad a la acción de la insulina y la captación periférica de glucosa, así como en el metabolismo lipídico, promoviendo la oxidación de los ácidos grasos y la actividad de la lipoproteín lipasa.

Objetivos: *1*. Investigar si los niños obesos prepúberes con resistencia insulínica asocian mayores alteraciones del resto de componentes del síndrome metabólico que aquellos sin resistencia. *2*. Evaluar la existencia de diferencias en los niveles circulantes de adiponectina entre ambos grupos.

Pacientes y métodos: Se estudiaron 41 pacientes prepuberales (Tanner I, 30 niños y 11 niñas), de raza caucásica, con un IMC de +3,97 ± 1,43 D.E. para su edad y sexo. En ellos se registraron el IMC, el índice cintura/cadera y la tensión arterial. Tras un ayuno nocturno de 12 horas, se realizó una prueba de tolerancia oral a la glucosa (SOG) (1,75 g/kg, máximo 75 g) para determinaciones de glucemia e insulina. Asimismo, se analizaron los niveles basales de colesterol total, colesterol LDL, colesterol HDL y triglicéridos, así como de adiponectina por radioinmunoensayo (Linco®, USA). La masa grasa corporal se determinó mediante DEXA (Hologic 4500). Se consideraron resistentes a la acción de la insulina a los pacientes que cumplían alguno de los siguientes criterios: insulina basal > 15 µUI/ml o pico de insulina > 150 µUI/ml o insulina tras 120 minutos de SOG > 75 µUI/ml. El índice HOMA y la tensión arterial media (TAM) se calcularon de acuerdo con las siguientes fórmulas: HOMA= glucemia (mmol/l) x insulina (µUI/ml)/22,5; TAM= TAD + 1/3 x (TAS-TAD).

Resultados: No se encontraron diferencias en ninguno de los parámetros estudiados entre ambos sexos. Los pacientes resistentes a la insulina presentaban mayor índice HOMA, IMC, porcentaje de grasa corporal total, índice de grasa tronco/miembros inferiores, triglicéridos y cociente LDL/HDL y menores niveles de adiponectina que los no resistentes. No se observaron diferencias en la tensión arterial media ni en el índice cintura/cadera.

	Resistentes	No resistentes	Significación
Pacientes	n = 22	n = 19	
Índice HOMA	4,42 ± 0,42	2,14 ± 0,15	p < 0,001
IMC (DE)	4,40 ± 0,28	3,54 ± 0,24	p < 0,05
Grasa corporal total (%)	41,44 ± 0,63	38,55 ± 0,73	p < 0,01
Cociente grasa tronco/ miembros inferiores	1,11 ± 0,04	0,98 ± 0,05	p < 0,05
Adiponectina (µg/ml)	12,13 ± 0,55	15,07 ± 1,12	p < 0,05
Cociente LDL/HDL	2,6 ± 0,15	2,1 ± 0,09	p < 0,05
Triglicéridos (mg/dl)	78,36 ± 6,29	50,75 ± 4,52	p < 0,001

Conclusiones: *1.* La resistencia a la acción de la insulina se asocia a mayores alteraciones de otros componentes metabólicos y antropométricos del síndrome metabólico en la obesidad infantil. *2.* Los niveles de adiponectina y la DEXA pueden ser de utilidad en la evaluación del riesgo de síndrome metabólico en el niño obeso.

14
CITOQUINAS PROINFLAMATORIAS (INTERLEUKINA 6 Y FRACCIONES SOLUBLES DE LOS RECEPTORES 1 Y 2 DEL TNFα) Y RESISTENCIA A LA INSULINA EN NIÑOS Y ADOLESCENTES OBESOS

D.Y. Fernández, T. Rosangela Clemente, M. Albisu, M. Gussinyer, M. Broch, M. Vendrell[1] J. Richart[1] y C. Carrascosa Antonio[1]
[1]Hospital Vall d´hebron. Hospital San Joan XXIII. Barcelona.

Introducción: La interleukina 6 y el factor de necrosis tumoral alfa a través de la activación de sus receptores de membrana parecen intervenir en el mecanismo de la inflamación y la resistencia a la insulina asociado a la obesidad.

Objetivos: *1.* Examinar las relaciones existentes entre el grado de adiposidad, los índices de insulinoresistencia, parámetros inflamatorios y las concentraciones de lípidos plasmáticos con las concentraciones plasmáticas de interleuquina 6 (IL6) y las fracciones solubles 1 y 2 de los receptores de TNF-alfa (sTNFR1 y sTNFR2) en una población de niños y adolescentes obesos. *2.* Establecer si las concentraciones de estas citoquinas son diferentes en los sujetos obesos con relación a la existencia de intolerancia a la glucosa.

Pacientes y método: Estudio prospectivo de 105 pacientes (48 varones) de edades comprendidas entre los 8 y 16 años (12,6 ± 2,0) con un IMC > +2 DE. La población control está integrada por 27 sujetos (10 varones) de edad media similar: 12,1 ± 2,1años. Se ha determinado la presión arterial, el perímetro cintura y de la cadera, y se les practicó un TTOG. Las fracciones de los lípidos plasmáticos analizados han sido: colesterol total, cLDL, cHDL, cVLDL, lipoproteína A, apolipoproteina A y apolipoproteina B y entre los parámetros inflamatorios: la PCR, la homocisteína, el ácido úrico y el fibrinógeno. Los resultados del TTOG se evaluaron según los criterios de la OMS y se calcularon parámetros de secreción y sensibilidad a la insulina. Los niveles en plasma de sTNFR 1 y 2 y de la IL6 se determinaron mediante enzimunoensayo de fase sólida en placa de microtitulación y tipo sándwich.

Resultados: Las concentraciones plasmáticas de IL6 en los pacientes obesos con intolerancia a la glucosa son más elevadas y estadísticamente significativas (2,7 ± 1,1) con relación a la población obesa sin intolerancia a la glucosa (1,9 ± 0,9) y la población control (1,4 ± 0,6); p = 0,004. Se ha observado una correlación positiva y estadísticamente significativa entre los valores de IL6 y los valores de IMC (r = 0,33, p < 0,001), perímetro de la cintura y cadera (r = 0,33 y r = 0,32 respectivamente, p < 0,001), con la insulina (r = 0,27, p < 0,001), los triglicéridos plasmáticos (r = 0,25; p < 0,001) y con el cVLDL (r = 0,37; p < 0,001). Esta correlación es negativa y estadísticamente significativa con el colesterol total (r = -0,22, p < 0,01), cLDL (r = -0,24; p 0,001) y el cHDL (r = -0,32, p < 0,001). Las concentraciones plasmáticas de sTNFR 1 y 2 no muestran diferencias estadísticamente significativas entre las tres poblaciones evaluadas. Se ha observado una correlación positiva y estadísticamente significativa entre los valores de sTNFR 1 y 2 y los valores de PCR (r = 0,23 y r = 0,24 respectivamente; p < 0,001). No se han hallado correlaciones estadísticamente significativas entre las concentraciones de sTNFR y los índices de insulinoresistencia, los parámetros antropométricos y los lípidos plasmáticos.

Conclusiones: Las concentraciones plasmáticas de IL6 están muy directamente relacionadas con el desarrollo de insulinoresistencia y del síndrome metabólico en niños y adolescentes obesos. Las concentraciones plasmáticas de las fracciones solubles 1 y 2 del TNF parecen estar más implicadas en la respuesta inflamatoria de baja intensidad asociada a la obesidad.

15
VALORACIÓN DE PARÁMETROS INFLAMATORIOS EN NIÑOS Y ADOLESCENTES OBESOS

P. Sol Ventura, M. LLopis[1], C. Pastor[1], M. Murillo y J. Bel
Hospital Universitari Germans Trias i Pujol. Badalona. Barcelona.

Introducción: La asociación de obesidad y inflamación ha sido bien documentada en los adultos. Los datos relativos a

esta asociación en la infancia y adolescencia son todavía escasos.

Objetivo: Estudiar parámetros de inflamación en un grupo de niños obesos (IMC pc > 97) y compararlos con un grupo control (IMC pc < 85). Estudiar además la relación de la respuesta inflamatoria con el síndrome metabólico (SM).

Métodos y pacientes: se estudiaron 104 niños obesos con edades entre 3 y 17 años (media 11,09), y 24 controles con edades entre 1 y 20 años (media 8,01). Se evaluaron las siguientes variables inflamatorias: PCR, papp-a, IL-6 y TNFα (tabla 1). Se estudiaron estos parámetros en los pacientes obesos con y sin síndrome metabólico (alteración del metabolismo de hidratos de carbono ± alteración perfil lipídico ± hipertensión) (tabla 2).

Resultados:

Tabla 1: Comparación de pacientes obesos y controles (media ± DE)

	Control (n = 24)	Obesos	p
PCR	1,1 ± 1,7	3,4 ± 3,7 (n = 97)	0,05
Papp-a	1,1 ± 1,09	1,08 ± 0,82 (n = 104)	0,9
IL-6	2,46 ± 0,9	2,54 ± 1,26 (n = 104)	0,7
TNFα	8,5 ± 3,49	6,74 ± 2,28 (n = 104)	0,03

Tabla 2: Pacientes obesos con y sin síndrome metabólico (media ± DE)

	P. obesos sin síndrome metabólico	P. obesos con síndrome metabólico	p
IMC	3,6 ± 1,6 (n = 58)	4,5 ± 1,7 (n = 26)	0,043
PCR	3,1 ± 3,1 (n = 65)	4,7 ± 5,1 (n = 26)	0,83
Papp-a	1,1 ± 0,8 (n = 65)	0,9 ± 0,8 (n = 26)	0,33
IL-6	2,5 ± 1,2 (n = 65)	2,6 ± 1,1 (n = 26)	0,65
TNFa	6,6 ± 2,4 (n = 65)	6,7 ± 2,3 (n = 26)	0,97

Se encontraron correlaciones positivas significativas (p < 0,01) entre:
IMC y PCR
IL-6 y PCR
TNFα y IL-6

Conclusiones: Los pacientes obesos presentan un aumento significativo de la PCR en relación a la población normal.
El resto de marcadores inflamatorios (papp-a, IL-6, TNFα) no estan significativamente elevados en la población obesa, respecto a la población normal.
Los pacientes obesos con síndrome metabólico no presentan unos marcadores inflamatorios (PCR, papp-a, IL-6 y TNFα) significativamente diferentes de los pacientes obesos sin síndrome metabólico.
La PCR, IL-6 y el TNFα se encuentran correlacionados entre si.

16
ÍNDICE DE MASA CORPORAL, DIETA MEDITERRÁNEA, ANSIEDAD E IMAGEN CORPORAL EN UN GRUPO DE PREADOLESCENTES DE AMBOS SEXOS, ANTES Y DESPUÉS DEL PROGRAMA DE TRATAMIENTO INTEGRAL PARA LA OBESIDAD INFANTIL: "NIÑ@S EN MOVIMIENTO"

S. Gussinyer Canabal, N. García, M. Gussinyer, D. Yeste, M. Albisu, M. Clemente y A. Carrascosa.
Hospital Materno Infantil Vall d'Hebron. Barcelona.

Introducción: El programa "Niñ@s 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, el grado de ansiedad y el de satisfacción corporal.

Pacientes y métodos: 43 niños (26 mujeres y 17 varones) de 7 a 12 años de edad de ambos sexos con sobrepeso u obesidad.
Aplicación del programa para el tratamiento de la obesidad infantil "Niñ@s en movimiento" (11 sesiones semanales de una hora y media de duración). Antes y después del programa: Índice de masa corporal (IMC), Test de dieta mediterránea (TDM), Test de Ansiedad (CMAS-R), Test de satisfacción corporal.

Resultados: De los 43 pacientes el 84% disminuyeron el IMC (n = 36). El IMC fue estadísticamente menor al finalizar el programa (28,5,5 ± 4.04 frente a 27,5±4,03 respectivamente; P = 0,000). La puntuación total del Test de la Dieta Mediterránea fue estadísticamente mayor al finalizar el programa (8,0 ± 1,8 frente a 4,7 ± 1,8; P = 0,000). Aumentó la proporción de niños que consumían diariamente: fruta (57,1% al inicio frente a 85,6% al final), verdura (42,9% frente a 84,6%), pescado (59,5% frente a 78%), desayuno de lácteos (66,7 frente a 97,6%), desayuno de un cereal o derivado (52,4% frente a 92,7%). El grado de ansiedad fue estadísticamente menor al finalizar el programa: 53,59 ± 27,38 frente a 44,31 ± 23,25; p = 0,021. 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), asimismo 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 "Niñ@s en movimiento" se observó: una disminución en el IMC, un aumento en la calidad de la dieta mediterránea, una mejoría de la ansiedad y una mayor satisfacción corporal.

17
TERAPIA DE GRUPO PARA EL TRATAMIENTO DE LA OBESIDAD INFANTIL

B. Bonet Serra, C. Quintanar Rioja, A. Sentchordi Montane, L. Espino Hernández, M. Pérez-Lescure-Picarzo y J. Rivas Crespo
Área de Pediatría y Neonatología. Fundación Hospital Alcorcón. Facultad de Medicina. Universidad San Pablo-CEU. Alcorcón. Madrid.

La obesidad constituye uno de los principales problemas sanitarios de los países desarrollados, con una prevalencia claramente en aumento. A pesar de la trascendencia del problema no existe una terapia eficaz, siendo el tratamiento

frustrante tanto para el pacientes como para el pediatra al no conseguir que se pierda peso.

Objetivos: Estudiar en niños obesos, si la terapia en grupo facilita la perdida de peso de forma más eficaz que la terapia individual.

Métodos: Se seleccionó a un grupo de 50 pacientes, 24 niños (12 adolescentes y 12 pre-adolescentes) y 26 niñas (6 pre-adolescentes y 20 adolescentes) que habían sido derivados a la consulta de Endocrinología Pediatrica por obesidad. En todos ellos se excluyeron causas endocrinológicas de obesidad, se realizo una encuesta dietética de una semana de duración en la que introdujeron cuando fue apropiado modificaciones en su dieta para disminuir la ingesta calórica. Inicialmente los niños fueron vistos trimestralmente, por lo menos durante un año, momento en que se inicio la terapia de grupo. A partir de entonces las visitas fue mensual; con sus padres los pre-adolescentes y solos los adolescentes. En estas sesiones se comentan temas nutricionales, formas de mejora la actividad física, premiándose al niño/a que mejor haya realizado el tratamiento y conseguido la perdida de peso. Los pacientes fueron seguidos durante dos años, uno con terapia individual y otros con terapia en grupo. El análisis estadístico se llevó a cabo mediante una t-pareada entre los valores al inicio y al final de una u otra forma de tratamiento.

Resultados: En la tabla se muestra el z-score del IMC en las diferentes formas de tratamiento.

Forma de terapia

z-score IMC (todos)z-score IMC (niños)z-score IMC (niñas)

	Inicial	Final	Inicial	Final	Inicial	Final
Individual	4,6 ± 1,6	4,5 ±1,2	4,2 ± 1,1	4,5 ± 1,0	5,0 ± 1,8	4,6 ± 1,4
En grupo	4,7 ± 1,4	4,3 ± 1,4[a]	4,4 ± 1,3	3,9 ± 1,4[a]	4,9 ± 1,4	4,6 ± 1,3[b]

[a] y [b] muestran las diferencias entre el z-score al inicio y al final del tratamiento; [a]$p < 0,001$; [b]$p < 0,01$. Cuando los pacientes fueron evaluados según su estadio puberal, el grupo de niñas adolescentes presento los peores resultados, si bien también mostraron una disminución de la z-score del IMC con la terapia de grupo ($p < 0,05$).

Conclusiones: En niños y adolescentes obesos, la terapia en grupo es más eficaz para ayudar a perder peso y requiere menos recursos sanitarios.

18
AFECTACIÓN DEL DESARROLLO PSICOMOTOR AL AÑO DE EDAD POR DEFICIENCIA SEVERA DE YODO DURANTE EL EMBARAZO

A. Aguayo Calcena, G. Miranda, M. Espada[2], A. Vela, I. Rica, JC. Vitoria, M.A. Busturia, M.A. Aniel-Quiroga, J.I. Pijoan L. Castaño y P. Martul. En nombre del grupo Probacem.

Hospital de Cruces. Barakaldo. [2]Laboratorio de Normativa de Salud Pública. Bilbao. Cruces. Barakaldo. Vizcaya.

Es bien conocido que la deficiencia severa de aporte de yodo en las mujeres gestantes puede dar lugar a diversos problemas: mayor número de abortos, hipotiroidismo neonatal y retraso intelectual permanente en los niños nacidos de esta situación. En el presente estudio se ha buscado evaluar de forma precoz el desarrollo psicomotor de los niños en relación a la yoduria materna durante la gestación.

Material y métodos: Dentro del área asistencial de un hospital terciario se ha realizado un estudio de más de 3 años de duración en 2217 mujeres embarazadas. Entre otros parámetros se midió la yoduria al final del primer y segundo trimestre del embarazo. Para ello se tomó una muestra de orina en la que se determinó el yodo por HPLC y creatinina por cinética (ABX Diagnostics). La evaluación del desarrollo psicomotor se realizó al año de edad, utilizando el test de Brunet-Lezine (versión revisada), en 507 hijos de las mujeres estudiadas. Siempre por el mismo psicólogo quien desconocía los resultados analíticos previos. Un estudio simultáneo por parte de un pediatra no encontró alteraciones al evaluar el estado físico de los niños incluyendo su situación neurológica.Se excluyeron de este estudio los casos de prematuridad, embarazos gemelares e ingresos hospitalarios prolongados de los niños, y tratamientos tiroideos y alteraciones de TSH y/o T-4 libre durante el embarazo.

Resultados: Se realizaron dos grupos en relación a los niveles de yoduria de las madres en los dos trimestres: < 150 µgr./gr. creatinina (160 casos) y > 150 (75 casos). No se encontró una diferencia significativa en los resultados del test. Sin embargo cuando se compara el grado de desarrollo de los niños de madres con niveles extraordinariamente bajos de yoduria en ambos trimestres: < de 50 µcgr./gr. creatinina (12 casos) con el grupo de los nacidos de madres con yodurias normales a lo largo del embarazo (> 150 µcgr./gr. creatinina) la diferencia es significativa: 92,9 vs. 97,7 ($p < 0.001$).

Conclusiones: *1.* Se encuentra un desarrollo psicomotor significativamente bajo en los hijos de mujeres con niveles muy bajos de yoduria a lo largo del embarazo. *2.* Los niveles moderados o ligeramente bajos de yoduria materna no han influido en el desarrollo psicomotor de sus hijos al año de edad. 3.- Estos resultados se podrán complementar hacia los 4-6 años de edad al medir el grado de desarrollo intelectual con los tests apropiados (Weschsler, WISC, etc.).

Este trabajo se realizó gracias a la ayuda económica de diversas instituciones: Fundación Salud 2000, Departamento de Sanidad del Gobierno Vasco, Beca José Igea de la SEEP y Fundación IKERTU.

19
DEFECTOS EPIGENÉTICOS EN EL LOCUS *GNAS* EN PACIENTES CON PSEUDOHIPOPARATIROIDISMO IA

G. Pérez de Nanclares Leal, E. Fernández-Rebollo[1], I. Santin[1], B. García-Cuartero[2], S. Gaztambide[1,3], E. Menéndez[4], M.J. Morales[5], M. Pombo[6], J.R. Bilbao[1,3], F. Barros[7], W. Ahrens[8], H. Jüppner[9], O. Hiort[8] y L. Castaño[1,3]

[1]Endocrinology and Diabetes Research Unit, Hospital de Cruces, Barakaldo, E48903, Basque Country, Spain. [2]Pediatric Endocrinology Unit, Severo Ochoa Hospital, Leganés, Madrid, Spain. [3]Departments of Medicine, Nursing and Pediatrics, University of Basque C. España

El pseudohipoparatiroidismo (PHP) consiste en un grupo heterogéneo de enfermedades endocrinas, que presentan como característica común la resistencia a la hormona paratiroidea (PTH). El PHP tipo I, asociado a una producción de AMPc y una excreción de fosfato desreguladas en respuesta a la PTH, se subdivide asimismo dependiendo de la presencia o ausencia de otras anomalías endocrinas, actividad de Gsα reducida, y los rasgos de la osteodistrofia hereditaria de Albright (AHO): pacientes con

AHO y resistencia a PTH, TSH y otras hormonas son clasificados como PHP-Ia, siendo generalmente portadores de mutaciones en los exones de *GNAS*, por lo que la actividad de la proteína G se ve disminuida. Los pacientes con PHP-Ib presentan resistencia a la PTH sin AHO; genéticamente, la forma autosómica dominante de PHP-Ib se caracteriza por la pérdida de metilación en las regiones promotoras de *GNAS*.

El **objetivo** del presente trabajo fue la caracterización clínica y molecular de cinco pacientes con PHP Ia.

Material y métodos: Los trece exones codificantes del gen GNAS fueron amplificados mediante PCR y ambas hebras fueron secuenciadas mediante secuenciación directa. El estudio del estado de metilación se realizó mediante enzimas sensibles e insensibles a metilación y posterior amplificación mediante PCR con control interno.

Resultados: Los cinco pacientes fueron diagnosticados de PHP Ia en base a su elevada PTH que, en la mayoría de los casos, presentaban niveles de TSH ligeramente elevados y una pequeña disminución de Gsα, así como características clínicas consistentes con un fenotipo AHO. A pesar de estos rasgos clínicos, al contrario que la mayoría de pacientes con PHP Ia, estos pacientes no tenían mutaciones puntuales en la región codificante del gen de la subunidad α de la proteína G estimuladora (*GNAS*). En cambio, todos ellos presentaban defectos en la metilación dentro de *GNAS*, un rasgo que se ha descrito previamente para PHP Ib. Más aún, uno de los pacientes, que presentaba una perdida de metilación aislada en el exón A/B de *GNAS*, tenía también la deleción de 3 kb en el gen STX16 que se identifica frecuentemente con pacientes con PHP Ib.

Conclusiones: Los pacientes con resistencia hormonal y rasgos tipo AHO en los que se excluyan mutaciones en Gsα deberían ser estudiados para alteraciones epigenéticas en *GNAS*.

Trabajo parcialmente financiado por laboratorios Pfizer.

20
CORRELACIÓN FENOTIPO/GENOTIPO EN EL SÍNDROME DE NOONAN (SN). ESTUDIO OBSERVACIONAL EN ANDALUCÍA

Luis López-Canti[1], Ramón Cañete[2], C. Jorge del Valle[3], Rafael Espino[1], José Luis Barrionuevo[4], Francisco Macias[5], Enrique Caro[6], José Luis Lechuga[7], Maria José Martínez-Aedo[8], Juan Pedro López-Siguero[8], Rosa Espigares[4] y Rosa Espadero[9].

[1]Hospital Virgen de Valme, Sevilla; [2]Hospital Reina Sofía, Córdoba; [3]Hospital Virgen del Rocío, Sevilla, [4]Hospital Virgen de las Nieves, Granada, [5]Hospital General de Jerez, Jerez, [6]Complejo Hospitalario Ciudad de Jaén, Jaén, [7]Hospital Puerta del Mar, Cádiz, [8]Hospital Materno Infantil Carlos Haya, Málaga, [9]Pfizer, Madrid.

Objetivo: Correlación entre fenotipo y genotipo mediante el análisis molecular del gen PTPN11 en todos los pacientes con diagnóstico clínico de SN.

Material y método: Se estudian 50 niños diagnosticados de SN según criterios de Van der Burgt (30 niños, 20 niñas) con una edad cronológica media de 10,0 ± 5,2 años (0,5-21,4). Se obtuvo el consentimiento informado para participar en el estudio de todos los padres y de los pacientes mayores de 12 años. El DNA fue obtenido de sangre por un método simple de precipitación [Miller et al. 1988]. Los exones 1, 2, 3, 4, 7, 8, 12, 13 y 14 del gen PTPN11 fueron amplificados por la técnica de PCR usando los procesos básicos descritos por Tartaglia et al. [2002].

Resultados: Tenían facies típica 39 pacientes (78%) y facies sugestiva 11 (22%). En el 51% de los pacientes se identifico una mutación:

Mutación DNA	328 G > A	923 A > G	854 T > C	179 G > C	1504 T > G	236 A > G	417 G > C	172 A >G	1472 C > A
Mutación (proteína)	E110K	N308S	F285S	G60A	S502A	Q79R	E139D	N58D	P491S

El 20% se localizó en el dominio N-SH2, el 13% en el C-SH2 y el 67% en el dominio PTP. La más frecuente fue el cambio de 923 A > G (Asn308Ser) en el exón 8. En el 73% de los casos fueron mutaciones aisladas y en el resto de los casos la mutación también se encontró en los progenitores.

Hallazgos	Mutación positiva	Mutación negativa
Facies Tipica	48%	52%
Facies sugestiva	100%	0%
Estenosis pulmonar y/o ECG típico de HCI	69%	31%
Talla < P3	59%	41%
Pectum excavatum/carinatium	61%	39%
Historia familiar: 1er grado definitivo	67%	33%
Retraso mental, Criptorquidia y Displasia linfática (todos)	50%	50%
Otros defectos cardiacos	56%	44%
Talla < P10	69%	31%
Tórax ancho	55%	45%
Historia familiar: 1er grado sugestivo	17%	83%
Retraso mental, Criptorquidia o Displasia linfática (uno de ellos)	45%	55%

Conclusiones: Se han detectado mutaciones en el gen PTPN11 en el 51% de los casos estudiados, porcentaje superponible a lo publicado en la literatura. Nuestros resultados avalan la utilidad de los criterios de Van der Burgt para el diagnóstico de SN. La mutación N308S fue la más frecuentemente detectada. Asimismo, comunicamos la mutación E110K, que no ha sido descrita en la literatura.

21
DELECIONES ATÍPICAS EN UNA SERIE DE 64 PACIENTES CON SÍNDROME DE SOTOS

P. Lapunzina Badia, L. Magano, P. Arias, I. Incera, A. Delicado, M.L. de Torres, M.A. Mori, I. Vallcorba, L. Fernández, M. Palomares, I. Lopez Pajares, R. Gracia

Hospital Universitario La Paz. Madrid.

El Síndrome de Sotos (SS) o gigantismo cerebral se caracteriza por crecimiento acelerado, macrodolicocefalia, un *gestalt* facial característico, línea de implantación del cabello alta, pelo ralo, abombamiento frontal, manos y pies grandes, apetito "voraz", retraso de desarrollo y alteraciones del comportamiento. El gen NSD1 responsable de este síndrome (mapea en 5q15, y cuya proteína actúa como receptor nuclear co-represor y co-activador) ha sido identificado en 2003.

Los mecanismos moleculares responsables de la patología son las mutaciones puntuales del gen NSD1 y las microdeleciones (de 1,8-2,2 Megabases) del gen que comprometen además algunos genes vecinos.

Presentamos una serie de 67 pacientes con diagnóstico presuntivo de Síndrome de Sotos en el que se ha realizado estudio molecular completo de la deleción mediante estudios de 6 microsatélites de la región y estudios específicos de MLPA. Entre los 64 pacientes, 5 han presentado microdeleción. Tres de ellos presentan deleciones típicas, sin embargo 2 pacientes presentan deleciones atípicas. Uno de ellos presenta una deleción en la región 5' del gen que compromete hasta el exón 5, y el otro paciente una deleción del NSD1 con duplicación de la región 5' de NSD1. Ambas deleciones atípicas pudieron ser identificadas mediante estudios de MLPA en DNA de los pacientes.

Las deleciones atípicas son infrecuentes en el Síndrome de Sotos, pero deben tenerse en cuenta en aquellos pacientes en los que estudios de microsatélites, Southern blot y el estudio mutacional completo del gen son negativos.

22
CRANEOFARINGIOMAS EN LA EDAD PEDIÁTRICA. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y SECUELAS ENDOCRINOLÓGICAS A MEDIO Y LARGO PLAZO

J.J. Alcón Saez, C. Carles, M.F. Moreno, V. Albiach e I. Tarazona

Hospital General de Valencia. Hospital Infantil La Fe Valencia. Valencia.

Introducción: El craneofaringioma es, un relativamente poco común, tumor del Sistema nervioso central, observado más frecuentemente en niños que en adultos. Aunque histológicamente benignos, estos tumores recurren con frecuencia tras el tratamiento. Además dado que su crecimiento asienta cerca de estructuras intracraneales de vital importancia (vías ópticas, hipotálamo…) presentan una importante morbimortalidad debida tanto al crecimiento del tumor "per se", con la compresión de dichas estructuras, como a las complicaciones secundarias a su tratamiento.

Objetivo: Estudio descriptivo de los pacientes diagnosticados de craneofaringioma en edad pediátrica, en el periodo correspondiente entre 1975 y 2005 en el Hospital Infantil La Fe de Valencia. Se recoge la sintomatología inicial, actitud terapéutica y el seguimiento de secuelas endocrinológicas y no endocrinológicas a largo plazo, así como el desarrollo ponderal y sexual de los pacientes. Dada la no existencia de estudios similares en nuestro país se comparan los resultados con trabajos similares publicados en revistas internacionales.

Material y métodos: Se revisan las historias clínicas de 28 pacientes (17 mujeres y 11 varones) diagnosticados de craneofaringioma, entre los años 1975 y 2005,en el hospital Infantil La Fe de Valencia, centro de referencia de Neurocirugía Infantil de la Comunidad Valenciana. Los pacientes presentan un rango de edad que oscila entre los 1,5 y los 15,2 años de edad y una edad media al diagnóstico de 6,9 años; 9 pacientes tenían una edad al diagnóstico inferior a 5 años, 12 entre 5 y 10 años y 7 eran mayores de 10 años.

Resultados: Se realizó el seguimiento de los 28 pacientes, hasta la realización del estudio o hasta su paso a las unidades de adultos. El tiempo medio de seguimiento fue de 6,9 años (0-16 años). Los síntomas iniciales más frecuentes al diagnóstico fueron cefalea (50%), vómitos (35,7%), déficits de agudeza visual (46%), alteración de los pares craneales (18%) y poliuria/polidipsia (18%).Se realizó estudio hormonal preoperatorio en 15 pacientes. 12 presentaron algún tipo de déficit de los cuales sólo en 4 casos se trató de un déficit aislado. La hormona más frecuentemente deficitaria fue la GH (100% de los estudiados) siendo las otras hormonas deficitarias en un porcentaje variable entre 20 y 100%.Se realizó resección quirúrgica en todos los casos. La decisión de realizar resección parcial fue tomada intraoperatoriamente según las características anatómicas. El tratamiento quirúrgico realizado se resume en la siguiente tabla.

	Número	Recidiva sólida	Derivación ventricular	Recambio valvulares/ nuevas derivaciones
Resección completa	5/28	1/4	2/4	2/2
Resección parcial	23/28	12/21	17/21	10/17
Total pacientes	28/28	13/25	19/25	12/19

El 84% de los pacientes controlados presentaron secuelas endocrinológicas. Sólo en 2 casos fue un déficit simple (ADH y ACTH respectivamente) siendo en la mayoría de los casos panhipopituitarismos. El control adecuado y las sustitución de las hormonas deficitarias permitieron un control adecuado de estos pacientes. La comparación de estos déficits con los diferentes trabajos publicados con anterioridad muestran cifras similares en todos los estudios.

Conclusión: La morbilidad endocrinológica asociada a los craneofaringiomas y sus diferentes actitudes terapéuticas persiste elevada. Sin embargo en la mayor parte de los pacientes puede ser manejada y controlada con un adecuado tratamiento hormonal sustitutivo. Las alteraciones postoperatorias endocrinas deben ser anticipadas y aceptadas como una secuela habitual de los pacientes con craneofaringioma, pero en la gran mayoría de los casos puede ser manejada con el adecuado tratamiento de reposición y una educación continuada a los padres y a los pacientes.Pensamos que un seguimiento rutinario, al menos anual, del crecimiento y del desarrollo del niño sano, junto con un elevado índice de sospecha, con el conocimiento de los síntomas, por parte de los pediatras podría conducir a un diagnóstico más precoz y una evolución más favorable a largo plazo.

DIABETES, GÓNADAS, SUPRARRENALES Y TIROIDES

23
DIABETES NEONATAL COMO MANIFESTACIÓN DE DIABETES MONOGÉNICA: NUEVO ENFOQUE CONCEPTUAL

I. Rica Etxebarría, C. Luzuriaga Tomás, G. Pérez de Nanclares Leal, I. Estalella Bellart, J. Ramón Bilbao Catalá, A. Vela Desojo, P. Martul Tobio, L. Castaño González y resto de Grupo GEDINE.

Endocrinología Pediátrica, Unidad Investigación, Hospital de Cruces, Bizkaia. Endocrinología Pediátrica, Hospital de Valdecilla, Santander. Grupo Gedine: Grupo Español de Diabetes Neonatal. Bizkaia.

La diabetes neonatal (DN) es una enfermedad muy poco prevalente, cuya evolución puede ser transitoria ó perma-

nente. En los últimos años se ha relacionado con mutaciones en la banda 6q24, ó en los genes *IPF1, GCK, FOXP3,* destacando el *KNCJ11*. Este hecho cambia el concepto de la DN que actualmente se puede considerar como una de las posibles manifestaciones clínicas de una diabetes monogénica.

Objetivo: Los objetivos de este trabajo fueron caracterizar clínica y genéticamente a 16 familias con DN incluyendo: búsqueda de correlación fenotipo neonatal/genotipo, valoración del metabolismo hidrocarbonado actual en pacientes con DN transitoria y estudio hidrocarbonado en familiares de 1er grado que portan mutaciones.

Pacientes y métodos: Se analizaron en total 16 familias independientes con al menos un miembro diagnosticado de DN (19 pacientes). La isodisomia y duplicación de la banda 6q24 paterna se estudió mediante microsatélites y la pérdida de metilación mediante enzimas de restricción y posterior amplificación por PCR. La detección de mutaciones en los genes *IPF1, GCK, FOXP3* y *KCNJ11* se hizo por secuenciación automática directa. Los datos clínicos se recogieron en un cuestionario incluyendo: antecedentes familiares de diabetes, antropometría neonatal, características clínico/analíticas al debut, tratamiento insulínico, resultados inmunológicos y situación hidrocarbonada actual (SHA).

Resultados:

Resultados genéticos: Tres familias (4 pacientes) presentaban alteración de la banda 6q24, todos ellos tuvieron una DN transitoria. Ocho familias (10 pacientes) portaban mutación en el gen *KNCJ11:* el 50% de ellos presentó una DN transitoria. El resto de las familias y genes analizados fueron normales.

Correlación fenotipo neonatal/genotipo: comparando los subgrupos en función de la mutación, el peso neonatal (1916 ± 180 vs. 2689 ± 119 gr) y el índice ponderal fueron menores en los pacientes con alteración en 6q24, subgrupo que se diagnosticó más precozmente (3,2 ± 1,4 vs. 39 ± 9,8 días). En los pacientes con mutación en *KCNJ11* los datos iniciales no variaron en función de la evolución transitoria o permanente de la DN.

SHA en pacientes con DN transitoria: el 33% de los pacientes con alteración 6q24 y el 50% de los *KNCJ11* tienen una diabetes diagnosticada tras OGTT.

SHA en familiares de 1er grado adultos con mutación: 3 familiares con alteración 6q24 tienen una función normal; 3 familiares con mutación en *KCNJ11* presentan: 2 diabetes diagnosticada en edad adulta y una madre con función hidrocarbonada normal.

Conclusiones: *1*. Los pacientes con DN que tienen alteración en 6q24 debutan precozmente y son muy distróficos. *2*. La evolución transitoria o permanente de la diabetes en pacientes con mutación en *KCNJ11* es imprevisible en base a datos neonatales. *3*. La DN, globalmente, es una enfermedad crónica cuya repercusión clínica varía a lo largo de la vida y por lo tanto, estos pacientes, han de seguir controles endocrinológicos periódicos.

**Proyecto parcialmente financiado por laboratorio Lilly.*

24

LOS NIVELES DE GFAP (GLIAL FIBRILLARY ACIDIC PROTEIN) Y EL NÚMERO DE ASTROCITOS ESTÁN DISMINIUÍDOS, MIENTRAS QUE LAS PROTEÍNAS SINÁPTICAS ESTÁN AUMENTADAS EN EL NÚCLEO ARCUATO DEL HIPOTÁLAMO DE RATAS DIABÉTICAS MAL CONTROLADAS

A. Lechuga Sancho, A.I. Arroba, L.M. Frago, C. García-Cáceres, A. Delgado Rubín del Célix, J. Argente y J.A. Chowen

Hospital Infantil Universitario Niño Jesús, Universidad Autónoma. Madrid.

Introducción: Los astrocitos son fundamentales para el normal funcionamiento del hipotálamo. Entre otras funciones, proveen a las neuronas el apoyo trófico y metabólico que precisan, modulan la actividad sináptica, eliminan los neurotransmisores y otras sustancias de la matriz extracelular, y también liberan neurotransmisores y neuropéptidos además de controlar la barrera hematoencefálica.

Hipótesis: Los astrocitos pueden estar involucrados en los cambios neuroendocrinos que acontecen en la diabetes mellitus (DM) mal controlada.

Diseño experimental y metodología: Se inyectó estreptozotocina (70 mg/kg) ip a ratas Wistar macho adultas para inducir DM (glucemia > 300 mg/dl). Se sacrificaron consecutivamente junto a las controles tras 1, 4, 6 y 8 semanas de evolución de la DM (n = 4 ó 6/grupo).

Resultados: Los niveles de GFAP en el hipotálamo, medido por *western blot*, fueron disminuyendo a lo largo del estudio (tabla 1). Este descenso coincidía con un aumento en la muerte celular (ELISA para histonas), y un descenso en la proliferación celular en el hipotálamo (medido mediante *western blot* para PCNA (antígeno nuclear de células en proliferación) (tabla 1). Se confirmó un descenso en el número de astrocitos en el núcleo arcuato contando el número de células por área inmunopositivas para GFAP (720 ± 98 en controles frente 483 ± 44/mm^3 en DM, p < 0,001). También se cuantificó un descenso del 60% en superficie inmunoreactiva de GFAP, y del 50% en el número y longitud de las proyecciones inmunopositivas para GFAP a las 8 semanas. Para ver si estos cambios en los astrocitos pueden estar afectando la transimisión sináptica, se determinaron 3 proteínas sinápticas mediante *western blot*. Todas ellas estaban aumentadas en el hipotálamo de las diabéticas tras 8 semanas de evolución (sinapsin I: 100 ± 4,6 en controles frente a 189,9 ± 29,6 en DM; sinaptotagmina: 100 ± 12,2 en C y 168,9 ± 11,9 en DM, y PSD-95: 100 ± 10,9 en C frente a 155,6 ± 11,5 en DM).

TABLA 1

	Control	DM 1 S	DM 4 S	DM 6 S	DM 8 S	
GFAP	100 ± 4,0	82,4 ± 12,4	82,7 ± 11,6	65,7±8,9*	60,1 ± 8,8*	P < 0,01
Muerte celular	100 ± 11,4	104,3 ± 17,6	138,4 ± 28,8	142,7 ± 16,4	154,1 ± 18,2*	P < 0,01
PCNA	100 ± 6,3	93,5 ± 11,3	88,0 ± 11,1	85,9 ± 8,2	71,3 ± 8,7*	P < 0,03

Conclusión: La diabetes mellitus mal controlada induce cambios en los astrocitos hipotalámicos, y puesto que estos tienen un papel primordial en la regulación del metabolismo, la función y la supervivencia neuronal, los cambios en los astrocitos pueden tener importantes implicaciones en la fisiopatología de esta enfermedad.

25
TRATAMIENTO CON ANÁLOGOS DE ACCIÓN LENTA EN NIÑOS Y ADOLESCENTES CON DIABETES MELLITUS TIPO 1

Á. Jordán Jiménez, I. González Casado, R. Bermejo Arrieta, L. Louhibi Rubio, J. Guerrero Fernández, E. Villasevil Llanos y R. Gracia Bouthelier

Hospital Infantil La Paz. Madrid.

Introducción: Recientemente se han aprobado el uso de análogos de insulina de acción prolongada en niños y adolescentes con diabetes mellitus (DM) tipo 1. La experiencia actual es limitada. La insulina NPH, empleada en pediatría como única alternativa con anterioridad, tiene una farmacocinética de perfil poco reproducible y muy dependiente de la dosis y el lugar de administración. Estas características la hacen impredecible, incrementándose el riesgo de hipoglucemias y limitando las posibilidades de un adecuado control metabólico. Los dos análogos de acción prolongada existentes en la actualidad pretenden minimizar estos efectos.

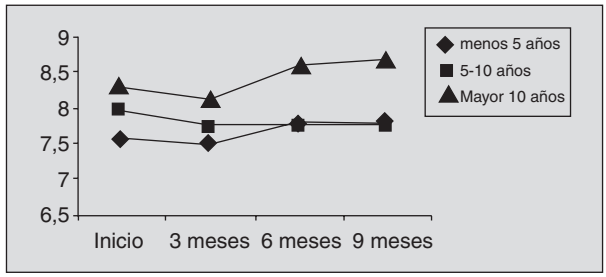
Objetivos: Evaluar los efectos de la insulina NPH frente a los análogos en el mismo grupo de pacientes.

Comparar los resultados metabólicos de pacientes tratados con insulina Glargina frente a insulina Detemir.

Objetivar la eficacia y seguridad de los análogos de acción prolongada.

Material y métodos: Se incluyen en el estudio 50 pacientes con DM tipo 1, 29 mujeres y 21 hombres. Con edades comprendidas entre 1,9 y 18 años. La edad media al debut fue de 6,34 años (DE = 3,3).Edad media al inicio de tratamiento con Glargina de 13 años (rango de 6 a 18 años) y 6,83 (rango de 1,9 a 12) para el Detemir. El tiempo de evolución medio de la enfermedad antes del cambio del tratamiento es de 5,5 ± 3,4 años. Se valoran como mínimo los seis primeros meses de tratamiento hasta una evolución máxima de 18 meses. Se comparan los siguientes datos: dosis total de insulina al día, HBA1C, IMC, número de pinchazos, frecuencia de episodios de hipoglucemia grave. Se analizan también los datos por subgrupos de edad (menores de 6 años, entre 6 y 12, y mayores de 12) y momento de inyección del análogo . El análisis estadístico empleado son test paramétricos y no paramétricos para análisis de medias repetidas.

Resultados: Tras un periodo medio de seguimiento de 18 meses, la pauta con glargina disminuyó el nivel de HbA1C de 7,9% a 7,6% no observándose diferencias entre los distintos subgrupos de edades. Se observa un mejor control metabólico en los diabéticos de menos tiempo de evolución (figura). En el grupo de pacientes con Detemir la HbA1C aumentó de 7,1% a 7,8%. Las Unidades/kg/dosis con insulina glargina disminuyeron de 1,131 a 0,899 ($p < 0,016$). La variación para Detemir ha sido de 0,823 a 0,9 UI/kg/dosis. El número de pinchazos aumenta de manera significativa con el uso de análogos de acción retardada ($p < 0,01$). La hora del día de administración del análogo de acción retardada no modifica los resultados. La proporción de insulina rápida era del 25% con NPH y pasó a un 32% con el nuevo tratamiento. No se observan diferencias en la composición corporal para ningunas de los grupos estudiados. El 4% de los pacientes habías presentado alguna hipoglucemia grave en los tres meses previos al cambio del tratamiento de NPH a análogo de acción retardada y sólo un 2% ha presentado algún episodio con posterioridad.



Conclusiones: *1.* Las necesidades de insulina descienden de manera significativa con Glardina frente a NPH, y se observa un mejor control. *2.* Con insulina Detemir no se evidencia menor requerimiento de insulina, ni disminución de los valores de HbA1c. *3.* El mejor control metabólico se observa enpacientes con menor tiempo de evolución en su enfermedad. *4.* El IMC no se ve modificado. *5.* Se ha encontrado una disminución del porcentaje de hipoglucemias severas.

26
INFUSIÓN DE INSULINA FRENTE A PAUTA MULTIDOSIS CON GLARGINA EN DOS AÑOS DE TRATAMIENTO

E. García García, M.D. Gámez-Gómez, P. Aguilera-Sánchez, R. Sánchez-Pérez, P. Cortés-Mora y E. López-Ruzafa

Complejo Hospitalario. Almería.

Objetivo: Comprobar la eficacia y seguridad a largo plazo del tratamiento con bomba infusora de insulina en comparación con la pauta multidosis con análogo glargina en niños y adolescentes con diabetes tipo 1 en tratamiento intensivo.

Pacientes y métodos: Se incluyen en el estudio 32 pacientes con diabetes tipo 1 diagnosticados antes de los 14 años, divididos en dos grupos, uno tratado con análogo glargina como insulina basal y otro con bomba de insulina. Los dos grupos no eran diferentes en las variables estudiadas (tabla 1) y anteriormente estaban con multiples dosis de insulina con NPH. Las variables cuantitativas se expresan como media ± desviación típica. Pruebas estadísticas de Fisher y Mann-Whitney. El índice de masa coporal se expresa en Escala de Desviación Estándar (EDE).

TABLA 1. **Variables al inicio del estudio**

	Glargina (n = 24)	Bomba (n = 8)	p
Sexo (mujer/varón)	14/10	5/3	0,8
Edad (años)	12,8 ± 2,4	11,6 ± 2,2	0,5
Prepúberes/púberes/postpúberes	6/13/5	2/4/2	0,8
Índice de masa corporal (EDE)	0,44 ± 1,03	0,42 ± 0,87	0,6
Evolución diabetes (años)	5,7 ± 3,0	5,7 ± 4,0	0,9
Dosis insulina (U/kg/día)	1,06 ± 0,21	1,01 ± 0,14	0,4
Hemoglobina A1c (%)	7,82 ± 0,70	7,62 ± 0,62	0,4
Nº hipoglucemias graves/ paciente/año	0,04 ± 0,20	0,00 ± 0,00	0,1
Nº cetoacidosis/paciente/año	0,00 ± 0,00	0,10 ± 0,22	0,5

Resultados: Tras 24 meses de tratamiento, los resultados se muestran en la tabla 2.

TABLA 2.

	Glargina	Bomba	p
Hemoglobina A1c (%)	7,54 ± 0,74	7,70 ± 0,64	0,8
Dosis insulina (U/kg/día)	1,05 ± 0,18	0,95 ± 0,10	0,4
% de insulina basal	45,6 ± 5,2	47,3 ± 5,3	0,5
Índice de masa corporal (EDE)	0,40 ± 1,01	0,33 ± 0,74	0,9
Nº hipoglucemias graves/ paciente/año	0,04 ± 0,14	0,00 ± 0,00	0,8
Nº cetoacidosis/paciente/año	0,04 ± 0,14	0,20 ± 0,27	0,2

Conclusión: La pauta con análogo glargina y la bomba infusora de insulina consiguen un control metabólico similar en niños y adolescentes con diabetes tipo 1 con el mismo riesgo de complicaciones agudas.

27
ACTITUD DIAGNÓSTICA DEL PSEUDOHERMAFRODITISMO MASCULINO

E. Palomo Atance, I. González Casado, E. García-Fernández, A. Jordán Jiménez, M. Nistal, R. Gracia Bouthelier
Hospital Infantil La Paz. Madrid.

Introducción: El pseudohermafroditismo masculino es la situación en la que un individuo con material genético del cromosoma Y presenta virilización genital incompleta. Dada la ambigüedad sexual, se debe asignar un sexo lo antes posible para evitar trastornos posteriores.
Material y métodos: Se recogen 20 pacientes con situación intersexual entre los años 1977 y 2003. 15 eran menores de 1 año (11 neonatos), consultando por genitales ambiguos. Los otros 5 pacientes (de entre 4 y 16 años), consultaron por el hallazgo de una gónada al operar una hernia inguinal (3 casos), la existencia de amenorrea primaria (1 caso) y la presencia de genitales ambiguos en el caso restante.
Se realizaron en todos los pacientes determinaciones hormonales (FSH, LH, estradiol, testosterona basal y tras estímulo con β hCG, SDHEA, androstendiona y hormona antimulleriana), cariotipo y ecografía abdómino-pélvica. Según los casos se realizó genitografía, laparoscopia, biopsia gonadal (en 14 casos), estudio genético del receptos de andrógenos (en 15 casos) y de la 5 α reductasa (en 9 casos).
Resultados: (ver tabla pie de página)
Conclusiones: *1.* El pseudohermafroditismo masculino es una entidad con una presentación clínica variable que puede constituir una urgencia endocrinológica. *2.* Su causa más frecuente son los trastornos de la diferenciación testicular. *3.* El estudio histológico de las gónadas junto con los estudios de genética molecular actuales proporcionan un diagnóstico en la mayor parte de los pacientes. *4.* Aún así, para el resto de los casos es necesario introducir nuevas técnicas de genética molecular capaces de detectar alteraciones en el conjunto de los genes implicados en la diferenciación sexual.

28
ESTUDIO PRELIMINAR DEL PROGRAMA DE DESPISTAJE NEONATAL DEL DÉFICIT CLÁSICO DE 21-HIDROXILASA EN NUESTRO MEDIO

Y. González Irazabal, J.I. Labarta Aizpún, M. Carranza Ferrer, M. José Alcaine Villaroya, P. Bocos Terraz, M.C. García Pérez, E. Mayayo Dehesa y Á. Ferrández Longás
Hospital Universitario Miguel Servet. Zaragoza.

Introducción: El déficit de 21-hidroxilasa (21-OH) es la forma más frecuente de hiperplasia suprarrenal congénita. La forma

Paciente	Sexo asignado	Genitales externos	Genitales internos	Biopsia	Cariotipo	Genética	Diagnóstico
1,2,3	Femenino 1 Masculino 2,3	Micropene Hipospadias	Teste y Cintilla 1 Testes 2,3	Disgenesia gonadal	45XO/46XY	–	Disgenesia gonadal mixta
4,5,6,7	Masculino	Micropene Hipospadias Atresia anal	Testes	-	46XY	Normal	Disgenesia gonadal malformativa
8,9,10,11	Femenino	Femeninos 8,9 Labios engrosados Clítoris ↑↑ 10,11	Testes	Diámetro tubular y células germinales #!?	46XY	Mutación receptor andrógenos	Insensibilidad completa a andrógenos
12	Femenino	Labios engrosados Clítoris ↑↑	Testes	Normal	46XY	Mutación 5#a reductasa	Déficit de 5#a reductasa
13	Femenino	Femeninos	Cintillas fibrosas	Disgenesia gonadal	46XY	Normal	Disgenesia gonadal pura
14	Masculino	Micropene Hipospadias	Testes	Hipoplasia células Leydig	46XY	Normal	Hipoplasia células Leydig
15	Masculino	Micropene Hipospadias Masa abdomen	Testes	Disgenesia gonadal Tumor Wilms	46XY	Nomal	Síndrome de Denys-Drash
16	Masculino	Micropene LabioS escrotalizados	Testes	–	46XY	Deleción gen DMRT1-2	Deleción gen DMRT1-2
17	Femenino	Femeninos	Testes	Células germinales ↓	46XY	Normal	Idiopático
18	Femenino	Clítoris ↑↑	Restos de anejos	Células germinales ↓	46XY	Normal	Idiopático
19	Femenino	Labios escrotalizados	Testes	Normal	46XY	Normal	Idiopático
20	Femenino	Micropene Escroto ↓↓	Testes	Normal	46XY	Normal	Idiopático

clásica presenta una incidencia entre 1:10.000 y 1:15.000 recién nacidos, en función de si el diagnóstico se hace por despistaje neonatal o por la sintmatología clínica, respectivamente. La Sociedad Europea de Endocrinología Pediátrica recomienda la realización del despistaje neonatal del déficit clásico de 21-hidroxilasa, si bien su indicación permanece en discusión.

Objetivos: *1.* Estudiar la prevalencia del déficit de 21-OH en nuestro medio. *2.* Definir los valores de referencia para la 17-OH-progesterona (17OHP) en sangre de talón en función de la edad gestacional y del peso del recién nacido.

Material y métodos: Desde el mes de marzo de 2003 hasta febrero de 2006 se ha recogido sangre de talón en papel de filtro de 26.711 recién nacidos. En todos ellos se han determinado los niveles de 17OHP mediante técnica de fluoroinmunoensayo competitivo en fase sólida (AUTODELFIA neonatal 17OHP, Perkin Elmer, Wallac Oy, Turku Finland). En RN a término y con peso normal se considera un resultado positivo cuando es superior a 30nmol/L y en RN pretérmino y/o bajo peso cuando es superior a 50nmol/L. Los niveles de 17OHP se han estratificado según peso y edad gestacional. El tratamiento estadístico fue realizado con el software SPSS versión 11.0.

Resultados: *1. Prevalencia.* Entre un total de 26.711 RN analizados se han diagnosticado 2 casos de déficit clásico de 21-OH, lo que supone una prevalencia de 1:13355 RN y un caso de déficit clásico de 3-β-hidroxiesteroide deshidrogenasa lo que supone una prevalencia de 1:26.711 RN. Los 3 casos juntos suponen una prevalencia de HSC forma clásica de 1:8.904.

2. Valores de referencia según peso al nacimiento (n = 18.954 RN) (tabla 1).

Se realiza comparación de medias global mediante Análisis de la varianza ponderada resultando diferencias estadísticamente significativas entre las medias (p < 0,01).

3. Valores de referencia según edad gestacional (n = 7.299 RN) (tabla 2).

Tabla 3.

a. Total

Año	Nº repetidos	Nº análisis totales	% Repetidos
2005	594	9096	6,5
2006	93	988	9,4
TOTAL	687	10084	6,8

b. En función del peso

	Nº análisis repetidos	Nº análisis totales	% repetidos
< 1000	29	35	82,9
1000-2000	99	200	49,5
2000-2500	43	577	7,5
2500-3000	223	2219	10,1
3000-3500	234	4070	5,7
3500-4000	106	2011	5,3
> 4000	11	412	2,7

c. En función de la edad gestacional

	Nº análisis repetidos	Nº análisis totales	% repetidos
< 34	57	130	43,8
34-36	32	193	16,6
36-38	133	1423	9,3
38-39,5	126	2243	5,6
39,5-41	101	2267	4,5
> 41	45	1010	4,5

Se realiza comparación de medias global mediante Análisis de la varianza ponderada resultando diferencias estadísticamente significativas entre las medias (p < 0,01).

Tabla 1.

	Tamaño	Rango	Mediana	Media	Desviación Estándar	1cuartil	3cuartil
< 1000	70	5,1-387	34,8	57,3	68,5	13,7	71,2
1000-2000	369	0,8-228	28,7	42,9	41,0	16,8	52,5
2000-2500	983	1,1-235	15,6	20,7	17,9	10,7	24,7
2500-3000	3943	0,01-141	12,9	15,3	9,4	9,2	18,8
3000-3500	7087	0,01-99,2	12,3	14.0	7,1	9,1	17,3
3500-4000	3481	0,3-79,5	12	13,7	7,1	8,8	16,8
> 4000	712	1,3-42,1	11,3	12,7	6,0	8,4	15,4
2500-4000*	14511	0,01-141	12,4	14,3	7,9	9,1	17,5

* Grupo total de RN con peso normal.

Tabla 2.

	Tamaño	Rango	Mediana	Media	Desviación Estándar	1cuartil	3cuartil
< 34	130	5,4-235	37,7	61,8	58,4	20,3	79,4
34-36	193	4,9-158	23,1	28,9	22,9	16,8	34,3
36-38	1423	3,2-90,2	17,3	19,3	10,0	12,1	23,9
38-39,5	2243	0,3-174	15,1	16,6	9,0	10,7	20,6
39,5-41	2267	0,9-77,7	13,8	15,7	7,5	9,9	19,2
> 41	1010	1,5-70,7	13,2	14,9	7,8	9,3	18,6
38-42*	5459	0,3-174	14,2	15,8	8,3	10,1	19,7

* Grupo total de RN término

4. Número de casos falsos positivos (necesidad de repetir la determinación) (tabla 3).

Conclusiones: *1.* El programa de despistaje neonatal del déficit clásico de 21OH se ha mostrado beneficioso en nuestro medio obteniéndose una prevalencia muy similar a la publicada en la literatura. *2.* Los RN prematuros y/o de bajo peso presentan unos valores de 17OHP claramente diferentes del resto de RN por lo que es necesario ajustar el nivel de corte según edad gestacional y peso al nacimiento para evitar el elevado número de falsos positivos.

29
EL TRATAMIENTO CON METFORMINA PREVIENE EL INICIO TEMPRANO DE LA PUBERTAD Y RETRASA LA APARICIÓN DE LA MENARQUIA EN NIÑAS CON ANTECEDENTES DE PUBARQUIA PRECOZ Y BAJO PESO AL NACER

L. Ibañez Toda, M. Victoria Marcos, P, Casano, A. Jaramillo, F. de Zegher, K. Ong y C. Valls

Hospital Sant Joan de Deu. Esplugues. Barcelona.

Las niñas con historia de pubarquia precoz (PP, aparición del vello pubiano antes de los 8 años) tienen un riesgo elevado de presentar una pubertad adelantada rápidamente evolutiva, especialmente si tuvieron un bajo peso al nacer (BPN) y una recuperación postnatal ponderal exagerada.

El **objetivo** de este trabajo ha sido determinar si la insulino resistencia que caracteriza a las pacientes con BPN + PP es un factor clave en el inicio temprano y progresión rápida de la pubertad; para ello se han evaluado los efectos de la terapéutica con metformina, un insulino sensibilizador, sobre el desarrollo puberal, y sobre los parámetros endocrino-metabólicos y de composición corporal en un grupo de pacientes prepuberales con PP debida a adrenarquia precoz.

Pacientes y métodos: La población de estudio estaba compuesta por 38 pacientes con BPN+PP (PN: 2,4 ± 0,1 kg; edad: 7,9 ± 0,1 años; índice de masa corporal: 18,4 ± 0,3 kg); las pacientes fueron randomizadas para recibir tratamiento con metformina (n = 19; 425 mg/día) o permanecer sin tratamiento durante un período de 2 años. Cada 6 meses, se controló el grado de desarrollo puberal, la composición corporal (por DXA), las concentraciones séricas de glucosa e insulina, el perfil lipídico, los niveles de andrógenos, de la proteina transportadora de las hormonas sexuales [sex hormone-binding globulin (SHBG)], y del factor de crecimiento semjante a la insulina [insulin-like growth factor-1 (IGF-1)]; y al inicio y a los 2 años de tratamiento, se determinaron las concentraciones séricas de leptina y de IGF-binding protein-1 (IGFBP-1).

Las pacientes tratadas con metformina mostraron una menor ganancia de masa grasa, unos niveles más bajos de leptina, y un retraso de 0,4 años en el inicio de la pubertad (estadío B2 de Tanner, 9,5 ± 0,1 vs 9,1 ± 0,1 años; p < 0,01). Estos hallazgos se acompañaron de un retraso en el incremento de los niveles de IGF-1 de aproximadamente un año (p < 0,01 vs las pacientes no tratadas). El incremento de masa magra y la ganacia de talla no fue diferente en los dos grupos. Los resultados preliminares del tercer año muestran un retraso en la menarquia en el grupo tratado (p < 0,02 vs grupo no tratado).

Conclusión: En conclusión, el tratamiento precoz con metformina durante 2 años en niñas con BPN+PP determina no sólo un menor incremento de masa grasa sino que también modula el inicio de la pubertad y retrasa la menarquia, manteniendo la ganancia de talla, lo que puede determinar una mejor estatura final. La eficacia del tratamiento con insulinosensibilizantes sobre el inicio de la pubertad en otras entidades asociadas a pubertad temprana, como por ejemplo, la obesidad, queda por determinar.

30
DEFICIENCIA O EXCESO DE YODO COMO CAUSA PROBABLE DE HIPOTIROIDISMO TRANSITORIO NO AUTOINMUNE EN POBLACIÓN INFANTIL

M. García Ascaso, M.A. Molina Rodríguez, S. Ares, G. de Morreale, J. Quero y R. Gracia Bouthelier

Hospital Infantil La Paz. Centro Investigaciones Biomédicas (CSIC). Madrid.

Introducción: La alteración de la función tiroidea puede producirse en diferentes momentos de la vida y se han descrito varias etiologías como posibles causas: la administración de medicamentos que alteran la función tiroidea, desinfectantes yodados, antitusígenos, etc., así como la deficiencia y el exceso de yodo. Un aporte de yodo que produzca una excreción mayor de 160 microgr/l, puede causar efectos adversos en algunos individuos cuya susceptibilidad sea mayor, como en el caso de los niños.

Objetivos: Evaluar la cantidad de yodo excretada por la orina en niños que presenten alteraciones de la función tiroidea. Evaluar si existe relación entre la cantidad de yodo excretada y los parámetros de función tiroidea.

Pacientes y métodos: Se incluyeron 40 pacientes en los que se objetivó una alteración de las concentraciones de hormona estimulante del tiroides (TSH), 8 neonatos (6 de ellos detectada en la prueba de cribado *neonatal*) y 32 niños entre los 2 meses y los 14 años cuya evaluación se relatará a continuación. Se recogieron los datos de filiación, embarazo, parto, peso y talla, la patología asociada, medicación recibida, tipo de alimentación. Se determinó la cantidad de yodo en la orina por el método de Benotti-Benotti.

Resultados: Los 32 pacientes infantiles (no neonatales) presentaron una elevación de la TSH (> 5 ng/dL) con niveles de T4 libre (tiroxina) normales (entre 0,8-1,5 ng/dl) en la primera visita. El motivo de consulta fue la elevación de la TSH en el 68%, siendo más infrecuente la talla baja, obesidad y astenia. Se realizó ecografía tiroidea a 22 niños, siendo normal en 13 (59%). En 27 pacientes (84%) de los pacientes se determinaron las concentraciones de anticuerpos antitiroglobulina y antiperoxidasa siendo negativos en 5. Se determinó la yoduria en el 100% de los pacientes con resultados variables. Se encontraron 18 (56%) de los niños que presentaban concentraciones urinarias superiores a 160 microgramos/l considerado como el valor límite alto,1 era deficiente (< 60 microgr/l) en un 4% y valores normales en el resto. Precisaron tratamiento con levotiroxina oral, 9 pacientes con TSH elevada y yoduria > 160 microgr/l y en 5 pacientes con TSH elevada y yoduria < 100 microgr/l.

Discusión: Resulta sorprendente comprobar que al estudiar pacientes con alteraciones tiroideas, generalmente subclínicas, no es la situación de autoinmunidad o de alteraciones estructurales tan clásicas, las encontradas. El exceso de yodo como causa de hipotiroidismo transitorio en relación con aportes excesivos

de dicho elemento (cateterismos, antisépticos, etc.) ha sido ya adecuadamente estudiado en distintas ocasiones, pero es interesante comprobar la alta incidencia en nuestra población (56%) de niños con excreción excesiva del yodo. Hasta la fecha no sabemos interpretar si es el yodo en exceso lo que ha producido alteraciones en estos niños de manera puntual o es una situación que afecta a la población general y que ésta en una población sensible "de ser intoxicada". La evaluación de pacientes "controles" nos ayudará en la interpretación de los resultados. Actualmente estamos tratando de investigar el origen del yodo, evaluando el agua del domicilio, la ingesta de sal yodada, la composición de algunas medicaciones, etc., pero se trata de una tarea difícil. La mayoría de los niños con concentraciones elevadas de TSH como los de nuestra cohorte no suelen precisar tratamiento pero deben ser seguidos en su evolución.

31
NEOPLASIA ENDOCRINA MÚLTIPLE 2A EN LA INFANCIA

M. García Peris, A. López Montes, F. Moreno Macián, S. Navas de Solís, C. Carles Genovés y J.L. Ponce Marco

Hospital Infantil La Fe. Valencia.

La neoplasia endocrina múltiple tipo 2 A se caracteriza por la asociación de carcinoma medular de tiroides (CMT), feocromocitoma e hiperparatiroidismo por hiperplasia ó adenoma de paratiroides. Se trata de un síndrome determinado genéticamente con patrón de herencia autosómica dominante, penetrancia casi completa y expresión clínica variable.

El CMT, la manifestación clínica más constante y de presentación más temprana, representa la fase tardía de un proceso patológico que se inicia con la hiperplasia de las células C parafoliculares tiroideas.

El conocimiento de las mutaciones del proto-oncogen RET responsable del síndrome ha hecho posible, a partir del estudio del paciente afectado, la identificación de los familiares portadores y en consecuencia el diagnóstico precoz, lo que ha cambiado radicalmente el pronóstico de la enfermedad.

Presentamos nuestra serie de 7 pacientes (4 niños, 3 niñas) controlados entre los años 2000 y 2005 con una edad media al diagnóstico de 6,6 años (6 meses – 11,7 años). A partir del caso índice (el padre en 2 familias y las abuelas en 4) en 5 de ellos se identificó la mutación Cys-Arg en el codon 634 del exon 11 y en 2 (hermanas, una de ellas con diabetes tipo 1) en Cys-Tyr en el codon 611 del exón 10. La exploración física al inicio fue normal en todos ellos. Los valores de calcitonina, PTH, Ca, P y catecolaminas - metanefrinas fueron normales. En la ultrasonografía cervical no se encontraron hallazgos patológicos.

El estudio genético de un caso de CMT esporádico diagnosticado en una niña de 12 años que consultó por nódulo tiroideo, fue normal sin que se detectase mutación en el dominio de la cisteina ni en el de la tirosinkinasa.

A todos se les practicó tiroidectomía profiláctica (cuando fue posible a los 5 años), en 4 casos con vaciamiento de la cadena ganglionar central. En 2 se realizó autotransplante de paratiroides. No hubo complicaciones postquirúrgicas, sólo un paciente presentó una leve hipocalcemia en el postoperatorio inmediato. El estudio anatomopatológico mostró hiperplasia de células C en 5 de los 7 pacientes intervenidos.

Controlados una media de 3, 5 años (1,7-5,1) con dosis substitutivas de L. Tiroxina (1.8-2. 5 mcg/kg/día) la evolución clínica ha sido normal, mantienen niveles de calcitonina < 0,7 ng/ml y los controles periódicos de metanefrinas-catecolaminas, Ca y PTH se mantienen normales.

En el estudio familiar, de los 57 miembros estudiados en 6 familias, se identificaron 43 (73%) portadores de la mutación, de los cuales al diagnóstico 7 presentaban CMT (el más joven de 18 años), 6 CMT con fecromocitoma y 3 CMT, feocromocitoma e hiperparatiroidismo

Los hallazgos anatomopatológicos en nuestros casos corroboran la indicación de la tiroidectomía profiláctica a edades cada vez más tempranas ya que practicada por cirujanos expertos el riesgo de complicaciones es mínimo.

La coordinación entre endocrinólogos de adultos, pediátricos y cirujanos es imprescindible para el adecuado diagnóstico y tratamiento de estos pacientes.

XXVIII Congreso de la Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica

1
ACTIVACIÓN NEURONAL EN NÚCLEOS HIPOTALÁMICOS IMPLICADOS EN EL CONTROL DE LA REGULACIÓN DE GH, EN ESTUDIO DE RESERVA HIPOFISARIA

E. García Martínez, J.P. Rojas Ramírez, M.D. Cañete Vázquez, G. Bernal Valls, R. Cañete Estrada y L. Jiménez-Reina

Hospital Universitario Reina Sofía de Córdoba. Endocrinología Pediátrica. Córdoba.

El control hipotalámico de la secreción de hormona de crecimiento es ejercido fundamentalmente por GHRH y SRIH. Las neuronas productoras de GHRH se sitúan principalmente en el núcleo arcuato y desde éste proyectan a la eminencia media donde la liberan. Las neuronas productoras de somatostatina, localizadas en el núcleo periventricular, también proyectan hacia la eminencia media.

En el contexto de estudio de reserva hipofisaria, se evalúa la respuesta de las neuronas hipotalámicas de los núcleos arcuato y periventricular, implicados en la regulación de la secreción de GH, a estímulos combinados de GHRH y secretagogos de GH tras somatostatina.

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 administraroLn, en el tiempo 0 minutos, suero salino, GHRH, GHRP-6, Ghrelina, GHRH + GHRP-6, GHRH + GHRELINA (1 µg/ kg peso en todos los casos). Los animales se sacrificaron por decapitación a los -90, 0, 30 y 90 minutos, para obtener los cerebros, que se fijaron en paraformaldehido al 6% en TBS, con sucrosa al 15%. Éstos se sumergieron en Tissue Tek® - OCT™, para su congelación en isopentano (Merck) enfriado en nitrógeno líquido y tras su posterior corte en criostato, fueron inmunoteñidos con anti proteína c-fos, determinándose la proporción de neuronas hipotalámicas de los núcleos hipotalámicos arcuato y periventricular.

Resultados: En el núcleo arcuato, la administración de distintos estímulos liberadores de GH induce un incremento de la expresión de proteína c-fos a los 90 minutos. La administración de somatostatina también supone un aumento de la expresión de proteína c-fos, y después de ésta, sólo la administración de los estímulos combinados de GHRH con secretagogos de GH es capaz de incrementar aún más la expresión de proteína c-fos. La respuesta de ghrelina se vería bloqueada por el antagonismo funcional con SRIH.

En el núcleo periventricular, se observa una disminución de la expresión de proteína c-fos con todos los tratamientos excepto con la administración combinada de GHRH y GHRP-6. La administración de somatostatina disminuye de forma discreta la expresión de proteína c-fos que se recupera espontáneamente salvo con GHRH, GHRELIN y GHRH más GHRP-6 que mantienen su inhibición.

Conclusiones: En el núcleo arcuato, productor de GHRH, los estímulos liberadores de GH inducen aumento de la expresión de proteína c-fos, mientras que somatostatina no sólo inhibe su expresión sino que es capaz de bloquear la respuesta a los distintos estímulos liberadores.

De forma contraria, en el núcleo periventricular, productor de SRIH, los distintos estímulos liberadores de GH, inhiben la expresión de proteína c-fos y la administración de SRIH exógena sólo bloquea este efecto tras la administración de GHRP-6 y GHRH + GHRELIN.

2
NEUROPROTECCIÓN EN EL NÚCLEO ARCUATO HIPOTALÁMICO POR GHRP-6 (GROWTH HORMONE RELEASING PEPTIDE-6) FRENTE AL DAÑO EXCITOTÓXICO INDUCIDO POR GLUTAMATO MONOSÓDICO (MSG)

A. Delgado Rubín de Félix, J.A. Chowen, J. Argente y L.M. Frago

Universidad Autónoma de Madrid. Hopital Infantil Universitario Niño Jesús. Departamento de Pediatría. Facultad de Medicina. Servicio de Crecimiento y Metabolismo. Madrid.

Introducción: La toxicidad del MSG en diversas regiones cerebrales carentes de barrera hematoencefálica está ampliamente descrita, siendo especialmente destacable la neurodegeneración del núcleo arcuato hipotalámico (ARC). En estudios recientes hemos demostrado que la administración crónica de GHRP-6 por vía sistémica a ratas macho adultas incrementa significativamente la expresión de IGF-I en el ARC, disminuyendo los niveles de muerte basal, lo que está a su vez relacionado con la activación de varias proteínas implicadas en vías de supervivencia y proliferación celular. En este estudio empleamos MSG para inducir un daño excitotóxico selectivo en la región del ARC y valorar los posibles efectos neuroprotectores del GHRP-6 frente a este tipo de lesiones.

Material y métodos: Se emplearon ratas Wistar macho (n = 6) a las que se administró por vía intravenosa suero salino, MSG (1 g/día), GHRP-6 (150 µg/día) o MSG + GHRP-6 durante 7 días. La determinación de la muerte por apoptosis se cuantificó por ELISA. Los niveles relativos de las proformas y formas activas de la Poli (ADP-ribosil) Polimerasa (PARP), se determinaron por *western blot*.

Resultados: El ELISA (fig. 1) de detección de muerte celular indica un incremento en la neurodegeneración por apoptosis en el ARC de las ratas a las que se había administrado MSG,

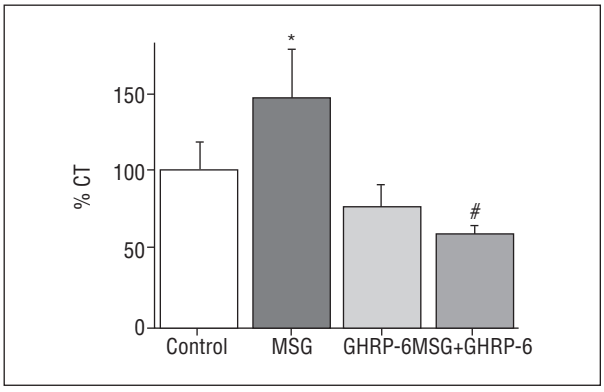


Figura 1. *Niveles relativos de apoptosis en los diferentes grupos de animales.*

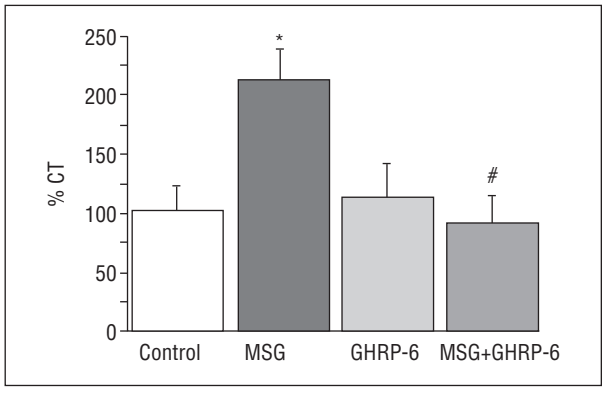


Figura 2. *Niveles relativos de la forma activa y la proforma de PARP en los cuatro grupos*

mientras que cuando habían sido tratadas simultáneamente con GHRP-6 no se ven diferencias con respecto a los animales control. Aquellas ratas tratadas con MSG muestran un incremento en los niveles de PARP (fig. 2). Estos efectos desaparecen en la administración conjunta con GHRP-6.

Conclusión: El GHRP-6 protege las neuronas del núcleo arcuato frente a la muerte celular programada inducida por un estímulo excitotóxico, impidiendo la activación de la vía intrínseca de apoptosis y los efectores nucleares, como PARP.

3
CARACTERÍSTICAS BASALES DEL GRUPO DE NIÑOS ESPAÑOLES DEL ESTUDIO DE FARMACOVIGILANCIA GeNeSIS: COMPARACIÓN CON LA POBLACIÓN TOTAL DEL ESTUDIO

J.I. Diago Cabezudo, C. Luzuriaga Tomás[2], M.J. Martínez-Aedo[3], M. Oyarzábal Irigoyen[4], J.L. Lechuga Campoy[5], M. Gussinyer Canadell[6] y R. Cañete Estrada[7]

[1]Lilly S.A. [2]Hospital Marques de Valdecilla. Santander. [3]Hospital Materno-Infantil. Malaga. [4]Hospital Virgen del Camino. Pamplona. [5]Hospital Virgen del Mar. Cadiz. [6]Hospital Valle de Hebron. Barcelona. [7]Hospital Reina Sofia. Cordoba. Departamento de Investigación Clínica. Alcobendas. Madrid.

Introducción: GeNeSIS (The Genetics of Neuroendocrinology of Short Stature International Study) es un estudio internacional de farmacovigilancia diseñado para evaluar la seguridad y la eficacia del tratamiento con somatropina (Humatrope®, Eli Lilly and Company) en niños a largo plazo, de acuerdo con los datos recogidos siguiendo la práctica clínica habitual.

Objetivos: Evaluar las características basales de la muestra de niños españoles, teniendo en cuenta edad, estadio puberal y SDS de talla al diagnóstico, diagnóstico y dosis de somatropina al inicio del tratamiento y compararlas con las características de la población total del estudio.

Resultados: De los 280 niños españoles, 251 (89,6%) estaban diagnosticados de déficit de hormona de crecimiento (GHD); 16 (5,7%) tenían síndromes con alteraciones del gen SHOX y 13 (4,7%) tenían otras causas de talla baja, en contraste con la población total: 6.340 pacientes, 4.405 (69,5%) con GHD, 816 (12,9%) con síndromes con alteraciones del gen SHOX y 1.119 (17,6%) con otras causas de talla baja, incluyendo 501 (7,9%) con talla baja idiopática. El rango de edad más frecuente al diagnóstico fue 10 a 15 años en ambas poblaciones (española: 49,1% vs. total: 38,8%) A pesar de ello, en la muestra española sólo el 48,3% de los niños eran menores de 10 años al diagnóstico mientras que más de la mitad de la población total (56,6%) era menor de 10 años en el momento del diagnóstico.

Al realizar este análisis por sexos, esta diferencia es aún mayor en varones. No obstante, la mayoría de los niños eran prepuberales al diagnóstico en ambas poblaciones. Asimismo, ambas eran similares en cuanto a las SDS de talla al diagnóstico y la dosis inicial de somatropina, analizadas según el diagnóstico.

Conclusiones: Estos datos muestran que el GHD es la causa más frecuente de tratamiento con somatropina en los niños españoles del estudio GeNeSIS; los síndromes con alteraciones del gen SHOX son más del doble en la población total que en la española; y la edad al diagnóstico es mayor en los niños españoles, especialmente en los varones. No hay diferencias entre las SDS de talla inicial, ni en la dosis de somatropina utilizada.

4
RESPUESTA AL TRATAMIENTO CON SOMATROPINA EN UN GRUPO DE NIÑOS CON DÉFICIT DE GH TRAS EL PRIMER AÑO DE TRATAMIENTO

M. Oyarzábal Irigoyen, M.J. Martínez-Aedo[2], J.L. Lechuga Campoy[3], C. Luzuriaga Tomás[4], R. Cañete Estrada[5], M. Gussinyer Canadell[6] y J.I. Diago Cabezudo[6]

[1]Hospital Virgen del Camino. [2]Hospital Materno-Infantil. Malaga. [3]Hospital Virgen del Mar. Cadiz. [4]Hospital Marques de Valdecilla. Santander. [5]Hospital Reina Sofia, Cordoba. [6]Hospital Valle de Hebron. Barcelona. [7]Lilly España, S.A. Endocrinología Pediátrica. Pamplona.

Introducción: El studio de farmacovigilancia GeNeSIS (The Genetics of Neuroendocrinology of Short Stature International Study) ha sido diseñado para evaluar la seguridad y la eficacia a largo plazo del tratamiento con somatropina (Humatrope®, Eli Lilly and Company) en niños, de acuerdo con la práctica clínica habitual, basado en la recogida de datos en un escenario observacional.

Objetivos: Se ha evaluado la respuesta al tratamiento con hormona de crecimiento en el grupo de niños españoles con déficit de hormona de crecimiento (GHD), tras el primer año de tratamiento sustitutivo.

Resultados: Se estudiaron 127 pacientes (54 niñas y 73 niños), sin tratamiento con somatropina previo a su entrada en GeNeSIS, diagnosticados de GHD (pico máximo de GH: 6,06 ± 3,92 µg/L) Su edad cronológica al diagnóstico era 10,00 ± 3,45 años, y su edad ósea basal (Greulich-Pyle) -2,45 ± 1,24 SDS. La dosis media inicial de hormona de crecimiento fue de 0,21 ± 0,05 mg/kg/semana, con un retraso medio desde el diagnóstico al inicio del tratamiento de 0,59 ± 0,98 años. Los resultados auxológicos y bioquímicos (tabla) se expresan como la media ± DE e intervalo de confianza del 95%. Para comparar datos basales y tras un año de tratamiento se ha utilizado una t de Student para muestras pareadas (* p < 0,001).

	Basal	Un año de tratamiento
SDS de talla	–2,59 ± 0,92 [–2,76; –2,43]	-2,02 ± 0,81* [–2,16; –1,88]
Velocidad de crecimiento (cm/año)	4,29 ± 1,50 [3,98; 4,60]	9,09 ± 2,76* [8,61; 9,58]
SDS de velocidad de crecimiento	-1,30 ± 1,11 [-1,52; -1,07]	2,59 ± 2,15* [2,21; 2,97]
SDS de IGF-I	–3,05 ± 2,06 [–3,76; -2,33]	–0,03 ± 1,38 [-1,25; –1,31]

Tras un año de tratamiento, el incremento medio de SDS de talla fue de 0,62 ± 0,48; el incremento medio de la velocidad de crecimiento 4,86 ± 2,94 cm/año; y el incremento de la velocidad de crecimiento expresado en SDS 3,78 ± 2,52.

Conclusiones: Estos datos confirman que el efecto beneficioso del tratamiento con GH en pacientes con GHD puede observarse ya tras el primer año de tratamiento, desde un punto de vista auxológico y bioquímico. El incremento de la velocidad de crecimiento prácticamente normaliza las SDS de talla tras este corto periodo de tratamiento.

5
TALLA EN LA POBLACIÓN ANDALUZA. ESTUDIO DE CRECIMIENTO ANDALUZ 2005

J.P. López Siguero, J.M. Fernandez García, J.D. Luna del Castillo y J.A. Moreno Molina

Hospital Materno-Infantil. Endocrinología Pediátrica. Pediatría. Málaga.

Objetivo: Obtener unas tablas de referencia de talla para niños y jóvenes andaluces, entre los 3 y los 23 años.

Metodología: Se realizó un estudio transversal a través de un muestreo en dos poblaciones diferentes, la primera para individuos hasta 18 años y la segunda a partir de esta edad.

Para la muestra de individuos menores de 18 años, se escogió una muestra aleatoria de Centros escolares andaluces estratificados por tamaño de la población y por tipo de Centro (privado, público o concertado). La muestra de individuos mayores de 18 años, se eligió en Centros de enseñanza secundaria con módulos profesionales y en población universitaria.

El tamaño muestral se calculó según el esquema de Royston para rangos de referencia que contengan al 95% de la población. Se tomaron edades centradas en años enteros y medios y se ajustaron a un modelo de regresión a partir de esos años. Se realizó una muestra polietápica, por tanto con incremento en el tamaño muestral. Se partió de 4 alumnos por clase y de un coeficiente de correlación intracentro de 0,05. Se hizo una corrección para estratos difícilmente accesibles (poblaciones muy pequeñas o centros privados).

Ningún centro rehusó participar y sólo 5 individuos lo hicieron (0,07%). Los análisis fueron ponderados por el inverso de la probabilidad de extracción para la muestra, es decir por una ponderación compleja.

El número total de individuos de la muestra fue de 9.066, de los cuales el 50,1% fueron mujeres y el 80% tuvieron 18 años o menos.

El trabajo de campo se realizó a través de dos examinadores entrenados en auxología, de los cuales, una siempre media y otra anotaba en dos bases de datos que después se confrontaron.

Como material se usaron un tallímetro Holtain y una báscula Seca portátiles. La financiación fue mixta*.

Los datos se ajustaron mediante el método LMS (Cole, 1992), con el 75% de los datos para construir las curvas y el 25% restante, para comprobar la bondad del ajuste. Los test de bondad de ajuste siempre dieron no significativos (p > 0,25).

Resultados: La talla media de los hombres a los 18 años fue de 174,7 ± 6,37 cm y a los 23 años de 177 ± 6,91 cm. La talla media de las mujeres a los 18 años fue de 162,6 ± 5,51 cm y a los 23 años de 164,4 ± 6,55 cm. Estos datos no mostraron diferencias significativas con los estudios españoles recientes: Barcelona, Zaragoza, Bilbao (transversal). Al igual que en estos estudios las tallas fueron superiores prácticamente en cada edad a las de Tanner (1975) en aproximadamente 0,5 DS.

Conclusiones: *1.* Los datos de tallas representan a la población andaluza entre 3 y 23 años. *2.* En talla adulta no hay diferencias significativas entre los resultados de este estudio y otros estudios contemporáneos realizados en diferentes poblaciones españolas.

**Financiación: Proyecto de Investigación SAS 137/04 y Laboratorios Serono.*

6
PESO E ÍNDICE DE MASA CORPORAL EN LA POBLACIÓN ANDALUZA. ESTUDIO DE CRECIMIENTO ANDALUZ 2005

J.P. López Siguero, J.M. Fernández García, J.D. Luna del Castillo y J.A. Moreno Molina

Hospital Materno-Infantil. Endocrinología Pediátrica. Pediatría. Málaga.

Objetivo: Obtener unas tablas de peso e índice de masa corporal (IMC) para niños y jóvones andaluces, entre los 3 y los 23 años.

Metodología: Se realizó un estudio transversal a través de un muestreo en dos poblaciones diferentes, la primera para individuos hasta 18 años y la segunda a partir de esta edad.

Para la muestra de individuos menores de 18 años, se escogió una muestra aleatoria de Centros escolares andaluces estratificados por tamaño de la población y por tipo de Centro (privado, público o concertado). La muestra de individuos mayores de 18 años, se eligió en Centros de enseñanza secundaria con módulos profesionales y en población universitaria.

El tamaño muestral se calculó según el esquema de Royston para rangos de referencia que contengan al 95% de la población. Se tomaron edades centradas en años enteros y medios y se ajustaron a un modelo de regresión a partir de esos años. Se realizó una muestra polietápica, por tanto con incremento

en el tamaño muestral. Se partió de 4 alumnos por clase y de un coeficiente de correlación intracentro de 0,05. Se hizo una corrección para estratos difícilmente accesibles (poblaciones muy pequeñas o centros privados).
Ningún centro rehusó participar y sólo 5 individuos lo hicieron (0,07%). Los análisis fueron ponderados por el inverso de la probabilidad de extracción para la muestra, es decir por una ponderación compleja.
El número total de individuos de la muestra fue de 9.066, de los cuales el 50,1% fueron mujeres y el 80% tuvieron 18 años o menos.
El trabajo de campo se realizó a través de dos examinadores entrenados en auxología, de los cuales, una siempre media y otra anotaba en dos bases de datos que después se confrontaron.
Como material se usaron un tallímetro Holtain y una báscula Seca portátiles. Los individuos se pesaron vestidos, descontando el peso medio de la ropa. La financiación fue mixta*.
Los datos se ajustaron mediante el método LMS (Cole, 1992), con el 75% de los datos para construir las curvas y el 25% restante, para comprobar la bondad del ajuste. Los test de bondad de ajuste siempre dieron no significativos (p > 0,25).
Resultados: Se muestran las gráficas de peso e IMC. A los 18 años el 70% de los hombres y el 19,5% de las mujeres tuvieron sobrepeso y 8% de los hombres y el 3,5% de las mujeres obesidad. Comparando los IMC a los 18 años tanto en hombres como en mujeres de los principales estudios realizados en España en los últimos 5 años se obtienen los siguientes resultados:

HOMBRES	Andalucía	Barcelona	Bilbao	Zaragoza	Enkid
P_{50}	22,9	21,22	22,94	22,21	22,50
P_{75}	25,5			23,9	24,69
P_{97}	32,7		28,8	27,8	29,94
MUJERES	**Andalucía**	**Barcelona**	**Bilbao**	**Zaragoza**	**Enkid**
P_{50}	21,7	20,97	20,97	20,9	21,38
P_{75}	24			23,5	23,21
P_{97}	30,2		26,75	28,2	27,78

Conclusiones: Se muestran los datos del primer estudio andaluz de peso e índice de masa corporal: *1.* Las tasas de sobrepeso y obesidad a los 18 años son superiores a las de los estudios españoles coetáneos. *2.* La intensidad del sobrepeso (medida con IMC) es superior en ambos sexos a la de estudios españoles coetáneos.
*Financiación: Proyecto investigación del SAS 137/04 y Laboratorios Serono

7
RETRASO DE CRECIMIENTO INTRAUTERINO: CARACTERIZACIÓN CLÍNICA Y ANÁLISIS DEL GEN IGF1. AVANCE DE RESULTADOS

L. Castro Feijóo[1], C. Quinteiro[2], P. Cabanas[1], L. Loidi[2], P.G. Medina[1], J. Barreiro[1], F. Domínguez[3] y M. Pombo[1]

Hospital Clínico Universitario y Universidad de Santiago de Compostela. [1]Unidad de Endocrinología Pediátrica, Crecimiento y Adolescencia. [2]Unidad de Medicina Molecular. FPGMX. [3]Dpto de Fisiología. A Coruña.

Alrededor de un 3 a 5% de los neonatos nacen pequeños para su edad gestacional (PEG). Aunque la etiopatogenia es aún desconocida, actualmente se ha relacionado con alteraciones en los genes IGF1 y RIGF1 (receptor de IGF1). Se sabe que en su evolución estos pacientes pueden presentar retraso de crecimiento postnatal y alteraciones metabólicas.
Objetivo: Caracterización clínica y genética de pacientes con RCIU/PEG
Metodología: Se estudiaron pacientes con peso y/o longitud al nacimiento < 2SDS para edad gestacional atendidos en nuestro centro, con y sin intervención terapéutica con GH. Se evaluaron las características clínicas, auxológicas, metabólicas y hormonales del eje GH-IGF1. Se recogieron datos perinatales, evolutivos auxológicos, bioquímica relacionada con el metabolismo (glucosa, insulina, lipidograma), y hormonal (GH, IGF1, IGFBP·3). En los casos que estén en tratamiento con GH (dosis: 0,035 mg/kg/día) se hará un seguimiento anual (auxológico y bioquímico). Para el análisis molecular del gen IGF1 se obtuvo, tras consentimiento informado, ADN a partir de sangre periférica. Se realizó amplificación por PCR, con cebadores diseñados por nosotros, de toda la región codificante y zonas de procesamiento de las isoformas IGF1A e IGF1B del gen IGF1. Secuenciación cíclica bidireccional de los fragmentos amplificados.
Resultados: Hasta el momento se han incluido 10 pacientes (4 niñas y 6 niños). El tiempo de gestación en el 80% de los casos fue ≥ 37 semanas. El dato de la longitud al nacimiento sólo fue recogido en 6 de los pacientes. En relación a la evolución de crecimiento el 20% hizo el catch-up de recuperación antes de los 3 años de edad, el resto mantuvo un crecimiento inferior a -2,5 SDS para la población e inferior a talla diana (SDS TD niños: -1,03; SDS TD niñas: -1,79). La maduración ósea en el 80% de los pacientes estaba retrasada en más de 1 año. En la evaluación del eje GH-IGF1, en el 60% de los casos se observan niveles de IGF1 disminuidos con valores de GH > a 10 ng/mL en el test de estimulación. Los niveles de insulina, colesterol y triglicéridos no presentaron alteraciones en ninguno de los pacientes. Los pacientes tratados con hormona de crecimiento, han presentado una evolución satisfactoria con mejoría del SDS de talla y sin complicaciones al año de tratamiento (ver tabla).

Pac	sexo	sdsTD	EDi (años)	To (cm)	sdsTo	EOo (G.P)	T1 (cm)	sds T1	EO1 (G.P)	IGF1o	IGF11	V.sdsT
1	V	-1,18	9,3	116,5	-2,76	6a	126	-1,98	7a6m	52,3	430	-0,72
2	M	-2,25	4,9	95,5	-2,4	3 a	106,6	-1,24	5a 3m	55	216	-1,16
3	M	-2,22	8,5	111,7	-2,75	6 a	119,3	-2,46	7a3m	131	376	-0,29

V: varón, M: mujer, TD: talla diana, EDi: edad al inicio del tratamiento, To: talla pre-tratamiento, EOo: Edad ósea pre-tratamiento, T1: talla a1 año de tratamiento, EO1: Edad ósea al año de tratamiento, IGF1o: IGF1 pre-tratamiento, IGF1: IGF1 al año de tratamiento. VsdsT: variación del SDS de talla en un año de tratamiento.

En el estudio del gen IGF1 se encontró, en 2 de los pacientes (20%), un cambio en el intrón I, en la posición -23 con respecto al exón 2 del gen, de citosina a adenina, en heterocigosis. Este cambio está identificado como un polimorfismo: rs5742620 por el NCBI.

Conclusiones: Es conocido que la evolución del crecimiento postnatal en este tipo de pacientes es variable, sin que hasta al momento sepamos cuales son sus determinantes. La reciente introducción del tratamiento con hormona de crecimiento, los avances en el conocimiento de las alteraciones metabólicas y la posibilidad de profundizar en el estudio de genes candidatos que expliquen la etiopatogenia de este cuadro clínico hacen necesaria una observación minuciosa de la evolución de estos pacientes.

8
SÍNDROME DE COFFIN-LOWRY (CLS). UNA RARA CAUSA DE TALLA BAJA

J.P. González Díaz, M. Mateos Durán, M.V. Villanueva Accame, M. Murray Hurtado y R. López Almaraz

Hospital Universitario de Canarias. Pediatría. Unidad de Endocrinología Pediátrica. La Laguna.

El CLS es una rara enfermedad genética ligada al cromosoma X, afecta preferentemente al varón con una incidencia de 1/50.000-100.000 Rn/año. Se caracteriza por retardo mental y trastornos en el crecimiento óseo, que se traducen por diversas anomalías del esqueleto y talla baja.

Observación clínica: Varón de 08.10 años, 2º hijo de padres jóvenes sanos, sin antecedentes obstétricos-neonatales ni familiares de interés con:

Déficit mental moderado, predominio en el lenguaje y conducta disruptiva.

Rasgos craneofaciales dismórficos. Ensanchamiento de la porción distal de los huesos largos y zonas acras.

Talla baja (-2 DS). Velocidad de crecimiento decreciente, sin causa aparente en los últimos 4 años, pasando del P 50% a los 04.06 años al P 3% en la actualidad.

Con los siguientes hallazgos: P 29 kg (P 50%) T 121 cm (P 3%) IMC 20% (P 75%) TD 175cm (P 50%).

Fenotipo peculiar tosco con dismorfia craneofacial: Macrocefalia, hipertelorismo ocular, reborde orbital prominente, cejas pobladas, apertura palpebral antimongoloides descendentes,. Nariz plana gruesa y antevertida con puente nasal ancho. Boca con labios gruesos prominentes evertidos. Macroglosia-exoglosia. Malaimplantación dental. Mejillas planas con orejas pequeñas y de baja implantación. Panículo adiposo escaso, con resaltes óseos marcados. Laxitud cutáneo-ligamentosa. Huesos largos ensanchamiento en su porción distal. Manos y pies toscos, anchos y gruesos. Sin asimetría ni dismetría corporal.

Estudios analíticos:

• Hematimetría. Bioquímica. Perfiles lipídicos-enzimáticos. Iones. Metabolismo calcio-fósforo. Láctico. Pirúvico. Nitrógeno amoniacal. Mucopolisacáridos: (dentro de rangos normales). Anticuerpos antigliadinas, antiendomisio, transglutaminasa: (negativos).

TSH 1.2 U/l, T4 L 1.98 ng/dl. IGF1 350 ng/ml, IGF BP3 4650 ng/ml.

• Cariotipo 46 XY.

• PEATC auditivos: normales.

• Eco cardiaca-abdominal: normal.

• Mapa óseo: Macrocefalia. Densidad ósea disminuida (porosis). Huesos largos de extremidades ensanchamiento metafisoepifisario. Falanges anchas y cortas con desviación lateral.

• Edad ósea adecuada a la cronológica.

Conclusiones: *1.* Se describe un raro cuadro sindrómico (CLS) que es causa de talla baja. *2.* Se hereda como un rasgo genético dominante ligado al cromosoma X (Xp22.2). *3.* Las mutaciones descritas provocan la pérdida de función del gen para la codificación del factor de crecimiento de la proteinaquinasa RSK2 conduciendo a la disminución de la maduración del osteoblasto y de la síntesis del colágeno tipo 1, que se traduce en este síndrome por una disminución de la masa ósea y deformación esquelética progresiva. *4.* El conocimiento de estos hechos permiten un diagnóstico y consejo genético preciso; así como una mejor comprensión de la osteogénesis, abriendo una vía al desarrollo de la terapéutica.

9
RELACIÓN GENOTIPO FENOTIPO EN EL SÍNDROME DE NOONAN

A. Carcavilla Urquí, B. Ezquieta, S. Martínez, M. Martín, M. López-Capapé, R. Barrio y M. Alonso

Sección de Endocrinología Pediátrica. Servicio de Pediatría. Hospital Ramón y Cajal. Laboratorio de Diagnóstico Molecular. Servicio de Bioquímica. Hospital Gregorio Marañón. Servicio de Pediatría. Madrid.

El síndrome de Noonan es una entidad de herencia autonómica dominante caracterizada por talla baja, anomalías craneofaciales características, y un amplio espectro de cardiopatías congénitas. Se han identificado mutaciones heterocigotas en el gen PTPN11, localizado en el cromosoma 12, que llevan a una ganancia de función de la proteína SHP2, en el 50-60% de los casos, tanto familiares como esporádicos. Presentamos tres casos de síndrome de Noonan con estudio genético mediante PCR y secuenciación directa de los exones 3, 7, 8 y 13, responsables del 89% de los casos debidos a mutación del gen PTPN11 descritos hasta la fecha.

	Caso 1	Caso 2	Caso 3
Edad	8 años	13 años	15 años
Cardiopatía	Estenosis pulmonar leve	Displasia valvular múltiple (tricuspídea, pulmonar, aórtica)	Coartación a órtica, estenosis mitroaórtica, miocardiopatía hipertrófica
Anomalías faciales	Sugestivo	Típico	Típico
Talla baja	-2,5 DE	-1,7 DE	-4,8 DE
Retraso mental	Leve	No	Leve
Otros	Hipotiroidismo primario leve. Trastorno por déficit de atención e hiperactividad	Estrabismo	Estenosis pieloureteral Estrabismo
Familiar	No disponible	En estudio	No
Critorquidia bilateral	No	Sí	Sí
Mutación PTPN11	Exón 13 (P491T)	Exón 13 (M504V)	No

La mutación M504V se ha encontrado en pacientes de otras poblaciones, aunque no de forma recurrente. El aminoácido P491T sí se ha encontrado mutado en otro paciente, aunque en el caso descrito el cambio era P491S.

Conclusiones: *1.* Las mutaciones en el mismo exón tienen variabilidad fenotípica. *2.* En el paciente número tres, la existencia de miocardiopatía hipertrófica apoya la posibilidad de que no tenga mutación en el gen PTPN11, lo que contrasta con su alta expresión fenotípica. *3.* Probablemente, otros mecanismos genéticos que afecten a similares vías de desarrollo puedan producir el típico fenotipo de síndrome de Noonan.

10
SÍNDROME DE SOTOS FAMILIAR Y ASOCIACIÓN A PILOMATRICOMAS GIGANTES MÚLTIPLES

M. Ferrer Lozano, M.J. Oliván, Y. Gilaberte y P. Lapunzina*
Hospital San Jorge. Huesca. Pediatría. Huesca.

El Síndrome de Sotos o gigantismo cerebral se caracteriza por un excesivo crecimiento somático de inicio prenatal con macrodolicocefalia, edad ósea avanzada, retraso en el desarrollo, facies característica y manos y pies grandes. Su base genética reside en microdelecciones o mutaciones puntuales del gen NSD1 (5q35) y el patrón de herencia es autosómica dominante, aunque generalmente aparece de forma esporádica.

Como ocurre en otros síndromes de sobrecrecimiento, el riesgo tumoral está aumentado, siendo las neoplasias hematológicas y las de origen embrionario las más frecuentes. Los pilomatricomas son neoplasias benignas derivadas de las células de la matriz del folículo piloso y que en el 75% se asocian a mutaciones del gen de la beta-catenina. Sólo en un 2-3% de los casos aparecen de forma múltiple, no habiéndose comunicado previamente su asociación al síndrome de Sotos.

Caso clínico: Varón de 9 años 5 meses afecto de Síndrome de Sotos que consulta por presentar lesiones nodulares cervicales de crecimiento lento y progresivo en los últimos cuatro años. Se trata de un hijo único con antecedente de macrosomía neonatal: peso RN: 4,6 kgs (+ 3,8 SDS), talla RN: 56 cms (+ 3,5 SDS), perímetro cefálico: 39 cms (+ 3,8 SDS) y epilepsia que presenta dificultades en el aprendizaje. Su padre, diagnosticado en la infancia de síndrome de Sotos, presenta talla alta, macrocefalia y fenotipo similar al de su hijo. El paciente presenta macrosomía y macrodolicocefalia con talla: 155 cms (+ 3 SDS), peso: 47,4 kgs (+ 2,53 SDS), PC: 62,3 cms (+ 6,55 SDS) y manos y pies grandes. La facies es tosca con frente abombada, prognatismo, hipertelorismo, epicanto y paladar ojival con malposición dentaria. En la región laterocervical se palpan dos placas duras de 2,5x4 cms, adheridas a piel pero no a planos profundos, sin signos inflamatorios y discretamente dolorosas a la palpación. La edad ósea está avanzada (11 años 6 meses-12 años). El hemograma, la bioquímica, el balance renal, IGF-1, IGF-BP3, la radiografía de tórax, el fondo de ojo y los marcadores tumorales son normales. La RMN craneal muestra una megacisterna magna y dilatación del sistema ventricular supratentorial. Se procede a la exéresis de los nódulos cervicales con el diagnóstico anatomopatológico de pilomatricomas gigantes múltiples. En el estudio genético se halla delección del exón 22 del gen NSD1 en sangre periférica del paciente y de su padre y en muestra del tejido tumoral, pero no se encuentra alteración del exón 3 del gen de la beta-catenina.

Comentario: La agrupación familiar del síndrome de Sotos no es frecuente, por lo que creemos interesante su comunicación, documentada con la delección del gen NSD1 en ambos casos.

No se ha comunicado previamente la asociación del síndrome de Sotos con la aparición de pilomatricomas, dos procesos con diferente base genética. También es inusual la forma de presentación de estos tumores, sobre todo por el gran tamaño de las lesiones, que puede estar relacionado con el sobrecrecimiento que caracteriza al síndrome de Sotos.

11
TUMOR CARCINOIDE Y ACROMEGALIA EN LA INFANCIA

A. López Montes, M. García Peris, F. Moreno Macián, C. Carles Genovés y V. Castel
Hospital infantil La Fe. Endocrinología Pediátrica. Valencia.

Introducción: El gigantismo es una entidad de escasa incidencia en la edad pediátrica, y mucho menos frecuente si es secundario a un tumor carcinoide. Presentamos el caso clínico de una niña diagnosticada de tumor carcinoide bronquial remitida a la consulta de endocrinología pediátrica para valoración por ausencia de desarrollo puberal y talla alta.

Caso clínico: Niña remitida a la edad de 12 años para valoración endocrinológica, tras ser diagnosticada de tumor carcinoide bronquial con recidiva local y metástasis óseas y hepáticas. Desde el mes anterior recibía tratamiento con Octreótido.

Antecedentes personales patológicos:

Desde los 4 años refiere cuadro de tos crónica, por lo que fue estudiada por el S. de Alergia. A los 9 años es valorada por primera vez por el S. de Oncología pediátrica por sospecha de adenoma pulmonar, al presentar una imagen radiológica persistente en lóbulo medio derecho desde los 6 años, junto con la aparición recientemente de hemoptisis. Tras ser valorada se solicita TAC torácico en el que observa una tumoración de 4x4x3 cm en LID segmentos medial y superior, adherida a mediastino ,que ocupa la luz del bronquio inferior-derecho. Se realizó lobectomía media/inferior derecha con estudio anatomopatológico compatible con tumor carcinoide diferenciado. En estudio de extensión inicial se descartó la existencia de metástasis. Posteriormente se observa crecimiento progresivo del resto tumoral, y se detectan metástasis óseas y hepáticas, por lo que a la edad de 11 años se inicia tratamiento con Interferón-alfa, que se suspendió 5 meses después, por no objetivarse buena respuesta.

Exploración física: P: 51 kg. T: 163 cm (p > 99,9, 2.4 SDS). Buen aspecto general. Facies peculiar, no acromegaloide. Tórax en quilla. Aumento de partes acras: dedos largos, manos y pies grandes, raíz nasal ancha. Estadío de Tanner 1.

Exploraciones complementarias iniciales: Colesterol: 415 mg/dl. LDL-c: 305 mg/dl. Determinaciones hormonales: FSH: 0,8 mUI/ml, LH < 0,07 mUI/ml, Estradiol 12 pg/ml, resto de determinaciones (DHEA-S, ACTH, Cortisol TSH y T4L): normales. Prolactina: 80,9 ng/ml. GH: 171 ng/ml. IGF-1: 1280 ng/ml. IGFBP·: 10450 ng/ml.

Evolución: Ante la elevación de GH y Prolactina se realiza prueba de sobrecarga oral de glucosa, con el siguiente resultado: GH basal: 12,9 ng/ml. GH a los 120 minutos: 10,9 ng/ml. La ausencia de frenación de GH confirma el diagnóstico de gigantismo. Se solicita RMN craneal en la que se detecta un aumento del tamaño hipofisario (1,7 x 1 x 2,5 cm). Esta imagen radiológica en una paciente con un tumor carcinoide bronquial, orientan a que el probable origen del adenoma se encuentre en la producción ectópica de GHRH por parte del tumor carcinoide. No obstante también se ha solicitado estudio genético para descartar MEN I.
Actualmente se ha intervenido el resto tumoral primario, y se ha aumentado la dosis de Octreótide a 30 mg/3 semanas. En la RMN craneal de control se observa una disminución del tamaño hipofisario, sin evidenciarse cambios de las lesiones metastásicas.

12
INCIDENCIA DE DIABETES MELLITUS TIPO 1 EN MENORES DE 15 AÑOS EN CASTILLA Y LEÓN (2003-2004)

M.P. Bahíllo Curieses, F. Hermoso López, J. Rodrigo Palacios, S. de la Torre Santos, F. Manzano Recio, C. Ochoa Sangrador, J.M. Marugán de Miguelsanz, J.A. García Fernández, J. García Velázquez y T. Lema Garret

Hospital Clínico Universitario de Valladolid. Hospital General Yagüe (Burgos). Hospital Río Carrión (Palencia). Hospital Clínico Salamanca. Hospital Virgen de la Concha (Zamora). Hospital de León (León). Hospital Santa Bárbara (Soria). Hospital General de Pediatría. Endocrinología Pediátrica. Valladolid.

Introducción: La incidencia de diabetes tipo 1 presenta gran heterogeneidad y variabilidad geográfica. El objetivo de este estudio es determinar la incidencia de diabetes tipo 1 en menores de 15 años en Castilla y León y sus provincias.
Material y métodos: Se recogieron los nuevos diagnósticos de diabetes tipo 1 en menores de 15 años durante el periodo 2003-2004. Los casos se identificaron a través de una fuente principal y unas fuentes secundarias, utilizándose el método captura-recaptura para el cálculo de la exhaustividad. La incidencia se expresa como valor crudo con su intervalo de confianza y como incidencia estandarizada. Se empleó el método de la estandarización indirecta para evaluar las diferencias interprovinciales.
Resultados: La incidencia de diabetes tipo 1 en Castilla y León es 22,01/100.000/año (IC 95% 18,18-25,83), con cifras muy heterogéneas en las diferentes provincias. Las incidencias más altas se observaron en Segovia (38,77/100.000/año), Valladolid (32,07/100.000/año) y Ávila (23,21/100.000/año) y las menores en Zamora (8,14/100.000/año). El grupo de edad con mayor incidencia fue el de 5-9 años en Castilla y León (32,45/100.000/año IC 95% 24,31-40,59) y en todas las provincias a excepción de Burgos. La incidencia más baja se observó en el grupo de 0-4 años, excepto en Segovia y en Palencia. La edad media al diagnóstico fue de 7,81 años. No se observó un predominio de nuevos diagnósticos en los meses fríos.
Conclusiones: Castilla y León parece tener una de las mayores incidencias de diabetes tipo 1 en España, con cifras en varias de sus provincias similares a las de algunos países nórdicos.

13
PREVALENCIA DE DIABETES TIPO 1 EN MENORES DE 15 AÑOS EN CASTILLA Y LEÓN

M.P. Bahíllo Curieses, F. Hermoso López, F. Manzano Recio, J. Rodrigo Palacios, J.M. Marugán de Miguelsanz, T. Lema Garret, S. de la Torre Santos, J.A. García-Fernández, J. García-Velázquez y C. Ochoa Sangrador

Hospital Clínico Universitario de Valladolid. Hospital Clínico Universitario Salamanca. Hospital General Yagüe (Burgos). Hospital de León (León). Hospital Nuestra Señora de Sonsoles (Ávila). Hospital Río Carrión (Palencia). Hospital Santa Bárbara (Soria). Pediatría. Endocrinología Pediátrica. Valladolid.

Introducción: La mayoría de los estudios epidemiológicos de diabetes tipo 1 se centran en el cálculo de la incidencia, siendo escasos los estudios que aportan cifras de prevalencia. El objetivo de este trabajo es determinar la prevalencia de diabetes tipo 1 en menores de 15 años en Castilla y León a fecha 31 de Diciembre de 2004.
Material y métodos: Se recogieron todos los casos de diabetes tipo 1 en menores de 15 años existentes en Castilla y León a fecha 31 de diciembre de 2004, a través de diferentes fuentes (Hospitales Públicos, Medicina Privada, Atención Primaria y Asociaciones de Diabéticos). Se calculó la prevalencia por cada 1.000 niños, utilizando los datos poblacionales del último Censo (Censo 2001).
Resultados: El 31 de Diciembre de 2004, existían en Castilla y León 348 niños afectos de diabetes tipo 1. La prevalencia es de 1,18/1.000, observándose las mayores cifras en la provincia de Segovia (1,54/1.000) y la menor prevalencia en Burgos (0,91/1.000). La prevalencia fue superior en niños (1,23/1.000) que en niñas (1,14/1.000). El grupo de edad con mayor prevalencia fue el de 10-14 años (1,81/1.000) y el de menor prevalencia fue el de 0-4 años (0,32/1.000). En las diferentes provincias de Castilla y León se observa la mayor prevalencia en el grupo de 10-14 años y la menor prevalencia en el de 0-4 años, con la excepción de Ávila en la que el grupo más prevalente es el de 5-9 años.
Conclusiones: La prevalencia de diabetes tipo 1 en Castilla y León es similar a la reflejada en otros estudios españoles de los últimos años, pero muy superior a la de estudios de años anteriores, lo cual nos indica el incremento de diabetes tipo 1 infantil reflejado por estudios internacionales.

14
CARACTERÍSTICAS Y PATOLOGÍA EN EL ENTORNO DE LA POBLACIÓN INFANTIL AFECTA DE DIABETES MELLITUS TIPO 1 EN CASTILLA Y LEÓN

M.P. Bahíllo Curieses, F. Hermoso López, S. de la Torre Santos, J. Rodrigo Palacios, J. García Velázquez, F. Manzano Recio, J.A. García Fernández, C. Ochoa Sangrador, T. Lema Garret y J.M. Marugán de Miguelsanz

Hospital Clínico Universitario de Valladolid. Hospital Río Carrión (Palencia). Hospital General Yagüe (Burgos). Hospital General de Segovia. Hospital Clínico Universitario de Salamanca. Hospital Santa Bárbara (Soria). Hospital Virgen de la Concha (Zamora). Pediatría. Endocrinología Pediátrica. Valladolid.

Introducción: La diabetes mellitus tipo 1 es un trastorno heterogéneo causado por una destrucción autoinmune selectiva de las células beta pancreáticas. En su etiopatogenia se implican factores tanto genéticos como ambientales, adquiriendo estos últimos cada vez una mayor importancia.

Objetivo: Valorar las características de la población diabética pediátrica de Castilla y León, con el fin de indagar en posibles factores etiopatogénicos.
Material y métodos: Se recogieron todos los casos de diabetes tipo 1 en menores de 15 años en Castilla y León a fecha 31 de Diciembre de 2004 a través de diferentes fuentes, analizándose diversas variables de la población diabética en esta fecha.
Resultados: El 31 de Diciembre de 2004, existían 348 casos de diabetes tipo 1 menores de 15 años en Castilla y León (53,2% niños y 46,8% niñas). Un 45,1% viven en medio rural y un 54,9% en medio urbano. La edad media al diagnóstico es de 6,12 años. No se observó estacionalidad en el mes de diagnóstico. El 42,2% tienen antecedentes familiares de diabetes (26% diabetes tipo 1, 23,9% diabetes tipo 2). La enfermedad celiaca está presente en un 4,9%, la patología tiroidea en el 8,6% y la patología alérgica en el 3,25%. Entre los antecedentes familiares es frecuente encontrar patología tiroidea. El 9,5% fueron hospitalizados en el periodo neonatal precoz. La mayor parte recibió lactancia materna (76,4%), con duración media de 4,5 meses. Previo al diagnóstico, la duración media de la sintomatología fue de 26,43 días, estando presentes en la práctica totalidad de los casos la poliuria, la polidipsia y la pérdida ponderal en el momento del mismo.

15
INCIDENCIA DE DIABETES TIPO 1 PEDIÁTRICA EN NUESTRA PROVINCIA

E. García García, M.D. Gámez Gómez, P. Aguilera Sánchez, R. Sánchez-Pérez, P. Cortés-Mora y M. Rodríguez-Martínez
Complejo Hospitalario. Endocrinología Pediátrica. Almeria.

Introducción: La incidencia de diabetes tipo 1 es muy diferente en las distintas etnias, paises y regiones. En todas las poblaciones se está constatando un aumento en los niños menores de 14 años.
Objetivo: Determinar la incidencia de diabetes tipo 1 en menores de 14 años en nuestra provincia.
Pacientes y métodos: Estudio prospectivo de los niños menores de 14 años diagnosticados de diabetes tipo 1 durante el periodo del 1 de enero de 2001 al 31 de diciembre de 2005. Se excluyeron los no residentes en nuestra provincia. Los casos se recogieron de dos fuentes independientes: los centros hospitalarios públicos y privados de la provincia y las unidades de visado de recetas. Los datos poblacionales se obtuvieron del Padrón del 1 de enero de 2003 del Instituto Nacional de Estadística.
Resultados: En este periodo quinquenal se diagnosticaron en nuestra provincia 119 casos de diabetes tipo 1 en menores de 14 años, suponiendo una incidencia de 26,1/100.000 individuos / año. En los niños nacidos fuera de España fue de 30,1 frente a 25,8 en los nacidos aquí. La incidencia en menores de 5 años fue de 19,0, entre 5 y 10 años de 29,0 y entre 10 y 14 de 30,1 casos/100.000/año.
Conclusión: La incidencia de diabetes tipo 1 en niños menores de 14 años en nuestra provincia es de las más altas publicadas en España, sobre todo cuando comparamos los datos en el subgrupo de niños menores de 5 años.

16
ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS Y CARACTERÍSTICAS DEL DIAGNÓSTICO AL DEBUT DE DIABETES TIPO 1 EN LOS ÚLTIMOS 10 AÑOS

M. Oyarzabal Irigoyen, M. Chueca, S. Berrade, A. Sola, E. Guembero, M. Garatea y M. Echarte
Hospital Virgen del Camino. Pediatria. Pamplona. Navarra.

Objetivos: Conocer datos epidemiológicas de debut de Diabetes en un Hospital terciario, entre el 1 de Enero de 1996 y el 31 de Diciembre del 2005. Evaluar la orientación diagnóstica previa al debut en los distintos niveles sanitarios asistenciales en niños y la evidencia de síntomas de diabetes
Material y métodos: Estudio retrospectivo mediante revisión de historias clínicas de niños y jóvenes diagnosticados de Diabetes en nuestro hospital entre 1996-2005. Se recogieron datos epidemiológicos, número de consultas previas al diagnóstico, síntomas al debut, lugar del diagnóstico , gravedad clínica al debut (Cetoacidosis si/no). Se analizaron por grupos de edad (< 5 años; 5-9 y > 10 años) y quinquenios. Se utilizó el paquete estadístico SPSS para el análisis.
Resultados: Entre 1996-2005 debutaron 133 niños y adolescentes, 81 hombres y 52 mujeres, con una edad media de 9,2 años (rango: 14 meses-15 años), con una media de 13 casos /año (mínimo 3 casos en 1996 y máximo 22 casos año 2002). El 31,5% debutaron en cetoacidosis (CAD). Respecto al lugar del diagnóstico el 64% se realizó en el Centro de Salud, el 28% en urgencias hospitalarias, el 4,1% por un familiar y el 3,3% en farmacia. El 26,3% habían realizado consultas médicas previas al diagnóstico sin sospecha de la enfermedad: 1 consulta el 14,4%, 2: 6,8%, y > de 2: 5,1%. Cabe destacar que analizando la clínica, un 97,5% tenían claros síntomas de enfermedad siendo los más habituales poliuria y polidipsia.
Analizando por quinquenios, la incidencia media en menores de 15 años fue del 13,9/100.000 entre los años 1996-2000, debutando con CAD el 34,6%; mientras que en el periodo 2001-2005 fue 20,6/100.000 con un 29,6% en CAD. No hay diferencias significativas entre debut en situación de CAD, según los grupos de edad estudiados.
El lugar donde se realiza el diagnóstico no ha variado a lo largo de los años (p> 0,05).
Conclusiones: *1*. La incidencia de debut de diabetes en la edad pediátrica va aumentando de forma evidente. *2*. A pesar de que el porcentaje de CAD continúa siendo elevado, se aprecia una disminución en el número de casos. *3*. La orientación y el diagnóstico en Centro de Salud no ha mejorado a lo largo de los años a pesar de campañas de divulgación.

17
IMPORTANCIA DEL DIAGNÓSTICO DE ENFERMEDAD CELIACA EN LA DIABETES TIPO 1 EN EDAD PEDIÁTRICA

Y. Nóvoa Medina, P. De la Calle Tejerina, M. Lopez Capapé, C. Camarero, M. Alonso y R. Barrio
Hospital Ramón y Cajal. Pediatría. Endocrinología Pediátrica. Madrid.

La incidencia de enfermedad celiaca (EC) en la diabetes tipo 1 es de alrededor del 4,1% (2 al 10,4), muy superior a la de la población general que oscila entre el 0,2 y el 0,5%. Todavía está cuestionado la necesidad del despistaje sistemático. Con mucha frecuencia cursa de forma silente aunque con posibles repercusiones a medio y largo plazo.

Objetivo: Analizar la incidencia y características de la enfermedad celiaca así como el impacto de su tratamiento en el estado nutritivo, crecimiento y control metabólico de la diabetes.
Pacientes y métodos: De 261 pacientes controlados con diabetes tipo 1 en nuestra Unidad de Diabetes, 25 fueron diagnosticados de enfermedad celiaca (9,5%). Valoramos al momento del diagnóstico: asociación con otras enfermedades autoinmunes, características clínicas, repercusión de su diagnóstico y retirada de gluten en la crecimiento valorado por la talla y del control metabólico mediante la HbA1c media.
Resultados: De los pacientes con DM diagnosticados de EC, el 33% eran varones. La media de edad al diagnóstico de DM1 fue de 7 ± 5 años y de la EC 9,25 ± 5,5 años. Tres pacientes fueron diagnosticados de EC antes de la DM1 (media de edad al diagnóstico de DM 9,5años y media de edad de EC de 3,25años). En 5 el diagnóstico fue simultáneo (media de edad 11,5 años). En 14 el diagnóstico de EC fue posterior (media de edad al diagnóstico de DM1 de 4,5 ± 3,2 años y media de edad al diagnóstico de EC de 11 años [todos ellos sin clínica] con una media de tiempo de evolución de la DM de 5años). Cuatro pacientes con EC asociaban otras enf autoinmunes (2 TLC, 1 hepatitis autoinmune, 1 ANA +). En el grupo con diagnóstico de EC posterior al de DM1 no hubo diferencias significativos en cuanto a la talla, IMC, HbA1c y dosis de insulina medidas 1 año antes y 1 año después de la retirada del gluten de la dieta.
Conclusiones: *1.* El diagnóstico de EC es con mayor frecuencia posterior al de DM. *2.* Este diagnóstico es más frecuente en niñas y en los 4 primeros años de evolución de la diabetes. *3.* Su diagnóstico y retirada del gluten no parecen tener repercusión en su crecimiento ni en el grado de control metabólico de la DM. Se precisan series más amplias con evaluación a largo plazo para confirmar la necesidad del despistaje sistemático de EC.

18
EVALUACIÓN DEL CONTROL DE LA DIABETES MELLITUS TIPO 1 Y DE LA FUNCIÓN RENAL EN UNA COHORTE DE ADOLESCENTES EN UN HOSPITAL INFANTIL

M. García Ascaso, I. González Casado, J. Guerrero Fernández, A. Peña, E. Villasevil Llanos, R. Gracia Bouthelier

Hospital Infantil La Paz. Endocrinología Pediátrica (Unidad de Diabetología Infantil). Servicio de Nefrología Pediátrica. Servicio de Bioestadística. Madrid.

Introducción: La nefropatía diabética (ND) es la responsable de más del 40% de las insuficiencias renales terminales en Estados Unidos. Aproximadamente un 25% de los pacientes con Diabetes Mellitas (DM) desarrollarán ND, por lo que incansablemente se buscan marcadores clínicos y analíticos que informen sobre la posibilidad de desarrollarla, con el fin de idear tratamientos o estrategias que la prevengan o eviten su progresión una vez establecida.
Objetivo: Evaluar en una cohorte retrospectiva de adolescentes los parámetros de control de la DM e intentar relacionarlos con los parámetros de la función renal estudiados.
Pacientes y métodos: Se incluyeron 28 pacientes, 14 mujeres y 14 hombres con una edad media al momento del estudio de 17 ± 1.9 años. La mediana de la edad al debut fue de 6.9 años (4.02-9.37). El 85.7% de los pacientes presentaban un tiempo de evolución de la DM mayor de 5 años y el restante algo menor. Se recogieron las 4 últimas cifras de HbA1C de cada paciente para analizar el control metabólico en el último año. En todos se estudió el Filtrado Glomerular (FG), el Aclaramiento de Creatinina (ClCr) y los niveles de Microalbuminuria Minutada (MM) como índice de excreción de albúmina. Así mismo se recogieron los niveles de Cistatina C en 10 pacientes y el estudio de Monitorización Ambulatoria de la TA durante 24 horas (MAT) en 12. Se recogieron los antecedentes personales de cada uno así como los familiares de DM.
Resultados: De los adolescentes estudiados 6 presentaban hipotiroidismo primario y 1 insuficiencia suprarrenal autoinmune. La media de insulina UI/kg/día fue de 0.86. Un 86% de los pacientes tenía terapia de tipo intensivo, es decir, 3 o más inyecciones de insulina al día. Debido a que la mayoría son casos históricos, sólo el 25% tenían las pautas actuales de "basal-bolus" con análogos de acción lenta e insulinas ultrarrápidas. Se estratificó a los pacientes en diversas categorías según el sexo, la edad de inicio de la DM, el Índice de Masa Corporal (IMC) y se compararon con las cifras de HbA1C media, cifras de microalbuminuria, alteración de la MAT y tasas de FG y ClCr no encontrándose relación con ninguna de ellas. La mediana de la HbA1C de todos los pacientes fue de 8,3 (7,78-9,16) por lo que el grado de control medio fue regular. Se encontró una relación estadísticamente significativa ($p < 0.05$) entre la microalbuminuria y las tasas de FG lo que demostró que las determinaciones técnicas eran adecuadas y que la mayor tasa de microalbuminuria se encontraba en estados de hiperfiltración, esto es > de 120 ml/min/1,73. También se encontró relación significativa entre la tasa de microalbuminuria de los pacientes y su tasa de Aclaramiento de Creatinina como índice de función renal. De los 12 pacientes a los que se le realizó MAT (Holter) sólo 2 mostraron un patrón anormal, esto es, un "no descenso" de la TA nocturna fisiológica. Debido al escaso número de pacientes evaluados no fue posible encontrar una relación con las cifras de microalbuminuria ni de HbA1C. Se observó, así mismo, que los grupos de regular (HbA1C 7.5-9) y mal control metabólico (HbA1C > de 9) presentaban mayores tasas de hiperfiltración que los pacientes bien controlados (HbA1C < 7.5). El 65% de los pacientes presentaban microalbuminuria minutada > 20 microg/min al menos en una determinación. En 5 pacientes se inició tratamiento con Inhibidores de la Enzima Convertidora de la Angiotensina (IECAs) desapareciendo la microalbuminuria en 2 de ellos.
Discusión: Estudios recientes en pacientes adultos revelan que la pérdida de la caída nocturna de la TA podría ser incluso previa a la aparición de la microalbuminuria como indicador de ND. En nuestro estudio no se ha podido demostrar debido al escaso número de pacientes a los que se les ha realizado MAT. Es importante reseñar el necesario control de la función renal de los adolescentes con DM sobre todo de larga evolución, aunque no exista elevación de microalbuminuria, por la elevada tasa de ND incipiente en estas edades.

19
VÍA CLÍNICA DEL DEBUT DE DIABETES MELLITUS TIPO 1 EN LA INFANCIA Y ADOLESCENCIA

I. González Casado, M.A. Cardiel Sanz, R. Gracia Bouthelier, *M. Santaolaya Cesteros, *M. Drake Canela, *G. Cancela Rivas, *E. Villasevil Llanos y *J. García Caballero

Hospital Universitario. S. Endocrinología Infantil y *S. Medicina Preventiva. Madrid.

Introducción: La Diabetes Mellitus tipo 1 (DM1) es una de las enfermedades crónicas más frecuente en la infancia y adolescencia. Es un importante problema de Salud Pública por: su elevada frecuencia, la gravedad de sus complicaciones, agudas y crónicas, y los problemas asistenciales que plantea su complejo tratamiento, que conlleva gran implicación de padres y pacientes. Las Vías Clínicas (VC) son mapas asistenciales que se aplican a enfermos con una determinada patología y un curso clínico predecible. Coordinan las dimensiones de la calidad asistencial: calidad científico-técnica, calidad en la información, participación y ajuste a las expectativas, y evaluación continua y gestión de costes. Ayudan a los profesionales sanitarios en la toma de decisiones, de acuerdo a la evidencia científica existente.

Objetivos: Plasmar la mejor práctica clínica, disminuyendo la variabilidad, en los niños con DM 1; mejorar la satisfacción del niño y familiares; promover el trabajo interdisciplinar; adecuar los registros de información para realizar una evaluación sin sesgos; fomentar la mejora continua de la calidad asistencial a los niños con DM.

Presentación, diseño y contenido del proyecto: La VC de DM Infantil fue elaborada de forma conjunta por los servicios de Endocrinología Pediátrica y Medicina Preventiva. La relación de documentos elaborados es la siguiente:

- Matriz científico-técnica (secuencia de actividades, en la que se plasma la mejor práctica clínica).
- Órdenes de tratamiento y cuidados (facilita la coordinación entre los profesionales).
- Hoja de Información al Paciente y Familiares (para mejorar la satisfacción del niño y de sus familiares).
- Programa educativo (5 Unidades Didácticas, impartidas una cada día del ingreso, por la enfermera educadora).
- Cuestionario evaluación de conocimientos adquiridos por familiares.
- Hoja de registro de conocimientos adquiridos en el programa educativo.
- Tríptico de Recomendaciones al Alta (se explica de forma clara y concisa aspectos a tener en cuenta en la vida cotidiana). Fichas de información sobre hiperglucemia, hipoglucemia y semáforo de la diabetes.
- Encuesta de satisfacción pacientes/familiares.
- Hoja de evaluación de la vía clínica (criterios, indicadores y estándares para la evaluación la calidad y su percepción).

Conclusiones: La VC de DM tipo 1 refleja la práctica clínica basada en la evidencia científica centrada en el enfermo y familiares.

El compromiso de los profesionales al desarrollar la VC hace disminuir la variabilidad de la práctica clínica en estos niños, coordinar a los profesionales sanitarios, aumentar la información de la familia, mejorar los registros de información y fomentar la mejora continua de la calidad asistencial ofrecida.

20
PECULIARIDADES DE LA DIABETES TIPO 1 EN NIÑOS CON ANTECENDENTES FAMILIARES DE PRIMER GRADO DE DIABETES TIPO 1

M.D. Gámez Gómez, P. Aguilera-Sánchez, R. Sánchez-Pérez, P. Cortés-Mora, E. López-Ruzafa y E. García-García

Complejo Hospitalario. Endocrinología Pediátrica. Almeria.

Objetivo: Describir las características de la diabetes tipo 1 en niños con antecedentes familiares de primer grado de diabetes tipo 1.

Pacientes y métodos: Revisión de las historias clínicas de los niños con diabetes tipo 1 diagnosticados antes de los 14 años en seguimiento en nuestro Servicio, recogiendo las siguientes variables: sexo, estación de nacimiento, antecedentes de diabetes y de enfermedades autoinmunes, estación de debut, edad de debut, tiempo previo al diagnóstico de síntomas de hiperglucemia, glucemia y bicarbonato al diagnóstico, presencia y duración de la fase de luna de miel, requerimiento insulínico y niveles de hemoglobina glicada en los 5 primeros años de evolución. Pruebas estadísticas chi-cuadrado, Fisher y análisis de la varianza.

Resultados: Se incluyen 204 niños con diabetes tipo 1, de los cuales 17 tenían antecedentes de primer grado de diabetes (10 en padres y 7 en hermanos).

No Antec	DM1 Fam	DM1 padres	p hermano	
Edad debut (años)	7,1 ± 3,7	5,7 ± 4,6	7,4 ± 4,0	0,44
Glucemia debut mg/dl	432 ± 182	414 ± 209	353 ± 120	0,54
CO3H debut mEq/l	16,4 ± 6,9	18,6 ± 8,1	22,7 ± 2,0	0,02
Semanas hiperglucemia	3,6 ± 4,3	1,9 ± 2,6	1,6 ± 2,9	0,02
Meses luna de miel	6,6 ± 7,1	6,7 ± 9,5	8,7 ± 7,5	0,64
Insulina debut U/kg/día	0,69 ± 0,33	0,59 ± 0,36	0,49 ± 0,23	0,11
Insulina 5º año evolución	0,97 ± 0,22	0,95 ± 0,06	0,92 ± 0,21	0,93
HbA_{1c} 5º año evolución	7,9 ± 1,2	7,8 ± 0,3	7,1 ± 0,4	0,32

Conclusión: Los niños diabéticos tipo 1 con antecedente familiar de primer grado de diabetes tipo 1 se diagnostican más precozmente y en mejor situación clínica, sin que esto repercuta de forma significativa en un mejor control metabólico ni en un menor requerimiento insulínico en la evolución de la diabetes.

21
PATRÓN ESTACIONAL DEL NACIMIENTO Y DEL DEBUT DE NIÑOS DIABÉTICOS TIPO 1

M.D. Gámez Gómez, P. Aguilera-Sánchez, P. Cortés-Mora, R. Sánchez-Pérez, M. Rodríguez-Martínez y E. García-García

Complejo Hospitalario. Endocrinología Pediátrica. Almería.

Objetivos: Comprobar si los niños diabéticos tipo 1 de nuestra provincia presentan un patrón en la estacionalidad de su fecha de nacimiento y de debut.

Analizar si la estación de nacimiento o de debut se asocia con alguna variable en la historia clínica de la diabetes tipo 1.

Pacientes y métodos: Revisión de las historias clínicas de los niños diagnosticados de diabetes tipo 1 con menos de 14 años de edad y seguidos en nuestro Servicio, recogiendo las

siguientes variables: sexo, estación de nacimiento, antecedentes de diabetes y de enfermedades autoinmunes, estación de debut, edad al debut, tiempo previo al diagnóstico de síntomas de hiperglucemia, glucemia y bicarbonato al diagnóstico, presencia y duración de la fase de luna de miel, requerimiento insulínico y niveles de hemoglobina glicada en los 5 primeros años de evolución. Pruebas estadísticas chi-cuadrado, Fisher y t de Student.

Resultados: Se incluyen en el estudio 204 niños y adolescentes (108 varones). 110 niños (54%) nacieron en los meses cálidos (primavera y verano) frente a 94 (46%) en los meses fríos (otoño e invierno). Por el contrario, 110 niños (54%) se diagnosticaron en los meses fríos frente a 94 (46%) en los meses cálidos.

En el sexo masculino no se observó ninguna diferencia estacional, mientras en el femenino hubo una mayor proporción de nacimientos en meses cálidos, que no fue estadísticamente significativa (p = 0,2) y una mayor proporción de debuts en meses fríos que sí fue significativa (p = 0,016).

No hubo diferencias en los patrones estacionales en los tres grupos de edad al debut (antes de 5 años, entre 5 y 10 y entre 10 y 14 años).

Ni la estación de nacimiento ni la de debut se asociaron con ninguna de las variables recogidas.

Conclusiones: Los niños con diabetes tipo 1 diagnosticados antes de los 14 años en nuestra provincia muestran el patrón de estacionalidad típico con predominio de nacimientos en primavera y verano y predominio de debuts en meses fríos, si bien estos hallazgos se restringen al sexo femenino. Ni la estacionalidad en el nacimiento ni en el debut condicionan otras variables de la historia clínica del niño diabético tipo 1.

22
LAS NECESIDADES DE LOS NIÑOS CON DIABETES EN EL COLEGIO

B. Amillategui Sánchez
Fundación para la Diabetes. Madrid.

Antecedentes: Los niños con diabetes deben tener las mismas oportunidades que otros niños referentes al acceso a: colegios, formación académica y actividades no académicas y extracurriculares. Los colegios les deben proveer de un ambiente sanitariamente seguro.

Objetivo: Identificar y cuantificar los problemas que los niños con diabetes (3 a 16 años) tienen en su vida escolar.

Método: Se llevaron a cabo 499 entrevistas a padres de niños con diabetes escolarizados en 324 centros, con la colaboración de educadores en diabetes de 13 hospitales públicos de la Comunidad de Madrid.

El estudio se llevó a cabo entre noviembre 2004 y abril 2005 por la Fundación para la Diabetes.

Resultados:

• Principales resultados (% niños):

• 80% no cuentan con el apoyo apropiado (enfermera) para manejar su enfermedad, 44% de los padres tuvieron que cambiar de trabajo para poder atender a sus hijos en el horario escolar

• 12% no saben hacerse el autocontrol

• 30% no saben inyectarse solos las dosis necesarias de insulina, teniendo que cambiar su pauta de insulina un 16%

• 9% han sufrido alguna hipoglucemia grave en el colegio

• 5% no han sido admitidos en el colegio, 8% han tenido que cambiar de colegio y 9% sufrieron de algún tipo de discriminación

• 72% de los padres piden que haya un enfermero en el colegio, y 66% opinan que los profesores deberían tener mayor información sobre la diabetes en general y las situaciones de emergencia en particular.

Conclusiones: Los niños con diabetes siguen sufriendo discriminación, debida a su enfermedad, en un porcentaje bajo pero significativo.

Los profesores deberían mejorar sus capacidades para atender las necesidades de los niños con diabetes. Para propiciar un entorno seguro se necesita apoyo de personal cualificado en todos los colegios.

23
CONSULTA DE EDUCACIÓN GRUPAL DE DIABÉTICOS. NUESTRA EXPERIENCIA TRAS CINCO AÑOS DE FUNCIONAMIENTO

S. Rico de Cos, I. Martinez Marin, A. Garcia Blanca y A.P. Amadeu da Costa
Hospital Universitario de Puerto Real. Pediatria. Puerto Real. Cadiz.

Introducción: Desde el 19 de abril del 2001, se abre al público una consulta para diabéticos, en jornada de tarde, con aquellos niños a los que se les había diagnosticado Diabetes Mellitas tipo 1. Su dedicación es de 6 niños por semana divididos en dos grupos de 3, a los que acuden junto a sus padres. El tiempo de dedicación es de 2 horas por grupo.

Justificación: Los objetivos fundamentales de este grupo de niños son: los de asumir y aceptar su diabetes, conocimientos fundamentales de su trastorno metabólico, mejorar su calidad de vida, proporcionar los recursos necesarios para hacer del diabético un individuo capaz, activo y autónomo y finalmente evitar las complicaciones tanto inmediatas como tardías.

Material y métodos: Desde la apertura de nuestro Hospital en 1990 hasta la actualidad se han diagnosticado un total de 123 niños, aunque algunos no incluidos fueron trasladados al Hospital de Cádiz por carecer el nuestro, de Unidad de Cuidados Intensivos. El número de niños diagnosticados oscila entre 8 y 10 anualmente. Actualmente acuden a esta consulta un total de 61 niños, 32 mujeres y 29 varones en edades comprendidas entre los 3 y 18 años. Los no asistentes, que hacen un total de 62 niños, son consecuencias de se mayores de 18 años o asistir a otros centros para su control.

Resultados: La asistencia en cada consulta es del 90%, siendo la no asistencia mayor en los varones que en las mujeres, sobre todo en edades entre 14 y 18 años, posiblemente por coincidencias con exámenes o evaluaciones o por malos medios de comunicación, aunque estos los menos.

En ella se ha comentado con los padres, la problemática que tienen estos niños, haciendo referencias a: poca atención de la Sanidad Publica, trabas de la Sanidad para la obtención de medios para el autocontrol de la diabetes, mal funcionamiento de los Servicios de Urgencias tanto en los Centros Periféricos como en los Hospitales, donde la atención se puede demorar hasta tres o cuatro horas, cambios de médico en los Periféricos

que no hacen mas que empeorar la asistencia del enfermo crónico, la poca información sobre los productos dietéticos etiquetados como especiales para diabéticos sin referir su composición, en cuanto a la escolarización, algunos profesores recogen una amplia ignorancia sobre la problemática del niño diabético.

Conclusiones: *1.* La educación grupal es un sistema de gran ayuda para el diabético y sus padres, estando indicada en fases posteriores al diagnóstico de diabetes. *2.* Actualmente acuden un total de 61 niños con sus padres, estando satisfechos de la sistemática. *3.* Creemos que es la única consulta de este tipo de educación diabetológica existente en la Comunidad Andaluza.

24
SEGUIMIENTO DE NIÑOS DIABÉTICOS EN BALEARES CON EDAD INFERIOR A 6 AÑOS

M. Caimari Jaume, C. Maroto Garcia, S. Yeste; J. Ferragut Marti, J.A. Peña, G. Perez Esteban*

Unidad de Endocrinología Pediátrica. *Laboratorio de Análisis Clínicos. Hospital Universitario Son Dureta. Palma de Mallorca. Pediatria. Baleares.

El control de la diabetes en edad preescolar es difícil por varias razones: infecciones frecuentes, ingesta y actividad física variables, dificultad en la dosificación de pequeñas cantidades de insulina, incapacidad para expresar los síntomas, problemas para la administración subcutánea (escaso panículo adiposo, escasa colaboración del niño).

Material y métodos: Se han revisado las historias de 49 pacientes diabéticos de edad inferior a 6 años en el momento del debut, ingresados en el hospital Son Dureta entre 1980 y 2005 .Según la edad al debut se han dividido en tres grupos : I) 0-2 años; II) 2-4 años; III) 4-6 años. Se analizan las siguientes variables: sexo, peso al nacer, tipo de lactancia, presencia o no de cetoacidosis en el momento del debut ,mes del ingreso inicial, positividad de los ICA y otros marcadores de autoinmunidad, y control metabólico (HgA_1C) a lo largo de la evolución de la enfermedad y su relación con la dosis de insulina, los distintos tipos de insulina utilizados, así como las complicaciones observadas .El análisis estadístico se hace con el método de ANOVA, con test de homogeneidad de varianza.

Resultados: El grupo más numeroso corresponde a los niños de más de 4 años (n = 23 pacientes). No se han hallado diferencias significativas en cuanto al sexo (V 23/ H 26), tipo de lactancia y peso al nacer. La incidencia se mantiene estable entre 1990 y 2005. Los meses de mayor incidencia fueron diciembre y septiembre, y menor entre mayo y julio. La incidencia de cetoacidosis al debut fue alta (21/49) .Los marcadores de autoinmunidad fueron positivos en 12/17 pacientes. El valor medio de Hb A_1C al debut fue de 9,84% (DE = 2,17). Los valores más bajos se alcanzaron a los 6 años de seguimiento en el grupo I (7,73%, DE 0,75), y en el grupo II (7,20%,DE 0,75) y a los 8 años en el grupo III (7,73% ,DE 1,49). No se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas para la HbA1C en todo el período estudiado y para cada grupo. Las dosis de insulina al alta fue de 0,83 (0,44) µ/kg/día, disminuyendo a lo largo del primer año; a los 3m era de 0,46 y a los 12 meses la mediana era de 0,67 µ/kg/d. A partir del primer año no se hallaron diferencias estadísticamente significativas. Después de doce años de seguimiento se han observado transtornos de conducta alimentaria(2) , hipotiroidismo por tiroiditis autoinmune (4), un episodio de enfermedad desmielinizante y un síndrome de Mauriac. Los controles de microalbuminuria y oftalmológicos han sido negativos en todos los casos.

Conclusiones: *1.* Dificultad del manejo de la diabetes en este grupo de edad. *2.* Incidencia sin cambios durante el período estudiado. *3.* Escasa positividad de los anticuerpos al debut. *4.* Alta frecuencia al debut de cetoacidosis. *5.* Niveles de HbA_1C por encima de los valores recomendados. *6.* Puede ser aconsejable, al menos en algunos casos recurrir al manejo con bomba de insulina.

25
PUESTA EN MARCHA DEL PROYECTO "APRENDER A VIVIR CON DIABETES"

F. Manzano Recio, M. Cordón Rodriguez y J. Prieto Veiga

Hospital Universitario de Salamanca. Endocrinología Pediátrica. Salamanca.

Introducción: En nuestro Hospital, la Educación Diabetológica (ED) a los niños, se venía realizando de forma no reglada, con el apoyo del Jefe de Servicio de Pediatría, pero sin el reconocimiento de la Dirección del Centro. Con el fin de influir en la Dirección, se realiza un proyecto pormenorizado que titulamos "Aprender a vivir con diabetes". Este proyecto ha sido aprobado e incluido en la Cartera de Servicios del Hospital a partir de Noviembre de 2003.

Objetivos: El objetivo general es "Mejorar los conocimientos en diabetes del niño y familiares", de forma que al finalizar el programa educativo sepan vivir con diabetes. Los objetivos específicos son: asistenciales, formativos, investigadores y gestores.

Material y métodos: El proyecto comienza con el análisis de necesidades y su justificación. Se establecen los grupos de incidencia crítica: niños, padres y profesores. Se elaboran 3 programas de formación: *1)* Básico o de supervivencia; *2)* Avanzado; *3)* Informativo: para profesores y alumnos según edad. Definimos la metodología educativa, el calendario-duración de los programas, el tiempo necesario para desarrollarlos, la forma de la Unidad y la manera de evaluación.

Resultados: *Nº de niños atendidos:* En el año 2004: 84/En el 2005: 98. *Nº de Debut:* En el año 2004: 9 (5 de Salamanca y 4 de otras provincias). En el año 2005: 13 (12 de Salamanca y 1 de otras provincias). *Edad media al debut:* 6,4 años.

Actividad Educativa: *Durante el ingreso:* Programa básico a 22 debut. Programa avanzado a 9 reingresos. *Consulta programada: 228 citas:* Programa avanzado y revisión metabólica: cuaderno de autocontrol, HbA1c capilar y resolvemos dudas. *Consulta no programada: 594 citas:* 482 en Hospital, 10 en la Asociación de Diabéticos, 16 en Colegios y/o con profesores, 8 con Servicios Sociales y 78 con familias de niños fuera del hospital. *Consultas telefónicas: 1077 llamadas:* 443 en el Centro Hospitalario y 634 a móvil de educadora. Se reciben de padres, profesores, enfermeras de Centros de Salud, Servicios Sociales, etc. Hacen referencia a complicaciones agudas y enfermedades intercurrentes, actuación ante situaciones especiales (ejercicio, excursión desde el colegio, comida fuera de casa, cumpleaños), dudas sobre medicación (antibióticos, antihistamínicos etc), vacunaciones (varicela, gripe, hepatitis etc), errores en el tratamiento insulínico, etc.

Actividad programada: Charlas grupales en Navidad y Campamento de verano 2005: Actividad educativa en diabetes, diaria.
Análisis de la HbA1c: La global es de 7,49%. En niños < 5 años es de 7,44%. En el grupo de 5-9 años es de 7,33% y en adolescentes de 7,8%.
Conclusiones: *1.* El Hospital de Salamanca ha incluido en su cartera de Servicios la Unidad de ED en Pediatría. *2.* Durante los años 2004-2005, se ha desarrollado el programa básico o de supervivencia en 22 niños, y el programa avanzado en todas las citas con niños y familiares, y en los reingresos. *3.* Se ha contactado con colegios y profesores a través de las madres en 16 ocasiones. *4.* El gran nº de llamadas telefónicas se traduce en la disponibilidad y capacidad de resolución que ofrece este medio las 24 horas del día. *5.* La realización del Campamento permite llegar a un gran nº de niños, utilizando la convivencia como apoyo psicológico y refuerzo educativo. *6.* La HbA1c obtenida como medio de valoración en comparación con las de estudios anteriores en nuestro medio ha mejorado: 7,49% (7,88-7,80).

26
INFLUENCIA DE LA ASISTENCIA A CAMPAMENTOS PARA NIÑOS Y ADOLESCENTES DIABÉTICOS EN LA CALIDAD DE VIDA DE ADULTOS

G.M. Lou Francés, E. Javierre Miranda, M. Ferrer Lozano, S. Conde Barreiro y M. Rodríguez Rigual

Hospital de Barbastro (Huesca). Hospital Infantil Miguel Servet. Zaragoza. Unidad de Diabetes Pediátrica. Zaragoza.

Objetivos: *1.* Valorar si la asistencia a los campamentos para niños y adolescentes diabéticos comporta una mejora en la calidad de vida pasada la adolescencia. *2.* Observar qué aspectos de la calidad de vida se ven más influidos en la vida adulta por haber asistido ó no a los campamentos.
Material y métodos: Hemos utilizado archivos de los campamentos organizados por la Unidad de Diabetes Pediátrica en Aragón, desde 1983. Hemos enviado el cuestionario de calidad de vida específico para la diabetes mellitus (EsDQOL), modificado y validado en español, a mayores de 19 años, que fueron asistentes a algún campamento organizado por nuestra Comunidad, y a no asistentes. De manera que han podido responder de forma libre y voluntaria.
El cuestionario consta de 43 preguntas distribuidas en 4 dimensiones: Satisfacción (15 items), Impacto (20 items), Preocupación social/vocacional (7 items) y la preocupación relativa a la diabetes (4 items).
Contestaron 112 ex asistentes y 33 no asistentes, 40% de respuesta en ambos casos. Se han diferenciado grupos además de SI/NO asistencia, según sexo, según hayan asistido 1 ó más años al campamento y según sean de procedencia urbana o rural. Así: Hombres 68 (47,5%) y mujeres 75 (52,44%). Asistentes 1 año: 41 (38,6%) y más o dos años: 65 (61,3%). Población rural: 63 (43,4%), población urbana: 82 (56,5%). Los anónimos no se han contabilizado en este estudio.
Resultados: Según la escala de Likert de 5 puntos para cada una de las 4 dimensiones: Satisfacción desde (1) muy satisfecho hasta (5) nada satisfecho, Impacto y Preocupación desde (1) Nunca impactado/preocupado hasta (5) siempre impactado/preocupado. Se han observado los siguientes resultados, no significativos mediante χ^2. Los datos han sido analizados mediante el paquete estadístico SPSS 12.0. (ver tabla).
Existe mayor "satisfacción" entre los no asistentes que en asistentes. La mayor "satisfacción" en los no asistentes se mantiene en los subgrupos según sexo y procedencia rural o urbana. Mayor entre los hombres que en las mujeres. Y existe mayor "satisfacción" entre los no asistentes de la población urbana que en los asistentes. Se ha visto que los asistentes de más de 1 año tienen mayor "satisfacción" que los asistentes de sólo un año.
Es menor el "impacto" para los asistentes procedentes de la población rural que para los no asistentes.
Menor "preocupación social" en los asistentes, y en las mujeres que en los hombres. Entre los hombres, menor los no asistentes. Y entre población urbana se ha visto menor "preocupación social" que en la rural. De la población rural la "preocupación social" menor en los no asistentes.
Conclusiones: Todos los diabéticos encuestados se muestran bastante satisfechos con su calidad de vida, aunque un poco más preocupados en relación con la problemática general de la Diabetes Mellitus.
No hemos encontrado influencia por haber asistido a campamentos, en la calidad de vida en diabéticos adultos.
Comentario: Este estudio no muestra las variaciones individuales en la percepción de la calidad de vida tras la asistencia al campamento.

27
DEMANDA ASISTENCIAL EN LOS NIÑOS DIABÉTICOS PREPUBERALES DEL HOSPITAL DE SABADELL: NECESIDAD DE EDUCACIÓN DIABETOLÓGICA

M. Vilà de Muga, R. Corripio, R. Nosàs, Imma Gallach, J. Rivera y I. Loverdos, Jacobo Pérez

Corporació Sanitària Parc Taulí. Unidad de Endocrinología Pediátrica. Servicio de Medicina Pediátrica. Sabadell. Barcelona.

Introducción: La Educación diabetológica ha supuesto un avance en la calidad de vida de los pacientes diabéticos: les ofrece un instrumento básico de soporte, les evita ingresos o visitas innecesarias a urgencias y les da confianza para manejarse en cualquier situación con su enfermedad.

	Total Asistentes	Total No Asistentes	Asistentes varones	No Asist. varones	Asistentes mujeres	No Asist. mujeres	Asist. 1 año	Asist. > 1año	Asist. pob. rural	No Asist. rural	Asist. Urbana	No Asist. Pob. Urb.
SATISFACCIÓN	36(2)	29(2)	29(2)	22(1)	36(2)	24(2)	36(2)	24(2)	30(2)	29(2)	36(2)	22(1)
IMPACTO	27(1)	28(1)	26(1)	24(1)	27(1)	28(1)	28(1)	27(1)	27(1)	32(2)	28(1)	19(1)
PREOCUPACIÓN SOCIAL	7(1)	9(1)	12(2)	9(1)	9(1)	12(2)	12(2)	14(2)	14(2)	10(1)	9(1)	9(1)
PREOCUPACIÓN DIABETES	8(2)	7(2)	8(2)	8(2)	8(2)	7(2)	8(2)	8(2)	8(2)	8(2)	8(2)	7(2)

Objetivos: Cuantificar la necesidad de educación diabetológica en el primer año desde el debut en niños prepuberales con diabetes mellitus tipo 1 (DM1), también describimos las características clínicas de su enfermedad.
Pacientes y métodos: Estudio retrospectivo de los niños menores de 9 años con DM1 controlados en la unidad de Endocrinología Pediátrica de nuestro centro (1992-2005) registrándose las variables: sexo, edad, debut, pauta de insulina, episodios de descompensación aguda grave, control metabólico (HbA1C media del primer año), número de visitas a educación diabetológica, endocrinología y urgencias (y motivo).
Resultados: Se han analizado 33 pacientes (16 niños) que debutaron con DM1 antes de los 9 años. La media de edad al debut fue de 5 años (SD 2,5) (rango 0,5-8,7). No se ha detectado ningún caso de hipoglucemia grave en el primer año. La manifestación al debut fue como cetoacidosis en 15 casos, cetosis en 14 e hiperglucemia en 4. La pauta de insulina habitual fue mezcla lenta-rápida mañana y noche, excepto en 2 casos que reciben insulina lenta con suplementos de ultrarrápida antes de las comidas. La hemoglobina glucosilada media es de 7,75% (SD 0,9) (valor referencia 4-6%). La demanda asistencial ha supuesto una media de 7,9 (SD 5,8) visitas de educación diabetológica, 5,1 (SD 2,7) al endocrinólogo y de 2,3 (SD 2,2) a urgencias. Ha habido 2 ingresos coincidiendo con una apendicitis aguda y un aplastamiento digital. Los motivos de consulta a urgencias fueron: 3 hipoglucemias leves, 8 gastroenteritis, 4 fiebre, 6 otitis, 5 amigdalitis, 7 cuadros catarrales, 8 bronquitis, 5 traumatismos, resto miscelánea.
Comentarios: *1.* Los niños diabéticos requieren una elevada asistencia sanitaria durante el primer año tras el debut hasta un mejor conocimiento de su enfermedad. *2.* La educación diabetológica durante el primer año permite reducir una sobrecarga a urgencias.

28
PREVENCIÓN DEL EDEMA CEREBRAL DURANTE EL TRATAMIENTO DE LA CETOACIDOSIS DIABÉTICA: NECESARIA REVISIÓN DEL PROTOCOLO SEEP 1991 Y SOFTWARE DE APOYO PARA EL COMPLEJO MANEJO Y COMO SOPORTE PARA UNA EVENTUAL REVISIÓN COLABORATIVA

M.T. Jiménez Busselo, V. Modesto Alapont*, J. Aragó Domingo y E. Ibiza Palacios*

Hospital Infantil Universitario La Fe. Pediatría: Urgencias Pediátricas y *UCI Pediátrica. Valencia.

Introducción: Le prevención del edema cerebral (EC), complicación letal y sorpresiva que acontece durante el período de reanimación metabólica del paciente pediátrico con cetoacidosis diabética (CAD), viene siendo el objetivo perseguido por todos los investigadores de este fenómeno. La confirmación científica de algunos de los mecanismos causales sugeridos han justificado sucesivos cambios en los protocolos de manejo de la CAD. Dos de ellos, la sobrehidratación y el aporte venoso de alta proporción de agua libre por perfusión de líquidos hipotónicos, (existiendo una demostrada hiperosmoloaridad intracelular cerebral a expensas de idiosmoles de lenta eliminación), son en parte imputables a protocolos pediátricos no adaptados para esta realidad. Pero, aún habiendo disminuido con los nuevos protocolos los índices de letalidad (antes > 20%, hasta el 0% según autores) y secuelas neurológicas tras EC, no todos los grupos hallan los mismos índices de éxito al aplicarlos. La interpretación para algunos es que otros mecanismos, aún desconocidos y relacionados con la insulinoterapia, se escapan al control clínico, mientras que otros invocan razones de inadecuada adhesión, sin duda involuntaria, al cumplimiento complejo de las cautelas preventivas aconsejadas, haciendo énfasis en que la repetición de evaluaciones clínicas y bioquímicas es la que asegura la adaptación exquisita del tratamiento a aplicar hora a hora, así como el reconocimiento precoz de problemas. De hecho, la comparación entre resultados de distintas series se ha visto habitualmente dificultada por la omisión de registros de observación que hacen poco fiable la obtención de conclusiones.
Objetivos. *1.* Difundir y facilitar la aplicación de las cautelas necesarias en el tratamiento de la CAD, en evitación de EC. *2.* Modificar el protocolo de CAD de la SEEP, vigente desde 1991, habida cuenta de que esta institución constituye un referente científico de primera elección para profesionales de dentro y fuera de nuestro país. *3.* Brindar una herramienta de monitorización y registro de decisiones diagnóstico-terapéuticas, que facilite la adhesión coherente a un mismo protocolo de todos los profesionales que intervienen en cada caso, desde la detección de la CAD hasta su derivación a UCIP, siendo conocida la trascendencia de las actuaciones terapéuticas de la primera fase de la reanimación. *4* Conseguir que el software que proponemos sirva como instrumento para el registro reglado y mejor comparabililidad de las actuaciones médicas y evoluciones de los casos, pudiendo incluso ser utilizado como soporte de un eventual estudio prospectivo colaborativo, entre centros o unidades de CIP, y para la evaluación de resultados; a tal fin proponemos que pudiera quedar colgado en la Web de la SEEP para su descarga por los profesionales interesados.
Material y métodos: Edición de un documento protocolo de tratamiento de CAD, habilitado ya en la UCIP de nuestro centro y fundamentado en la experiencia publicada de investigadores clínicos con muy significativa reducción de casos de EC en sus series, debiendo destacar las siguientes cautelas introducidas: *a)* estimación individualizada de la deshidratación (habitualmente 4-7% y nunca mayor de 10%); *b)* distribuir la administración del volumen total de déficit más mantenimiento de líquidos a ritmo constante y por igual a los largo de 48 horas, una vez superado el shock si lo hubiera; *c)* administración en todo momento de fluidos isotónicos mediante la técnica de las "dos bolsas" de perfusión, para ajustes en función del ritmo de descenso glucémico; *d)* monitorización estrecha de la natremia, osmolalidad plasmática e hiatos aniónico y osmolar, persiguiendo el mantenimiento o ascenso de la natremia durante la reanimación metabólica como indicio de seguridad, y *e)* monitorización estrecha de signos neurológicos menores y mayores para la instauración precoz de tratamiento de sospecha de EC.
La monitorización clínica y bioquímica estrecha del paciente es fundamental para el éxito del protocolo, pero alguno de los parámetros a vigilar exigen para su obtención cálculos matemáticos repetidos; para asegurar y facilitar su registro se adjuntan al protocolo dos documentos: *a)* hoja impresa de texto con parámetros de monitorización y órdenes médicas de con-

troles a efectuar por enfermería a la cabecera del paciente, con su respectiva cadencia horaria en formato tabla, y *b)* hoja informatizada de cálculo y registro de datos de monitorización y tratamiento; se ha elegido el programa Excel por su cualidad multiplataforma que garantiza su "usabilidad" desde muy diferentes sistemas operativos y facilita su difusión.

Comentario: La evidencia científica alumbra la casi certeza de que el EC no es, como creíamos, un fenómeno exclusivo del paciente pediátrico en CAD (incluidos adolescentes de 60-70 kg), sino más bien de los protocolos pediátricos de manejo de ésta. Esta complicación mata y crea secuelas graves. Opinamos que la SEEP, como entidad científica de referencia que es, debe asumir la responsabilidad de divulgar las nuevas cautelas de prevención de EC conocidas, mediante la publicación de un nuevo protocolo adaptado a esta realidad, y alentar la investigación clínica colaborativa, para la cual los autores de este trabajo pretenden aportar documentos de partida y herramientas de ayuda.

29
INFLUENCIA DE LOS ANÁLOGOS RÁPIDOS Y LENTOS DE INSULINA EN EL CONTROL METABÓLICO DE LA DM TIPO 1

S. de Murcia Lemauviel, S. de Murcia Lemauviel, M.A. Fuentes Castelló, A. Seguí, M.J. Ferrández Belenguer y F. Vargas Torcal

Hospital General Universitario de Elche (Alicante). Pediatría-Unidad Endocrinología Pediátrica. Elche (Alicante).

Introducción: En los últimos años se han introducido en el tratamiento de la DM los análogos de insulina, dos rápidos (lispro y aspártica) y dos lentos (glargina y detemir) con la intención de mejorar el control metabólico y la calidad de vida de los pacientes, no habiendo aún evidencia clara de si lo primero se ha conseguido.

Objetivo: Determinar si los análogos de insulina (rápidos y glargina) son capaces de mejorar el control metabólico de la DM tipo 1 en un grupo de pacientes diagnosticados en la edad pediátrica.

Material y métodos: Estudio retrospectivo con un grupo de 34 pacientes (24 mujeres) diagnosticados de DM tipo 1 a una edad media de 7,6 ± 4 años, habiéndo transcurrido en todos al menos dos años desde su debut para evitar la fase de "luna de miel". Se identifican tres periodos en relación con su pauta de tratamiento: Periodo 1, previo a la introducción de los análogos de la insulina en el que están tratados con insulina regular y NPH o NPL; periodo 2 en el que se utilizan los análogos rápidos de insulina junto con NPH o NPL y periodo 3, aquel en el que tratamiento se basa en análogos rápidos e insulina glargina. La duración media en años de cada periodo es 3,1 ± 1,9 para el primero, 2,5 ± 1 para el segundo y 1,7 ± 0,3 para el tercero.

En cada periodo se determina la mejor y la peor media anual de HbA1C con sus respectivos requerimientos de insulina total y de análogos rápidos. El análisis estadístico se realiza mediante t de Student con el programa SPSS (versión 12.0).

Resultados: Observamos que la mejor media anual de HbA1C baja del periodo 1 al 2 de 8,09 ± 1,01 a 7,64 ± 0,61 ($p < 0,05$), no variando de manera significativa del periodo 2 al 3 (7,73 ± 1,12, $p = 0,6$) ni del 1 al 3 ($p = 0,17$). En cambio, la peor media anual de HbA1C disminuye tanto del periodo 1 al 2 (de 9,12 ± 1,24 a 8,36 ± 0,99, $p < 0,05$) como del 2 al 3 (7,78 ± 0,73, $p < 0,05$). Por otra parte, los requerimientos totales de insulina sólo cambian de manera significativa del periodo 1 al 2 dentro del grupo de las mejores medias anuales de HbA1C (de 0,85 ± 0,3 a 1,08 ± 0,27, $p < 0,01$). Los requerimientos de los análogos rápidos aumentan significativamente del periodo 2 al 3 tanto entre las mejores medias anuales de HbA1C (de 0,21 ± 0,11 a 0,46 ± 0,24, $p < 0,001$) como entre las peores medias anuales (de 0,24 ± 0,1 a 0,38 ± 0,17, $p = 0,01$).

Conclusiones: *1.* En nuestro estudio, la mejor media anual de HbA1C disminuye con la introducción de los análogos rápidos sin diferencias significativas al añadir al tratamiento los análogos lentos. Sin embargo, la peor media anual de HbA1C sí que mejora con ambos tipos de análogos, sugiriendo una capacidad de éstos para disminuir los periodos con mal control metabólico disminuyendo la dispersión de las HA1C. *2.* Los requerimientos totales de insulina no registran globalmente cambios significativos con los distintos tipos de insulina y los de análogos rápidos aumentan cuando se sustituye la insulina NPH por glargina.

30
CONTROL DE LA DIABETES TIPO 1 EN PACIENTES PEDIÁTRICOS AL PASAR DEL TRATAMIENTO CON INFUSOR CONTINUO DE INSULINA A MÚLTIPLES DOSIS CON ANÁLOGOS DE ACCIÓN RÁPIDA Y PROLONGADA

M. Martín Frías, E. Colino, A. Carcavilla, M. Alvarez, E. Lara y R. Barrio

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

El tratamiento con bomba de infusión continua (BICI) es una de las nuevas opciones terapéuticas en el tratamiento de la DM 1, también en la edad pediátrica. Además de intentar un óptimo control metabólico, su objetivo es mejorar la calidad de vida de estos pacientes. La opción terapéutica del tratamiento con múltiples dosis (MDI) de análogos de insulina de acción rápida y prolongada ha permitido, también, mejorar el control metabólico con unos horarios más flexibles.

Objetivo: valorar el control metabólico de cuatro pacientes que tras un periodo de tratamiento con BICI, voluntariamente, decidieron cambiar a tratamiento con DMI con análogos.

De 35 pacientes en tratamiento con BICI en nuestra Unidad, cuatro pacientes puberales abandonaron voluntariamente este tipo de terapia tras una media de 14,5 meses (4 a 26). Los motivos fueron: dolor en la zona de inserción del catéter por falta de tejido subcutáneo en la 1ª paciente, viaje al extranjero en la 2ª paciente y falta de motivación en los dos últimos pacientes. Previo al tratamiento con BICI, la primera paciente recibía tratamiento con análogo de acción prolongada y los otros tres con NPH como insulina retardada. Características y evolución en las tablas 1 y 2:

Solo el paciente nº 3 tuvo una hipoglucemia grave durante el tratamiento con BICI y ninguno de ellos con el tratamiento posterior con MDI. Ningún paciente presentó episodios de cetoacidosis con BICI ni con MDI. No hubo cambios significativos en el grado de control metabólico entre ambas terapias. Solo el paciente nº 4 ha vuelto voluntariamente al tratamiento con BICI a los 4 meses de la retirada.

Tabla 1.

Caso	Sexo	Edad debut DM1 (años)	Edad inicio BICI (años)	Duración tto BICI (meses)	Media HbA1c (%) un año previo BICI	Media HbA1c (%) durante tto BICI	Media HbA1c (%) con MDI tras BICI	Seguimiento con MDI tras BICI (meses)
1	M	6,5	11,9	8	6,6	6,4	6,7	9
2	M	8	13,9	20	7,2	7,9	7,6	9
3	M	6	13,5	4	7,2	7,4	7,4	20
4	V	8,7	13,8	26	7,0	7,2	7,5	4

Tabla 2.

	IMC (kg/m2)/DE		Insulina (U/kg/d)		Relación Basal (%)/Bolus (%)	
Caso	BICI	DMI	BICI	DMI	BICI	DMI
1	15,7/-1,1	15,4/-1,3	0,77	1,1	61/39	65/35
2	23/0,8	23,8/1,2	0,79	0,9	47/53	49/51
3	19,3/-0,2	21,7/0,4	0,71	0,6	48/52	44/56
4	21,6/0,5	21,5/1	0,75	0,8	34/66	38/62

Conclusiones: *1*. El tratamiento con BICI o con MDI con análogos permite obtener un control metabólico semejante. *2*. Hay que tener en cuenta la motivación y el grado de aceptación del paciente antes de comenzar con cada tipo de terapia.

31
TRATAMIENTO CON INSULINA GLARGINA VERSUS BOMBA DE INSULINA EN UN MISMO GRUPO DE PACIENTES PEDIÁTRICOS

M. Torres Lacruz, P. Casano, R. Diaz, C. Anguita y A. Gomez

Hospital Universitario de Sant Joan de Déu. Endocrinología Pediátrica. Barcelona.

Introducción: La aparición de los análogos de insulina lenta ha supuesto una mejoría en el tratamiento de la DM1 en niños y adolescentes diabéticos. La pauta de tratamiento bolus-basal es bien aceptada por la población pediátrica por su mayor flexibilidad en horarios y dieta. Actualmente es el tratamiento más frecuente en nuestros pacientes de 6 a 18 años. Un grupo de 10 pacientes tratados con análogos de insulina lenta y rápida han sido transferidos en el último año y medio a tratamiento con bomba de insulina por diferentes indicaciones. Ello nos ha permitido establecer algunas comparaciones entre ambos tratamientos en los mismos pacientes.

Objetivo: Comparar diferentes parámetros relacionados con el tratamiento y control metabólico en un mismo grupo de pacientes tratados primero con pauta bolus-basal con insulina glargina y análogo de acción rápida y posteriormente con bomba de insulina.

Material y métodos: Todos los pacientes evaluados recibían tratamiento con análogo de acción prolongada (insulina glargina en 1 dosis diaria) y análogo de acción rápida (lispro o aspártica) antes de las comidas con anterioridad al tratamiento con bomba de insulina. Los motivos del cambio fueron: 2 pacientes por hipoglucemias severas, 5 por fenómeno del alba y mal control metabólico, 1 por mala aceptación del número de inyecciones a administrar y 2 por problemas en las zonas de inyección.

Todos los pacientes utilizaban correctamente el modelo nutricional con intercambio de raciones.

La edad media al debut era de 7,1 años (r = 2-8,9), la edad media de inicio de la insulina glargina fue a los 10,8 años (r = 6-14,5) con un tiempo medio de evolución de la diabetes de 5,3 años (r = 0,5-11 años). La edad media de estos pacientes en el momento de pasar a terapia con bomba de insulina era de 11,7 años (r = 6,2-14,9) con un periodo previo de tratamiento con I.glargina de 0,6 años (r = 0,3-1,4)

Las variables comparadas del tratamiento han sido: dosis de insulina total al día (U/kg/d), porcentaje de insulina basal y cantidad de bolus administrados. Se valora también la evolución del control metabólico: HbA1c, número de hipoglucemias moderadas/graves al mes y episodios de cetoacidosis cada 6 meses.

Resultados: Para el estudio estadístico se utilizó una prueba no paramétrica (Test de Wilconxon) para datos pareados.

La dosis media de insulina al día (U/kg/d) con insulina subcutánea era de 1,1 (r = 0,8-1,3) y con bomba de 0,9 (r = 0,6-1,1), esto supone una reducción de la dosis total en los pacientes en tratamiento con bomba estadísticamente significativa (p = 0,0065).

El porcentaje medio de insulina basal con glargina era del 58,3% ± 3,9, con el cambio a la bomba el porcentaje medio de insulina basal se redujo al 48,1% ± 3,2, siendo esta reducción estadísticamente significativa (p = 0,0051). La distribución de los bolus pre-prandiales es similar en ambos tratamientos sin embargo, los pacientes con bomba, utilizaban un mayor número de bolus al día para pequeñas ingestas dado que ello no suponía otra inyección. El número medio de bolus administrados con la pauta subcutánea es de 3-4/día y con bomba de insulina de 4-7/día.

El control metabólico fue valorado según parámetros analíticos y clínicos. El parámetro analítico utilizado fue el valor medio de HbA1c determinado durante el tratamiento con insulina glargina (8,9% ± 1,3) y el nivel de HbA1c a los 6 meses de iniciar el tratamiento con bomba (7,7% ± 0,8).

El número de hipoglucemias mensuales mejoró en aquellos pacientes en los que éstas fueron la indicación del cambio de tratamiento. Solo una paciente adolescente con control muy inestable presentó descompensaciones cetoacidóticas durante el tratamiento con glargina y posteriormente con bomba.

Conclusiones: El tratamiento insulínico basado en pautas bolus-basal tanto en terapia subcutánea con análogos de insulina como con bomba de insulina, es el más fisiológico para el control de la diabetes tipo 1.

En algunos pacientes, el tratamiento con bomba de insulina puede mejorar los resultados del tratamiento subcutáneo, disminuyendo el nivel de Hb A1c sin aumentar el número de hipoglucemias.

Los pacientes con bomba de insulina presentan requerimientos de insulina total al día menores que los pacientes con insulina subcutánea. El porcentaje de la dosis basal es más baja en los pacientes con bomba y la cantidad de insulina administrada mediante bolus más elevada lo cual, según varios estudios y en nuestra experiencia, es un factor determinante para conseguir un mejor control metabólico.

32
SÍNDROME DE MAURIAC

J. Gentil González, S. Bernal Cerrato, J.A. Bermúdez de la Vega y J. González Hachero

Hospital Universitario Virgen Macarena. Sección de Endocrinología y Nutrición Pediátricas. Sevilla.

El síndrome de Mauriac supone una rara complicación crónica, no vascular, de la diabetes mellitus (DM) tipo 1 mal controlada. Se caracteriza por hipocrecimiento, pubertad retrasada y hepatomegalia.

Caso clínico: Adolescente mujer de 14 años y 2 meses de edad, afecta de DM tipo1, que consulta por hipocrecimiento y pubertad retrasada.

Antecedentes personales: DM tipo 1 desde los 9 meses de edad; mal control metabólico mantenido durante el seguimiento (HbA1c sérica, en los 2 últimos años, de 12,4 y 14.5%, descompensaciones cetoacidóticas a los 9 y 10 años de edad, crisis parciales complejas por hipoglucemias graves a los 10 años de edad); talla 12 meses antes, 144,5 cm; falta de progresión del desarrollo sexual en los últimos dos años; dolor abdominal ocasional referido al cuadrante superior derecho. Antecedentes familiares: padre, DM tipo 1; abuelo paterno y abuela materna, DM tipo 2; talla diana: 173 cm, no antecedentes de pubertad retrasada.

Exploración física: facies redondeada, distensión abdominal; hepatomegalia de 4 cm, áreas de lipohipertrofia en miembros inferiores, limitación de la movilidad articular. Antropometría: talla, 146,8 cm (-1.65 DE*); peso, 39.2 kg; IMC, 18.2 kg/m^2 (-0.61 DE*),% IMC, 88%*; relación segmento superior/inferior: 0.97; braza, 149 cm; índice cintura/cadera, 0,91; desarrollo sexual, Tanner 2. No otros datos de interés.* F. Orbegozo

Exámenes complementarios: hemograma, metabolismo del hierro, perfil y serología hepáticas, metabolismo fosfo-cálcico/remodelado óseo, α-fetoproteína normales. HbA1c, 14.4%; microalbuminuria negativa; perfil lipídico, hipertrigliceridemia 198 mg/dl. Test de LHRH, FSH/LH basales 5/1,6, pico 8,1/12,7 mUI/ml; IGF-I 4,4, nmol/l, IGF-BP3 3264 ng/ml; prolactinemia, estradiol, TSH, T4 libre, ACTH, cortisol, DHEA-s en rango de normalidad para la edad. Anticuerpos antinucleares, antimitocondriales, antimúsculo liso, anti-TPO, antitiroglobulina, no elevados; Ac antitransglutaminasa 84 U/ml, IgA antigliadina 121.3 U/l. Edad ósea, 11años 6 meses. Ecografía abdominal, hepatomegalia homogénea. Fondo de ojo, microaneurisma mácula ojo derecho. Biopsia duodeno-yeyunal, atrofia vellositaria parcial leve. Estudio genético de enfermedad celiaca, pendiente. Densidad mineral ósea, 0.81 g/cm^2, -1.28 DE.

Discusión: La diabetes mellitus tipo 1, con mal control metabólico, puede asociarse a hipocrecimiento, pubertad retrasada, y, más raramente, hepatomegalia, constituyendo el síndrome de Mauriac. También, a osteopenia y limitación de la movilidad articular. En estos pacientes, las complicaciones microvasculares pueden aparecer antes de los 18 años de edad**.** La enfermedad celiaca también es una causa importante de hipocrecimiento y pubertad retrasada, en diabéticos tipo 1.

33
MONITORIZACIÓN CONTINUA EN PACIENTE CON DIABETES NEONATAL TRANSITORIA

L. Golmayo Gaztelu, E. Lara, M. López-Capapé, A. Carcavilla, M. Alonso y R. Barrio

Hospital Ramón y Cajal. Pediatría. Madrid.

La Diabetes Mellitus Neonatal Transitoria (DMNT) es una entidad rara. Con frecuencia reaparece en la segunda década de la vida. No se conoce en profundidad su evolución desde el periodo de remisión hasta el diagnóstico clínico. Clásicamente, esta evaluación se ha realizado mediante glucemias capilares domiciliarias y Sobrecarga Oral de Glucosa (SOG). El CGMS (monitorización continua de glucosa) puede permitir un despistaje más precoz de la alteración hidrocarbonada. Objetivo: Despistar precozmente la presencia de alteración hidrocarbonada en un paciente con DMNT mediante la monitorización continua de glucosa.

Paciente de 5 años de edad, diagnosticado de DMN a los tres meses de vida, en remisión desde los seis meses. Portador de la mutación de novo en la subunidad Kir 6.2 (Asn48Asp) [Dr Castaño], localizada en el exón 1. Antecedentes de Diabetes Mellitus tipo 2 en linea materna. Evolución: Durante los 5 años el paciente ha presentado hiperglucemias coincidiendo con tratamiento esteroideo por asma o en procesos febriles.

Edad	3 meses	6 meses	1 año	2 años	3 años	4 años	5 años
IMC (DE)	–0,19	0,03	–0,08	0,85	0,97	0,45	0,39
HbA1c (%) (vn 5,31± 0,21)	9	6,9	6,1	5,8	6,2	6,8	6
Péptido C basal (ng/ml)	0,9	1,4	2,2	0,8	0,9	1	<0,5
PéptidoC 6´ (test glucagón)	1,5	2,6	3,9	2,8	1,5	–	–
Glucemia ayunas (mg/dl)	1416	105	107	90	113	95	99
Glucemia 120´SOG	–	–	119	–	101	–	103
Péptido C 120´SOG	1,5	2,6	1,7	–	1,4	–	0,7
Insulinemia basal (µU/ml)	–	–	–	–	< 2	–	2,2
Insulinemia 120´SOG	–	–	–	–	3,3	–	2,6

El CGMS durante 5 días a los 5 años evidenció: glucemia media de 118 ± 24 mg/dl (40 a 210), excursiones glucémicas superiores a 140 mg/dl 17 e inferiores a 65 mg/dl seis. La duración por encima del límite superior fue del 16%, estando dentro del límite normal en el 82% y por debajo del 2%.

Conclusión: El estudio de las oscilaciones de glucosa mediante CGMS puede aportar información más precisa del metabolismo hidrocarbonado en estos pacientes y permite detectar de forma más temprana la recurrrencia de la diabetes. Estos pacientes podrían ser subsidiarios de tratamiento con sulfonilureas.

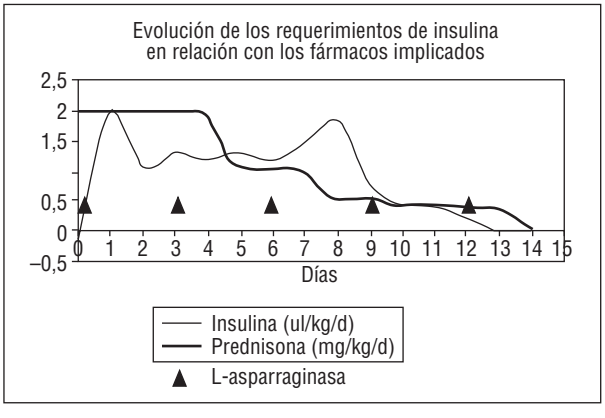
34
DIABETES MELLITUS INDUCIDA POR FÁRMACOS DURANTE EL TRATAMIENTO DE LA LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA

O. Pérez Rodríguez, J.L. Ruibal Francisco, C. Gil López, E. Aleo Luján y S. Rueda Esteban

Hospital Clínico San Carlos. Endocrinología Pediátrica y Oncología Pediátrica. Madrid.

Introducción: Es bien conocido que diversos fármacos pueden causar alteración de la secreción de insulina o bien destrucción de las células beta del páncreas. De ellos, los más frecuentemente evocados como diabetógenos son los corticoides y la L-asparraginasa. Se presentan 2 casos de pacientes afectos de leucemia linfoblástica aguda (LLA) en fase de tratamiento que presentaron diabetes mellitus de carácter transitorio.

Caso clínico 1: Varón de 5 años de edad diagnosticado 1 mes antes de leucemia linfoblástica aguda subtipo L2 precursor B que a los 25 días de haber comenzado con la quimioterapia según el protocolo BFM-2000, consistente en prednisona a 2 mg/kg/d diariamente, 5 dosis de L-asparraginasa a 370 UI/kg/dosis, vincristina y daunoblastina, consulta por decaimiento, astenia, anorexia, polidipsia y poliuria y pérdida de 3 kg de peso de 10 días de evolución. En la exploración se constata un regular estado general, con leve sequedad de mucosas, taquipnea de 30 rpm, discreta taquicardia (150 lpm) con tensión arterial normal. La analítica al ingreso muestra; acidosis metabólica (ph 7,27; pCO2 19 y BC 9 meq/dl) con anion gap elevado (30 meq/l); hiperglucemia (431 mg/dl); hiponatremia (Na 119 meq/l); normocaliemia y cetonuria. Su hemoglobina glicada fue 8,5%, y tenía un péptido C de 0,7 ng/ml (normal 1,1 a 5). Se realizó tratamiento según protocolo de cetoacidosis diabética precisando mantener perfusión continua de insulina durante 36 horas a una máxima dosis de 0,1 UI/kg/hora, pasando posteriormente a insulina subcutánea en pauta variable entre 1 a 3 pinchazos de distintos tipos de insulina según los controles de glucemia capilar, llegando a precisar dosis altas de insulina (máximo 1,9 UI/kg/día) que pudo retirarse 12 días después del diagnóstico En los 5 meses de seguimiento posterior del paciente no volvió a presentar hiperglucemias a pesar de haber recibido de nuevo tratamiento con L-asparraginasa y dexametasona.



Caso clínico 2: Mujer de 14 años diagnosticada 1 año antes de leucemia linfoblástica aguda subtipo L2 en recidiva de su enfermedad al año del diagnóstico. 4 días después de finalizar el primer ciclo por recidiva tumoral según el protocolo BFM-85 que consistía en prednisona 3 mg/kg/d durante 7 días, 2 dosis de L-asparraginasa, ara C y vincristina. Tras finalizar este ciclo presentó un cuadro de aplasia medular y choque séptico por lo que también recibió dexametasona IV a 0,25 mg/kg/dosis. En las analíticas realizadas se detectó hiperglucemia de 450 mg/dl y glucosuria sin cetonuria ni acidosis metabólica. Precisó insulinoterapia subcutánea durante 10 días. Al mes siguiente y durante un nuevo ciclo idéntico de quimioterapia, desarrollo un cuadro similar por lo que volvió a ser tratada nuevamente con insulina. Su hemoglobina glicada fue normal (5,8%). La paciente falleció 2 meses después a consecuencia de su enfermedad de base.

Conclusiones: *1.* La asociación de corticoides y L-Asparraginasa es la que con mayor frecuencia produce diabetes mellitus en los protocolos de quimioterapia antineoplásica por LLA. Esta combinación puede producir cuadros que van desde hiperglucemias asintomáticas hasta cetacidosis graves. *2.* Durante el tratamiento con protocolos de quimioterapia deben monitorizarse los niveles de glucosa plasmáticos para detectar hiperglucemias y tratarlas precozmente.

35
ESTUDIOS BIOQUÍMICOS EN DIABETES TIPO MODY 2 CONFIRMADA GENÉTICAMENTE

J.L. Guerra Diez, C. Luzuriaga, A. Rebollo, I. Estalella y L. Castaño

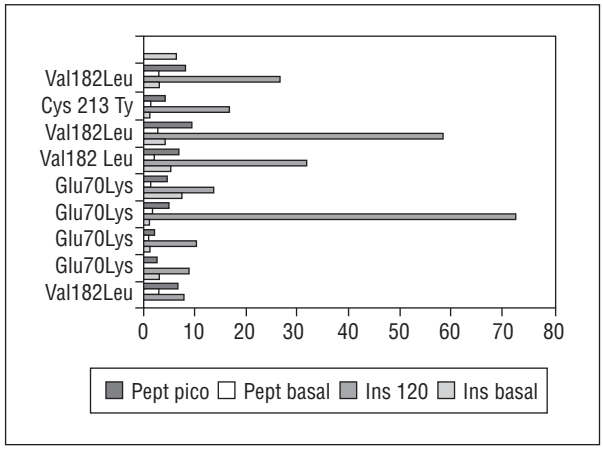
Hospital Universitario Marqués de Valdecilla Unidad Endocrinología Infantil. Hospital Cruces Laboratorio Investigación. Pediatría. Endocrinología Pediátrica. Cantabria.

Introducción: Sospechamos Diabetes tipo MODY cuando existe una hiperglucemia de transmisión vertical dominante en una familia como consecuencia de un defecto genético de células β y secreción inadecuada de insulina para la glucemia, con o sin alteración de su acción. Su evolución depende de la mutación presente, siendo la más frecuente la del gen de la Glucokinasa (GK).

Objetivo: Evaluar si las pruebas clínicas diagnósticas de diabetes: Sobrecarga Oral de Glucosa (SOG); ayudan al control y tratamiento de estos pacientes y/o difieren según el tipo de mutación.

Métodos: Nueve pacientes no obesos, estudiados por hiperglucemia, autoinmunidad para célula β pancreática negativa y diagnosticados genéticamente de MODY 2; se analiza la HbA1c y SOG (glucemia basal y 120´), insulinemias (0y 120´), reserva pancreática.

Resultados: La HbA1c elevada en 7 pacientes (SDS + 1,25 a + 3,75), dos pacientes con SDS -0,25, pero no coincidentes en el trastorno genético. SOG: sólo un paciente con glucemia > 200 mg/dl (201). Todos con criterios de tolerancia deteriorada a Hidratos de Carbono (HC) (glucemia a los 120´ de 150-190 mg/dl). De los 4 pacientes (familiares) con Glu70 Lys, sólo en 2 la reserva pancreática es deficiente. El resto, péptido-C basal y tras estímulo normal. La insulinemia basal más deficiente fue en los 2 pacientes con péptido-C basal indetectable (Glu70Lys). El paciente con Cys213Tyr presenta también insulina basal baja. Paradójicamente la insulinemia a los 120´más elevada fue en uno de los pacientes con Glu70Lys, miembro de la misma familia (ver gráfico).



Conclusiones: Los resultados bioquímicos no son uniformes dentro de una misma alteración genética. Todos presentan Tolerancia deteriorada a HC lo que sumado a la HbA1c en rango moderadamente alto obliga a insistir en el tratamiento dietético. Las determinaciones de insulinemia y reserva pancreática deficientes unidas a estas alteraciones bioquímicas aconsejan estudios de funcionalidad para definir más correctamente la patología de estos pacientes.

36
GINECOMASTIA PUBERAL PATOLÓGICA

N. Diaz Torrado[1], A.L. Gómez Gila?, M. Fernandez Cancio?, R. Arjona Martos?, L. Audí Parera? y C.J. del Valle Núñez?

[1]Hospital Infantil Virgen del Rocio. Sevilla. [2]Hospital Materno-Infantil Vall d´Hebrón. Barcelona. Endocrinología Pediátrica. Sevilla.

Introducción: La ginecomastia es la manifestación más común del exceso de estrógenos en los hombres. Durante la pubertad el aumento transitorio de las mamas puede ser fisiológico y ocurre, en un alto porcentaje de varones normales, a causa de un incremento en la producción de estrógenos, por aromatización de la testosterona, antes de que ésta alcance concentraciones que puedan oponerse a ellos.

Sin embargo, también existen condiciones patológicas de exceso relativo de estrógenos, en las que la actividad funcional de la testosterona está bloqueada y, como consecuencia de ello, se produce una ginecomastia permanente.

Caso clínico: Varón (46,XY) de 14 9/12 años que derivan del Servicio de Cirugía a la consulta de Endocrinología para valoración de ginecomastia bilateral que comenzó un año antes y que había aumentado llamativamente en los tres últimos meses.

Antecedentes personales: Hipospadias perineoescrotal, que ha precisado tres intervenciones, con escroto bífido; pene pequeño y hernia inguinal derecha intervenida.

Una tía materna está diagnosticada de ausencia de vagina sin que haya sido posible precisar más en el diagnóstico.

Examen físico: Aumento de tamaño de ambas mamas con palpación de tejido glandular > 4 cm. Vello púbico escaso y ralo. Pene pequeño. No se palpan testes en escroto ni en canal inguinal.

Exámenes complementarios: Test de Gn-RH: respuesta puberal normal con pico de LH de 20,8 UI/L. Test de hCG: respuesta elevada de testosterona (1502 ng/dl). Ecografía de mamas: aumento de la trama fibroglandular bilateral, sin nódulos.

Estudio del Gen del Receptor de Andrógenos (AR): Se identifica una mutación puntual (cambio de G por A en el codón 742 del exón 5) que predice en la proteína el cambio del aminoácido Metionina por Isoleucina (M 742 I). La madre del paciente es portadora de la misma mutación en heterocigosis.

Evolución y tratamiento: Se realiza orquidopexia bilateral de ambas gónadas que tienen un volumen de 10 ml. La ginecomastia regresa tras 6 meses de tratamiento con Tamoxifeno.

Comentarios: Aportamos un paciente con un cuadro de insensibilidad parcial a los andrógenos en el que se ha detectado una mutación missense (M742I) en el exón 5 del gen AR, que ya ha sido descrita en la literatura.

Aunque el motivo de consulta al endocrinólogo fue la ginecomastia, el paciente mostraba desde el nacimiento unos genitales no bien conformados que precisó varias intervenciones correctoras sin que, previamente, se hubiera estudiado la posible causa de la insuficiente virilización de los mismos.

37
SÍNDROME DE INSENSIBILIDAD A LOS ANDRÓGENOS (AIS)

N. Diaz Torrado[1], A.L. Gómez Gila?, M. Fernandez Cancio?, R. Arjona Martos?, L. Audí Parera? y C.J. del Valle Núñez?

[1]Hospital Infantil Virgen del Rocio. Sevilla. [2]Hospital Materno-Infantil Vall d´Hebrón. Barcelona. Endocrinología Pediátrica. Sevilla.

Introducción: El AIS es un trastorno causado por mutaciones en el gen del receptor de andrógenos (AR) localizado en Xq11,2-q12, que originan una deficiente virilización de los sujetos 46, XY afectos, a pesar de que los testes producen una cantidad de andrógenos normal o aumentada. La variable expresión fenotípica del síndrome ha conllevado a la clasificación del AIS en: *a)* forma completa (CAIS) y *b)* forma parcial o incompleta (PAIS), con un raro grupo de varones fenotípicamente normales con azoospermia.

La versión actual de la base de datos que recoge las mutaciones del gen AR que han sido publicadas (www.mcgill.ca/androgendb) refiere más de 300 mutaciones diferentes, siendo las de tipo missense más frecuentes en el dominio de unión a los esteroides, como los dos casos que comunicamos.

Caso clínico 1: Recién Nacido (RN) de 3315 gr, producto de gestación y parto normales, que presenta genitales de aspecto femenino, con labios mayores escrotalizados, palpándose en su interior dos formaciones ovoides de 1 ml, y vulva de aspecto normal con orificio uretral y fondo de saco vaginal de 0,5 cm de profundidad. Tiene una tía materna con amenorrea primaria y ha sido intervenida de hernia bilateral. Cariotipo 46 XY. No se visualizan útero ni anejos por ecografía. Test de hCG: pico de testosterona de 464 ng/dl.

Estudio del gen AR: Mutación puntual (GTG → TTG) en el exón 8 que predice en la proteína el cambio del aminoácido 903 (V903L); su madre es portadora de la misma mutación en heterocigosis.

Caso clínico 2: RN de 4.090 gr. Embarazo de 40 semanas que cursó con diabetes gestacional; parto con la ayuda de fórceps. Presenta genitales de aspecto femenino con labios mayores escrotalizados, palpándose en su interior dos formaciones ovoides de 1 ml, y mínima hipertrofia de clítoris (1 cm de longitud) visualizándose un pequeño seno urogenital con un saco vagi-

nal de 0,6 cm de profundidad. No refieren antecedentes familiares. Cariotipo 46 XY. Por ecografía se visualiza imagen compatible con útero de 14,9 x 8,9 mm. Test de hCG: pico de testosterona de 827 ng/dl.
Estudio del gen AR: Mutación puntual (CGC → CAC) en el exón 7 que predice en la proteína el cambio del aminoácido 855 (R855H); su madre es portadora de la misma mutación en heterocigosis.
Comentarios: Presentamos dos RN (46 XY) con AIS en los que se han identificado dos mutaciones missense en el gen AR localizadas en los exones 7 y 8 del dominio de unión a los esteroides. El paciente nº 1 tiene un fenotipo CAIS y la mutación detectada (Valina903Leucina) no ha sido descrita en la literatura. El segundo paciente, con signos de mínima virilización (hipertrofia de clítoris y seno urogenital) y la presencia de restos müllerianos, tiene una mutación (Arginina855Histidina) que ha sido comunicada en numerosas publicaciones en pacientes con PAIS y en algunos casos con CAIS.

38
EVOLUCIÓN DE LA CONCENTRACIÓN SÉRICA DE INHIBINA B EN NIÑOS Y NIÑAS SANOS A LO LARGO DE SU ADOLESCENCIA: RELACIÓN CON ESTADIO PUBERAL, FSH, LH, TESTOSTERONA Y ESTRADIOL

I. Martin Ibañez*, A.I. Durcoy, V. Trenchs, C. Valls, O. Cruz y C. Pavía

Servicio de Pediatría. Hospital del Mar. Laboratorio Hormonal y Sección de Oncología. Hospital Sant Joan de Déu. Sección de Endocrinología. Hospital de Nens. Barcelona. Servicio de Pediatría. Hospital del Mar. Barcelona.

Objetivos: Analizar los cambios en las concentraciones séricas de gonadotrofinas y hormonas gonadales durante la pubertad, y establecer valores de referencia en niños y niñas sanos.
Pacientes y métodos: 58 varones y 56 niñas. Se determinaron: peso, talla, estadio puberal, volumen testicular y concentraciones basales de FSH, LH, testosterona, estradiol e inhibina B. Se comparó la concentración de cada hormona entre estadios puberales mediante la prueba de *Kruskal-Wallis* y la *U* de *Mann-Whitney*. La relación entre hormonas con la correlación de *Spearman*. Se contó con la autorización escrita de los pacientes y del Comité de Ética del Hospital.
Resultados: Los niños tenían una media de edad de 12,35 ± 2,99 años y las niñas de 11,46 ± 2,45 años. Todos los tenían un peso de nacimiento entre 2.500 y 4.000 gramos, y un peso, una talla y un índice de masa corporal (IMC) en el momento de su evaluación situados entre la media y ± 2SD, de acuerdo a las curvas antropométricas de normalidad. *Niños:* el aumento del volumen testicular en la pubertad era significativo entre todos los estadios puberales. Las hormonas FSH, LH y testosterona aumentaban durante la pubertad. La FSH aumentaba significativamente del estadio I al II, y del II al III. La LH aumentaba significativamente del estadio I al II, y del III al IV-V. La testosterona aumentaba significativamente en todos los estadios puberales. En cambio, la inhibina B aumentaba significativamente entre el estadio I (80 pg/ml) y el II (198 pg/ml), manteniéndose después estable. En el estadio II había una correlación positiva significativa entre testosterona e inhibina B (0,598; $p < 0,05$) y una correlación negativa entre FSH e inhibina B (-0,595; $p < 0,05$), que se mantuvo en los estadios III (-0,769; $p < 0,01$) y IV-V (-0,320). *Niñas:* las hormonas FSH, LH, estradiol e inhibina B aumentaban a lo largo de la pubertad, con significación entre los estadios II y III. En el estadio III destacó la correlación positiva significativa entre FSH y LH (0,761; $p < 0,01$), estradiol (0,644; $p < 0,01$) e inhibina B (0,583; $p < 0,05$), y entre LH y estradiol (0,658; $p < 0,01$) e inhibina B (0,740; $p < 0,01$).
Conclusiones: En los niños, las células de Leydig juegan un papel importante en la maduración de las células de Sertoli al principio de la pubertad, desarrollándose después el *feedback* negativo entre FSH e inhibina B. En cambio, en las niñas existe una correlación positiva entre todas las hormonas del eje hipófiso-gonadal durante la pubertad.

39
ESTUDIO DEL CROMOSOMA Y EN DOS VARONES XX. PRESENCIA Y AUSENCIA DEL GEN TSPY (TESTIS-SPECIFIC PROTEIN Y-CHROMOSOME) E IMPLICACIONES FENOTÍPICAS

B. Ezquieta Zubicaray, M. Alonso, J. Ramirez, R. Barrio y S. Martinez

Hospital Gregorio Marañón. Hospital Ramon y Cajal. Hospital Principe de Asturias. Diagnóstico Molecular Bioquímica. Pediatría. Madrid.

Objetivo: Estudio molecular de secuencias específicas del cromosoma Y en varones XX. Determinación de los genes translocados y su traducción fenotípica.
Pacientes: Caso 1: varón de 18 años con ambigüedad sexual al nacimiento (pene hipoplásico, hipospadias escrotal y escroto bipartito que incluye gonadas). Cariotipo en sangre y gonadas 46 XXq-. No restos müllerianos. Adulto talla 183 cm, pene hipoplásico con hipospadias corregido, testes 5cc de Prader; hipogonadismo hipergonadotropo. Ginecomastia.
Caso 2: varón de 14años con ginecomastia bilateral y talla baja (147 cm). Edad ósea 17 años. Cariotipo 46XX. Pene adulto, escroto estimulado con gonadas de 3 cc de Prader, vello púbico estadio III, distribución ginoide. Hipogonadismo hipergonadotropo. No restos müllerianos. No antecedentes CIR ni talla baja familiar.
Metodos: Extracción de DNA de sangre periférica y estudio mediante PCR convencional de genes y regiones específicas del cromosoma Y. Estudio de los pacientes y dos cotroles, un varón normal y un varón Yq-. Se estudiaron: en brazo corto distal, la barrera de la región pseudoautosómica (PABY), gen SRY, gen ZFY, región SY81 (DYS 271), gen TSPY; región DYZ3 centromérica, región proximal de brazo largo SY85 (DYS272) y genes AZFa,byc. También se estudiaron microsatélites de la región PAR, intragénico GT del gen SHOX, DYS233 y DYS234.
Resultados: Ambos varones XX resultaron positivos para SRY y barrera PABY, presentaban también el gen ZFY y fueron negativos para centrómero y brazo largo incluyendo genes implicados en espermatogénesis. Sin embargo, en lo que se refiere a TSPY, el caso 1 fue positivo y el caso 2, negativo. El varón normal (46XY) presentó todas las regiones del cromosoma Y y el varón (XY, Yq-) mostró todas las regiones del Y, incluyendo centrómero y regiones adyacentes SY81 y SY 85 pero fue negativo para los genes AZF. La posibilidad de que la translocación de la región terminal de brazo corto del Y en los varones XX hubiera generado una duplicación de la región PAR (3 alelos) se investigó mediante el estudio de los marcadores DYS233, DYS234 y SHOX, encontrándose que ambos

presentaban dos alelos SHOX, de acuerdo con el hecho de que las regiones de brazo corto, que incluirían la región PAR y por ello el gen SHOX, se encontraran compensadas en los varones XX.

Cromosoma Y	PABY	SRY	ZFY	TSPY	XY81	DYZ3	XY85	AZFa	AZFb	SHOX
Caso 1	+	x	x	x	–	–	–	–	–	HET
Caso 2	+	+	+	–	–	–	–	–	–	HET
Varon 46XYq–	+	+	+	+	+	+	+	–	–	nd
Varón 46XY	+	+	+	+	+	+	+	+	+	HET

Conclusiones: Se confirma en ambos casos que los rasgos fenotípicos y gónadas masculinos en ambos varones XX se deben a la presencia del gen SRY, aunque también va acompañado, al menos, del factor de transcripción ZFY. La ausencia de genes AZF en ambos casos (y en el varón Yq-) explicaría la existencia de gonadas pequeñas y la infertilidad. Resultan remarcables los rasgos diferenciales fenotípicos, talla y grado de masculinización, y los hallazgos genotípicos, con una menor presencia de regiones "p"centroméricas Y-específicas en el caso 2.

Financiado parcialmente por el FIS Proyecto 030405 y Red Centros Genética Clínica y Diagnóstico Molecular C03/07).

40
VIRILIZACIÓN EN UNA NIÑA DE FORMA ACCIDENTAL POR CONTACTO CON ANDRÓGENOS VÍA TÓPICA

A. Vela Desojo, A. Aguayo Calcena, I. Rica Etxebarría y P. Martul Tobío

Hospital de Cruces. Pediatría. Bizkaia.

Introducción: La capacidad de absorción de los esteroides a través de la piel está bien documentada y la absorción accidental puede provocar datos clínicos sugestivos de otras patologías. Hay que pensar siempre en esta posibilidad diagnóstica sobre todo ante situaciones de difícil explicación. Caso clínico: *Motivo de consulta:* Niña de dos años y medio que acude a la consulta remitida por su pediatra por pubarquia precoz de 1 mes de evolución. Ninguna otra sintomatología. No recibe tratamientos tópicos ni sistémicos. *Antecedentes personales:* Embarazo por inseminación. Parto eutócico. PN: 2480 gr; L: 47 cm. Lactancia materna durante 10 meses. Bien vacunada. Resto de anamnesis (-) *Antecedentes familiares:* Madre sana. Padre diagnosticado de prolactinoma. Panhipopituitarismo postcirugía en tratamiento sustitutivo. *Exploración física:* Peso: 13,2 kg (p50-p75); Talla: 93,3 cm (p75-p90). Fenotipo y distribución del pelo normal. Cuello normal. ACP normal. Abdomen normal. Desarrollo puberal: Pubarquia grado III de Tanner. Clítoris aumentado de tamaño (0,5-1 cm). Introito vaginal normal. Telarquia grado I. No asimetrías corporales. *Exploraciones complementarias1:* Edad ósea acorde con la cronológica. Analítica hormonal: Testosterona: 119 ng/ml, 17 beta estradiol: indetectable, LH: indetectable, FSH indetectable, 17 OHP: indetectableEn el control posterior aumento del tamaño del clítoris (3 cm) sin otra sintomatología. *Exploraciones complementarias 2: Marcadores tumorales*: negativos. *Ecografía abdominopélvica* normal. *TAC abdominopélvico:* normal. SRY negativo. Cariotipo 46 XX. Tras 1 mes sin contacto con el padre: *Exploraciones complementarias 3:* LH: indetectable, FSH: 1,7 mU/ml, 17 beta-estradiol: indetectable, Testosterona: indetectable. *Evolución:* Desde el principio se realizó una anamnesis dirigida para descartar, además de una causa orgánica, la posibilidad de administración exógena causante del cuadro sin resultado alguno. Ante la presencia de una clínica clara de hiperandrogenismo, analítica hormonal con altos niveles de testosterona en sangre con el resto de las exploraciones complementarias normales con lo que parecía descartarse una causa orgánica, se insiste en la posibilidad de administración exógena, pero el resultado fue nulo. El padre en tratamiento con gel de testosterona sigue las recomendaciones indicadas por su médico. Se piensa incluso en un "Muchausen por poderes", aunque no se descartaba la existencia de un tumor no visible con las técnicas convencionales. Se insiste en que tenga las máximas precauciones de aislamiento tras la administración de testosterona-gel evitando cualquier contacto directo-indirecto con la paciente. Tras 15 días de seguir estrictamente las medidas indicadas se produce una clara regresión clínica y analítica de androgenización. La madre no tomaba ninguna medida especial y no presentó ningún signo aparente de virilización.*Conclusiones:* 1. La capacidad de absorción de los esteroides por la piel de un niño es superior que en el adulto. 2. Siempre hay que pensar en una causa exógena (voluntaria o accidental) ante cuadros clínicos no aclarados. 3. El síndrome de Munchausen por poderes no debe quedar nunca excluido "a priori" en estos casos.

41
PUBARQUIA PRECOZ EN UN TERATOMA QUÍSTICO DE OVARIO

J. Ferragut Martí, M. Caimari Jaume, M. Herrera Savall, J.I. Bregante Ucedo, C. Gomez Bellvert, S. Yeste González y C. Maroto García

Hospital Universitario Son Dureta. Palma de Mallorca. Pediatría. Radiología. Cirugía Pediátrica y Anatomía Patológica. Palma de Mallorca.

Introducción: La pubarquia precoz suele asociarse a una disminución de la actividad de la 3βOH-dehidrogenasa y aumento de la C-17,20-liasa adrenales, con elevación de los Δ^5-esteroides (17OH-pregnenolona y DHEA) y Δ^4-esteroides (androstenediona); de ahí que se identifique con la adrenarquia. Suele ser un cuadro benigno, pero en la vida adulta estas niñas pueden presentar hiperandrogenismo, ovarios poliquísticos y síndrome metabólico. Siempre hay que descartar un defecto en la esteroidogénesis suprarrenal y - sobre todo en niñas, si se acompaña de telarquia - una pubertad precoz central. Algunos tumores ováricos producen una pubertad precoz periférica, pero no suelen incluirse entre las causas de pubarquia prematura aislada.

Caso clínico: Niña de 6 años y 4 meses que consulta por presentar vello púbico desde hace 4 meses. Peso: 30,5 kg (+ 2,2 SDS).Talla:125,4 cm (+ 1,7 SDS). Edad ósea: 10 años. Los niveles de 17OH-progesterona, androstendiona, DHEAS, testosterona, ACTH y cortisol fueron normales. La ecografía abdominal fue informada como normal. El test de ACTH fue normal. El cuadro no se modificó y los niveles hormonales siguieron normales hasta los 7 años y 4 meses, cuando se vio que los genitales tenían un aspecto atípico para la edad, con vello púbico en estadio 2 y labios mayores prominentes y de apariencia postpuberal. El clítoris era normal. No había telarquia. El he-

mograma, glucemia, urea, creatinina, triglicéridos, GOT, GPT, colesterol, calcio, fósforo, sodio, potasio y sideremia eran normales. LDH: 532 U/L. FSH: 1,3 mIU/mL. LH: indetectable. Prolactina: 12,37 ng/ml. Testosterona:0,32 ng/mL. Progesterona:0,28 µg/mL.Δ^4-androstendiona:1,18 ng/mL. DHEAS: 65,3 µg/dL.17β –estradiol: 22,63 pg/mL. Inhibina B: < 15 pg/mL.α –fetoproteína: 4,1 ng/mL. β-hCG: < 1 mUI/mL. Enolasa neuronal:18,9 ng/mL. Ecografía abdominal: masa quística retrovesical de 7 X 4 X 5 cm, que retrospectivamente pudo identificarse en la ecografía inicial, con tamaño de 3 mm y un área densa central. TAC abdominopélvico: teratoma quístico ovárico. RM : masa quística pélvica y en Douglas, que desplaza el útero (de 3 X 1.5 cm.) y la vejiga urinaria hacia la izquierda. El tumor se extrajo por laparoscopia, y el estudio anatomopatológico confirmó que se trataba de un teratoma quístico maduro,con contenido cutáneo (dermis, epidermis y anejos: glándulas sebáceas, folículos pilosebáceos y melanocitos), tejido nervioso, corteza ovárica y glándulas salivales.

Discusión: Este caso ilustra la necesidad de efectuar un seguimiento en los casos de pubarquia precoz. La normalidad inicial de los niveles de andrógenos adrenales pudo hacer sospechar una causa distinta a la habitual, que identifica el cuadro con la adrenarquia, aunque en estos casos se atribuye a hipersensibilidad del folículo piloso a niveles normales de andrógenos. Los teratomas ováricos suelen tener escasos síntomas hasta el momento del diagnóstico, que suele presentarse en forma de abdomen agudo o de masa abdominal. En esta niña el tumor ya estaba presente en la visita inicial, y creemos que era la causa de la pubarquia, aunque el mecanismo no está claro. El aumento de enolasa neuronal podría deberse a la presencia de tejido nervioso en la tumoración.

Conclusiones: *1.* Los teratomas quísticos de ovario pueden ocasionalmente presentarse como pubarquia prematura. *2.* El seguimiento de esta niña llevó al diagnóstico en fase temprana de su enfermedad. *3.* El ovario puede desempeñar un cierto papel en la aparición del vello púbico. *4.* Si en un caso de pubarquia precoz los niveles de andrógenos suprarrenales son normales, hay que investigar otras posibles causas. *5.* La enolasa neuronal puede incorporarse al estudio inicial de la pubarquia como marcador para descartar una tumoración ovárica.

42
PUBERTAD PRECOZ CENTRAL EN AMBIENTE DOMÉSTICO CON PIENSOS COMPUESTOS

R. Martínez Bugarín, A.B. Camina Gutiérrez y F. Hermoso López

Hospital Clínico Universitario de Valladolid. Pediatría. Valladolid.

Exponemos el caso de dos hermanas de 4 y 7 años diagnosticadas de pubertad precoz central en le contexto de ambiente doméstico con cría de pájaros alimentados con piensos compuestos para remarcar la posible influencia de los factores medioambientales y los disruptores endocrinos en la activación del eje hipotálamo-hipofisario.

Caso clínico 1: Niña de 4a 8m que consulta por hipertricosis desde el nacimiento y telarquia bilateral desde un año previo. AF: Abuela paterna: obesidad y DM2. AP: Sin interés. Come pollo 2-3 veces a la semana. Piensos compuestos por cría de pájaros en la misma vivienda, con una superficie de < 100m2. EF: Hipertricosis étnica. Mama izquierda II. Mama derecha III. Mucosa vaginal roja pero no estrogenizada. Somatometría: T: 106.7 cm (+ 0,5DS) P: 17.8 kg (+ 0,5DSP/T) IMC: 15,75kg/m2 (Pc 25-50). MO: 7a. PPT: 152 cm. EC: Sistemático y bioquímica sanguínea dentro de la normalidad. Test de *Procrin*: LH basal 1.3 y pico de 17,7 mUI/ml; FSH basal 7,7 y pico de 31 mUI/ml; 17OHP basal 0,82 y pico a las 3 h 0,57 ng/ml. TSH 1.35 (VN 0,1-4). Androstenediona 0,18 ng/ml. Resonancia magnética nuclear craneal con contraste normal. Evolución: Se retira la fuente doméstica estrogénica. Se inicia tratamiento con análogos de LHRH. Test de *Procrin* tras 2ª inyección: LH basal 0,91 y pico de 4,79 mUI/ml; FSH basal 0,16 y pico de 1,16 mUI/ml.

Caso clínico 2: Niña de 7a 11m, hermana de la previa, que consulta para control de crecimiento. EF: Obesidad generalizada. Hipertricosis étnica. No desarrollo mamario. No vello pubiano. Somatometría: T: 125.3 cm (+ 0.1DS) P: 29.7 kg (+ 2DSP/T) IMC: 19 kg/m2 (PC 75-90). MO: 10a 1m EC: Sistemático de sangre y bioquímica dentro de la normalidad. Test de *Procrin* tras 3 meses de retirar la fuente doméstica supuestamente estrogénica (pájaros y piensos compuestos): LH basal 0,21 y pico a los 180' de 7,63 mUI/ml (VN 1,4-4,1); FSH basal 1,23 y pico máximo de 11,52 mUI/ml; 17OHP basal 0,74 y pico de 1,62 ng/ml. Estrona: 27 pg/ml Evolución: Se realizan recomendaciones dietéticas. Se inicia tratamiento con LHRH.

Discusión: El mecanismo neuroendocrino responsable de la activación del eje hipotálamo-hipofisario-gonadal es todavía desconocido. Durante las últimas dos décadas ha aumentado la incidencia de pubertad precoz. Se han relacionado con este hecho diversos factores medioambientales, llamados disruptores endocrinos, que producen efectos adversos en el organismo a través de la alteración en la función de su sistema endocrino. El número de disruptores endocrinos es elevado y está en continuo aumento. Las hormonas sexuales pueden actuar por vía inhalatoria de dos modos: por absorción a través de la mucosa nasal, pasando al torrente circulatorio, y a través del bulbo olfatorio activando finalmente el hipotálamo. En el caso de nuestras dos hermanas el desencadenante de la pubertad precoz central pudo ser la inhalación de disruptores presentes en los piensos compuestos existentes a nivel doméstico por la cría de pájaros, y la retirada de la fuente estrogénica fue un elemento fundamental en su evolución, ya que la niña de mayor edad presenta, después de tres meses de retirada dicha fuente, un pico de gonadotropinas patológico pero en menor medida que el de su hermana.

Conclusión: Establecer una relación causa-efecto entre los llamados disruptores endocrinos y la pubertad precoz es habitualmente difícil. Se analizan los factores medioambientales que se han implicado en este tipo de patología y se valoran los componentes de los piensos compuestos que pueden inducir dicha disfunción.

43
PUBERTAD PRECOZ MASCULINA ASOCIADA A SÍNDROME DE WILLIAMS. A PROPÓSITO DE UN CASO

A.B. Camina Gutiérrez, R. Martínez Bugarín, P. Bahillo Curieses y F. Hermoso López.

Departamento de Pediatría. Sección Endocrinología Pediátrica. C.U. de Valladolid.

El síndrome de Williams-Beuren afecta a 1/20-50.000 niños. Se caracteriza por asociar retraso mental, facies típica, hipocreci-

miento, malformaciones cardiovasculares, hipercalcemia, con conducta y desarrollo neurológico retrasado. Entre las manifestaciones endocrinológicas, la pubertad precoz es la menos habitual.

Caso clínico: Se trata de un varón, de 11 años de edad. Antecedentes familiares: Primero de una serie de dos, madre de origen hispanoamericano; Antecedentes personales: Embarazo sin incidencias, parto a las 42 semanas, somatometría al nacimiento normal. Ingreso en periodo neonatal inmediato por hiperbilirrubinemia de comienzo precoz que precisó fototerapia durante seis días. Intervenido de hernia inguinal derecha a los ocho meses de edad.: Deambulación y control de esfínteres: 14 meses y tres años respectivamente; Escolarización desde el inicio con problemas de integración que precisa apoyo, retraso psicomotriz, minusvalía del 40%. Exploración física: Facies hiposíquica con rasgos toscos, retrognatia, con arcada dentaria invertida, pabellones grandes y despegados, puente nasal plano, hipoplasia malar, filtrum de labio superior marcado, labio inferior grueso; cuello corto, musculatura corporal evidente, cifosis torácica, pies planos con hallux valgus. Peso +0,4DS/T, Talla +1,8DS, IMC 17,9kg/m^2. Refieren inicio de vello púbico a los 9 años y cambio de tono de voz entorno a los 10. Desarrollo genital : volumen testicular de 12 y 10cc derecho e izquierdo, pene 7-8cm, vello púbico Tanner V.Edad ósea de 14a 3 meses para 10 años 10 meses de E.C. Sistemático y bioquímica normal. Hormonas tiroideas, TSH, ACTH y cortisol normal. Test de estímulo con Procrin: FSH basal y pico normal. LH basal 4,39mUI/ml; pico 180 min 31,75 mUI/ml. 17OHP basal 1,54 ng/ml, pico 3h 1,89 ng/ml. Testosterona 2,54 ng/ml, IGF1: 1033 ng/ml (VN 137+30). RMN de Hipófisis: morfología de la glándula en "gorro de mandarín" propia de la edad prepuberal-puberal sin alteraciones significativas. Se detecta tensión arterial en valores altos (Pc 97) para su edad, por lo que se remite para estudio en consulta de cardiología y nefrología infantil. Exploración cardiológico: Frémito supraesternal, soplo sistólico III/VI eyectivo. TA en Pc 97 para E.C. Frecuencia cardiaca, respiratoria, Rx de tórax y electrocardiograma normal. Ecocardiografía: Estenosis aórtica supravalvular significativa con gradiente 27-31 mmHg. Función de ventrículo izquierdo conservada. Nefrología: Analítica sanguínea y urinaria, incluyendo renina, aldosterona y pruebas de función renal dentro de la normalidad. Se realiza ingreso para monitorización de T.A. con normalidad de la prueba. Se realiza RMN de aorta abdominal y arterias renales: arteria renal izquierda normal, arteria renal derecha con bucle arterial sugerente de estenosis leve-moderada que precisa confirmación con arteriografía renal; descartándose mediante esta prueba hipertensión arterial de origen vasculo-renal. Cariotipo con técnica de hibridación in situ, resultando 46XY con microdeleción a nivel del brazo largo del cromosoma siete (región 23.q11) que incluye el gen de la elastina (ELN -) lo que confima el diagnóstico *de síndrome de Williams-Beuren asociado a pubertad precoz*.

Discusión: Entre las alteraciones endocrinas asociadas al síndrome descrito, figuran el retraso del crecimiento, hipercalcemia transitoria y las alteraciones tiroideas entre las más frecuentes. Se conoce que el inicio de la pubertad en estos niños ocurre de forma temprana (90% de las niñas alcanzan la menarquia por debajo de 12 años y 83% de los varones muestran pubarquia Tanner III o mayor por debajo de los 12 años). La incidencia global de este fenómeno es del 18,3%, con mayor frecuencia en el género femenino. Como causa de esta alteración se ha evidenciado una activación del eje hipotálamo-hipofisario, sin llegar a conocerse su etiología. En cuanto a la M.O., existe un brote de crecimiento puberal precoz y más rápido en ambos sexos, pero sin embargo la talla final no difiere sustancialmente de la población general y de la talla diana

El paciente presenta un síndrome de Williams-Beuren y pubertad precoz central, de interés clínico por su escasa frecuencia en la literatura actual Serian necesarios estudios con muestras significativas de pacientes para determinar si la pubertad precoz central puede considerarse un componente del síndrome de Williams.

44
ADENOMA HIPOFISARIO PRODUCTOR DE FSH Y LH EN LA EDAD PEDIÁTRICA Y PUBERTAD PRECOZ

J.A. Nieto Cuartero, A. Pascual, L. Capote y J.M. Polo
Hospital Infantil Universitario. Endocrinología Pediátrica. Madrid.

Los adenomas hipofisarios en niños y adolescentes son excepcionales en la edad pediátrica, de aquí el interés de nuestro caso.

Motivo de consulta: varón de 10 años, con signos de pubertad precoz, pubarcaia grado III, axilarquia grado 2, talla 1,51 cm, peso 45 kg, testes de 8 ml, pene 8 cm. Braza 1,57 segmento inferior 82 cm. Resto exploratorio normal AF: talla padre 1,72. Desarrollo padre 14 a. Talla madre 1,59, primera regla 12 años. 2 hermanas de 17 a. talla normal y 7 a. talla normal. AP: Embarazo 9 meses parto normal. PRN: 3,7 kg, TRN: 50 cm. DC: hemograma con vsg: normal, orina: normal, FSH: 3,6 U/L. LH: 3,3 U/L, PRL: 4.9 ng/ml, testosterona: 535 ng/dl, IGFBP-3 4,3, IGF-1: 240 ng/ml, cortisol 19 mcg/dl, ACTH 20 pg/ml, T-4 total 6,6 mcg/dl, T4 libre 1,2 ng/dl y TSH 3,3 mcUI/ml. Edad ósea: 13 años. Fondo de ojo y campimetría normal. Resonancia cerebral preoperatorio: masa intraselar, sólida, con márgenes bien definidos, en el margen derecho de la gándula hipofisaria y desplaza el tallo hipofisario hacia lado izquierdo. No compresión del quiasma óptico. Es operado en Mayo del año 2000, el estudio histoquímico: Hipófisis: tejido fibroso que contiene nidos celulales cuya tipificación requiere estudio de marcadores. Estudio inmunológico: - CFAP (proteina ácida glial fibrilar): positivo en casos astrocitos reactivos.- LMA (antígeno epitelial de membrana): positivo. – CHK: (Cromogramina) positivo. – ALZ (Citoqueranina): negativo, - FSH (hormona folículo estimulante): positivo intenso,- LH (hormona luteinizante). Positivo debil. El perfil inmunohistoquímico corresponde a un adenoma hipofisario secretor de FSH, con reacción desmoplástica y encapsulación. (Dr. Capote Armas)

Evolución: Excelente tras la operación, con talla actual de 1,68 cm, peso: 46 kg, edad ósea: 14 años, sin precisar ningún tratamiento actualmente. Los estudios de resonancia nuclear magnética cerebral son normales en la actualidad, con desaparición de la masa intraselar 6 años después de la operación neuroquirúrgica.

Conclusiones: *1*. Aportar un adenoma hipofisario productor de FSH y LH con pubertad precoz en la edad pediátrica, por lo

excepcional de su incidencia. *2*. Reseñar la buena evolución del paciente en la actualidad.

45
PUBERTAD PRECOZ ASOCIADA A SÍNDROME DE WILLIAMS-BEUREN. A PROPÓSITO DE UN CASO

R. Cardona Hernández, J.M. Rial Rodríguez; I. Rodríguez Rodríguez, E. Barrios González, D.S. Romero Ramírez* y R. Duque Fernández*

Hospital Universitario Nuestra Señora de Candelaria. Unidad de Endocrinología Pediátrica. Unidad de Neurología Pediátrica*. Departamento de Pediatría. Sta Cruz de Tenerife.

Introducción: El síndrome de Williams-Beuren es una entidad poco común, debido a una delección en el cromosoma 7 que característicamente asocia facies peculiar, hipocrecimiento con peso neonatal bajo, retraso mental y estenosis supravalvular aórtica. Ocasionalmente los pacientes presentan también hipercalcemia en los primeros años de vida. El trastorno se conoce también como síndrome de la cara de duende debido a los rasgos faciales típicos: boca grande con labios gruesos, raíz nasal ancha, epicantus y pabellones auriculares grandes y prominentes. Las descripciones clásicas incluyen también la presentación de pubertad retrasada.

Caso clínico: Paciente varón de 9 años, procedente de Venezuela que consulta por la existencia de palpitaciones. Aparecen en número variable al día, con cianosis peribucal, palidez, sudación y náuseas, sin relación con esfuerzos.

Antecedentes personales: Prematuridad 36 sems con peso al nacimiento de 900g (P6 -1.57 SDS). Soplo diagnosticado en el periodo neonatal. Retraso psicomotor y en la adquisición de lenguaje y habilidades sociales. Inicio del desarrollo puberal a la edad de 6 años.

Exploración física: Peso y talla en percentil 97. Facies peculiar con microcefalia, sinofridia, estrabismo convergente en ojo derecho, nariz antevertida, vello facial desarrollado y labios gruesos. Llama la atención personalidad extrovertida y muy sociable. Cardiopulmonar: RsCsRs con soplo eyectivo de predominio en foco aórtico de intensidad III/VI. Abdomen normal. Genitales masculinos normoconfigurados Tanner V.

Examenes complementarios:

- Hemograma: normal.
- Bioquímica: Calcio: 10.9 mg/dl, fósforo: 2.1 mg/dl.
- Cariotipo: 46 XY.
- ECG y Holter 24 horas: normal.
- Ecocardiografía: Estenosis aórtica supravalvular, válvula aórtica con regurgitación ligera, ventrículo izquierdo con hipertrofia concéntrica y fracción de eyección normal;
- Estudio Hormonal: TSH: 2.05 µUI/mL; Tiroxina libre: 1.03 ng/dl FSH: 10.61 mUI/ml; Testosterona total: 6.06 ng/ml ; βHCG: <2 mUI/ml; Cortisol Basal: 14.80 µg/ml; 11-Desoxicortisol basal: 2.90 ng/ml ; 17-Hidroxiprogesterona: 2.39 ng/ml ; DHEA-S: 292.4 µg/dl ; ACTH: 29.6 pg/ml
- Edad ósea: 16 años y medio
- RNM hipófisis: normal

Evolución: La sospecha clínica de síndrome de Williams fue confirmada mediante el hallazgo de la mutación 7q11.23 en homocigosis. Dado el estadío madurativo, no procedía tratamiento de su pubertad precoz. Dos años después, el paciente fallece súbitamente debido a una arritmia cardiaca.

Discusión: Las primeras descripciones relacionan el síndrome de Williams con pubertad retrasada, aunque se recogen en la literatura algunos casos de pubertad precoz. Las primeras referencias corresponden a Douchi et al que informaron de varios casos de pubertad precoz en pacientes mujeres afectas de síndrome de Williams. Posteriormente Cherniske et al recogieron una serie de 9 niños con síndrome de Williams afectos de pubertad precoz, de los cuales 8 alcanzaron el estadío de Tanner III antes de los 12 años de edad. En todos ellos se trató de una pubertad precoz central, siendo la secuencia del desarrollo puberal normal, y la edad ósea concordante o adelantada para la edad cronológica.

Conclusión: Aportamos un caso de pubertad precoz central en un síndrome de Williams confirmado genéticamente.

46
TRATAMIENTO CON TAMOXIFENO EN PACIENTE AFECTA DE SÍNDROME BPES Y CON PUBERTAD PRECOZ PERIFÉRICA

C. González Niño, D. Yeste, M. Gussinyer y A. Carrascosa

Hospital Materno-Infantil Vall d Hebron. Endocrinología Pediátrica. Barcelona.

Introducción: BPES es el acrónimo para blefarofimosis-ptosis-epicantus inversus, y constituye un síndrome que se transmite como rasgo autosómico dominante (3q21-24, tipos 1 y 2, según la presencia o no de fallo ovárico), o aparece de forma espontánea (mutaciones del gen FOXL2). Se han descrito múltiples trastornos asociados al síndrome, entre ellos: microftalmos, nistagmus, defectos cardíacos y retardo mental; se ha asociado también a hipoplasia y agenesia hipofisiaria. El tamoxifeno es un modulador selectivo de los receptores estrogénicos, cuya acción antagonista ocurre por inhibición competitiva a nivel de dichos receptores; ha sido utilizado ocasionalmente y con resultados iniciales satisfactorios en el tratamiento de la pubertad precoz periférica.

Caso clínico: Niña de 5 años de edad afecta de síndrome BPES y que consulta por telarquia bilateral y pubarquia de unos meses de evolución. Patologías asociadas: comunicación interauricular, malrotación intestinal, hipoacusia neurosensorial, reflujo vesicoureteral, retardo psicomotor, nistagmus y miopía bilateral. Examen físico: peso: 15,4 kg (-1.4 DE), talla: 95 cm (-3,5 DE). Tanner: telarquia bilateral, P_2. Fenotipo característico de síndrome BPES. Exploraciones complementarias: Test LHRH: LH y FSH basales < 0.1 UI/L, pico: 0.8 UI/L y < 0.1 UI/L, respectivamente. Andrógenos suprarrenales normales. Estradiol: 21.6 pg/ml. Ecografía pélvica: longitud uterina 32 mm, presencia de línea endometrial; ovarios asimétricos voluminosos de 5 cm. de diámetro con folículos prominentes. RMN pélvica: útero puberal; ovarios multiquísticos. Subunidad beta hCG, , 2-microglobulina y CA-125 normales; la alfafetoproteína se halla discretamente elevada. Edad ósea: $2^{6/12}$ años. Serie esquelética: normal. Gammagrafía ósea: no pone de manifiesto lesiones de displasia fibrosa. A los 5 meses de seguimiento se aprecia involución espontánea de tejido mamario. Sin embargo, un año después ($6^{6/12}$ años) reinicia desarrollo mamario. Ecografía pélvica: persistencia de morfología uterina puberal, ovarios aumentados de tamaño y con folículos prominentes. Estradiol: 25,6 pg/ml. Edad ósea: 7 años. Se inicia tratamiento con tamoxifeno (10 mg/día), tras

ser autorizado como uso compasivo. Se ha continuado el tratamiento hasta la edad de 10 años, manteniendo la regresión de la telarquia. No ha presentado episodios de sangrado vaginal. La edad ósea en este momento es de $8^{10/12}$ años. Las cifras de estradiol han oscilado entre 55,3 y 182 pg/ml. Se han efectuado controles periódicos de DMO y bioquímica con resultados normales.

Comentarios: En nuestra paciente la pubertad precoz periférica podría atribuirse a la secreción autónoma de estradiol por los quistes ováricos, situación no reportada en la literatura hasta la actualidad, ya que este síndrome se descrito asociado a hipogonadismo. El tamoxifeno ha demostrado ser de utilidad en la detención de las características sexuales secundarias, y ha evitado la aceleración de la edad ósea. No se han observado efectos adversos asociados al tratamiento.

47
PUBERTAD PRECOZ PERIFÉRICA ISOSEXUAL Y DISRUPTORES ENDOCRINOS

J.I. Suárez Tomás, I. Riaño Galán, J.J. Díaz Martín, M.E. Suárez Menéndez, N. Olea* y A. Tardón**

Servicio de Pediatría. Hospital San Agustín. Avilés. *Laboratorio Investigaciones Médicas. Hospital Clínico. Universidad de Granada. **Universidad de Oviedo. Unidad de Endocrinología Pediátrica. Servicio de Pediatría. Avilés.

Introducción: La pubertad precoz periférica es una entidad infrecuente que se debe a estímulo hormonal independiente de las gonadotropinas. En las niñas, con pubertad precoz periférica isosexual hay que hacer diagnóstico diferencial entre quiste funcional ovárico, tumores ováricos productores de estrógenos y el Síndrome de McCune-Albright. Asimismo, habrá que prestar especial atención a la aplicación de diversos productos cosméticos.

Caso clínico: Se trata de una niña de 7 años y 6 meses que es enviada a la Consulta de Endocrinología Pediátrica para descartar pubertad precoz por haber presentado una semana antes emisión de sangre por vagina con flujo abundante. La madre refiere inicio rápido de signos puberales en los últimos 2 meses.

Antecedentes familiares: Madre 40 años, mide 162 cm y tuvo la menarquia a los 13 años y medio. Padre, 38 años, mide 180 cm. Abuelo materno, diabetes tipo 2. Bocio en rama materna. Una tía está afecta de hipertiroidismo.

Antecedentes personales: Embarazo sin incidencias. Nace a las 36 semanas de gestación por vía vaginal con peso de 2.660 gr y 49 cm de longitud. Desarrollo psicomotor y vacunaciones correctas. Intervenida de hernia inguinal y umbilical.

Exploración física: Desarrollo puberal femenino S3, P2, A2 de Tanner, con hiperpigmentación de labios mayores. Mancha café con leche amplia en brazo y parrilla costal izda con bordes geográficos. Peso 29 kg. (+ 0,92 DE). Talla 130 cm. (+ 1,36 DE).

Exámenes complementarios:

• Estradiol 21,2 pg/mL. Test de estímulo con Leuprorelina acetato: FSH (basal) 0,2 U/L, pico a las 3 horas: FSH 1,8 U/L; LH (basal) 0,1 U/L pico a las 3 horas: LH 0,6 U/L.

• Marcadores tumorales: CEA 2,4 ng/mL, β-HCG < 0,1 UI/L.

• DHEA-S 0,31 µg/mL.

• Edad ósea: 8 años 10 meses (según atlas de Greulich y Pyle)

• Ecografía pélvica: útero de 4,5 cm de longitud con línea endometrial visible. Ovario dcho de 3,2 cc con un quiste de 4 cm de diámetro y varios de 1 cm de diámetro. Ovario izdo 3 cc con quistes foliculares en su interior.

• RMN de abdomen: glándulas suprarrenales normales. En ovario dcho masa quística de 1,8 cm de diámetro (un mes después de la eco descrita).

• Estudio radiológico de huesos largos, pelvis y lateral de cráneo: sin hallazgos salvo pequeña lesión en tercio distal lateral de fémur izdo compatible con fibroma no osificante.

Comentarios: La respuesta al test de estímulo con análogos es prepuberal por lo que se trata de una pubertad precoz isosexual periférica, es decir no dependiente de gonadotropinas. Por la mancha café con leche se realiza el estudio radiológico para descartar el Síndrome de Mc-Cune Albright. Profundizando en la anamnesis, la madre refiere que desde hace 18 meses, le aplican una crema decolorante con filtro solar hidratante, cuyo contenido incluye metil, propil, etil y butil parabenes. Al suspender la crema, se constata clara regresión progresiva de los caracteres sexuales secundarios (S2). Asimismo el quiste de ovario disminuye de tamaño (de 4 a 1,8 cm en un mes). No se producen nuevos sangrados vaginales, permaneciendo toda la analítica en niveles prepuberales. Se realiza análisis de parabenes en grasa subcutánea. Los parabenes presentan actividad estrogénica débil uniéndose en distintos grados a receptores estrogénicos. Se les atribuyen efectos uterotróficos. Su efecto no es dosis dependiente y depende del momento de exposición de modo similar a otros muchos disruptores endocrinos. La difusión alarmante de sustancias con dichos efectos en el medio ambiente podría llevar a un incremento de esta y otras patologías en el ser humano.

48
PUBERTAD PRECOZ SECUNDARIA A HAMARTOMA HIPOTALAMICO. RESPUESTA AL TRATAMIENTO MÉDICO Y SEGUIMIENTO HASTA TALLA FINAL

E. Artola Aizalde, G. Unanue Tejera, N. García de Andoin, J. Landa May e Y. Albisu Andrade

Hospital Mendaro. Hospital Donostia. Pediatria. Gipuzkoa.

Objetivo: Estudio prospectivo (12 años) de la respuesta a los agonistas Gn RH, en un caso de pubertad precoz debida a hamartoma hipotalámico del *tuber cinereum*. Evolución de su maduración y repercusión sobre la talla final.

Caso clínico: Niña de 23 meses de edad remitida para estudio por vello pubiano de 5 meses de evolución. Refiere aumento de peso y talla en los últimos seis meses. Antecedentes: Hija única de padres sanos, sin historia familiar de pubertad precoz. No antecedentes endocrinos previos. Peso al nacer: 3.000g, Talla: 48 cm.

Exploración: Edad: 23 meses. P: 16.200g (p > 97), T: 91,5 cm (p > 97, DS: + 2,1). Estadio puberal: Mamas: 3. Vello pubiano: P-2. Resto sin hallazgos.

Examenes complementarios: Test de LH-RH: FSH basal: 8 UI/L pico: 20 UI/L. LH basal: 2 UI/L pico: 36 UI/L. Estradiol : 36 PG/ML . Edad ósea: 4 años

RNM: Masa redondeada homogénea, bien definida de 10 mm de diámetro, en línea media, en contacto con *tuber cinereum*. Isointensa en T1 y T2, sin captación de gadolinio. No efecto de masa sobre quiasma óptico, suelo de III ventrículo, ni tronco encefálico. Ecografía ovárica y uterina: puberal

Tratamiento: Se inicia tratamiento con Decapeptyl® 3,75mg (dosis 80 mg/kg/28 días). Tras tres dosis se repite test LH-RH obteniendo respuesta prepuberal. Al año de tratamiento se objetiva regresión de los caracteres sexuales secundarios y un enlentecimiento de la velocidad de crecimiento y de la maduración ósea. Las RNM seriadas a lo largo de los doce años no han presentado variaciones. Se suspende tratamiento con una edad cronológica de 10,5 años y una edad ósea de 11,5 años. Posteriormente presenta un desarrollo puberal normal y menarquia al año de la suspensión del tratamiento. Último control a la edad cronológica de 14,5 años y edad ósea de 15,5 años. Peso: 62, 400 kg (p 90). Talla: 156 cm (p 25-50) Talla diana familiar: 154 cm.

Evolución:

Edad (años)	Talla (cm.)	E.O. (años)	Estadio puberal	RNM (diámetro)
1 a. 11/12	91,5 (+2,1 DS)	4	M3-P2	Masa 10mm
3 a.	100,8 (+1,8 DS)	4,5	M2, P1	Sin cambios
6 a. 6/12	122,2 (+1,2 DS)	7,5	M1 P1	Sin cambios
8 a. 3/12	132,7 (+(1,1 DS)	9,5	M1 P1	Sin cambios
10 a. 6/12	142,2 (+0,8 DS)	11,5-12	M1 P1	Sin cambios
14 a.6/12	156,1 (-0,9 DS)	15,5	M4 P4 A1	Sin cambios

Conclusiones: La excelente respuesta a los agonistas de Gn RH de larga duración, tanto sobre el desarrollo madurativo como sobre la preservación de su potencial genético de la talla, hace que los agonistas Gn RH sean la primera propuesta terapéutica de la pubertad precoz secundaria a hamartoma hipotalámico.

49
SOSPECHA DIAGNÓSTICA DE LA ENFERMEDAD DE ADDISON

S. Berrade Zubiri, M. Oyarzabal, M. Chueca, M. Garatea, E. Guembero, M. Aizpun y M. Aliaga

Hospital Virgen del Camino. Pediatría. Pamplona. Navarra.

La enfermedad de Addison es una rara enfermedad que conlleva un conjunto de síntomas causados por la destrucción, de predominio autoinmune, en la corteza suprarrenal. Esta se produce lentamente, originando síntomas inespecíficos y de modo insidioso. Por tanto es fácil comprender que su diagnóstico se haga tardíamente y con frecuencia sospechando otra patología.

Presentamos el caso clínico de una niña de 12 años de edad que durante varios meses sufrió progresivo deterioro general y repetidas consultas médicas. Antecedentes de atopia. Manifestaba fatiga general, estado de ánimo depresivo (que no mejoraba pese a tratamiento con ansiolíticos) y pérdida de peso por lo que fue enviada en último término a psiquiatría etiquetada de anorexia y depresión. Ninguno de los médicos consultados hallaron causa orgánica.

Acude a urgencias por cuadro de dolor abdominal. La ecografía no descartó apendicitis. Se sospechó enfermedad de Addison en el Servicio de Urgencias por la hiperpigmentación muy llamativa, sobre todo en zonas de rascado. Asociaba astenia muy intensa e hipotensión. En la analítica destacaba una hipoglucemia, hiponatremia y acidosis metabólica. Se inició tratamiento sustitutivo con hidrocortisona con una mejoría espectacular en pocos días de los síntomas físicos y psíquicos. Se confirmó el diagnostico por los niveles hormonales de cortisol bajos, ACTH claramente elevada, y positividad de anticuerpos anticápsula suprarrenal y antitiroideos. El resto de autoanticuerpos estudiados han sido negativos.

Se etiqueta de S. Poliglandular autoinmune tipo II (S de Schmidt).

Conclusiones: *1.* La enfermedad de Addison es muy rara, siendo más fácilmente sospechada en los casos familiares. *2.* Llamamos la atención sobre la vaguedad de los síntomas, que origina con frecuencia erróneo enfoque diagnóstico y derivación a psiquiatría. *3.* Destacamos el acierto diagnóstico, pues el tratamiento quirúrgico de apendicitis hubiera conducido a una situación de grave riesgo vital.

50
HIPOALDOSTERONISMO CONGÉNITO PRIMARIO ASOCIADO A MUTACIONES EN EL GEN CYP11B2

G. Bueno Lozano, B. Ezquieta*, F. Ramos, F. Esteva, J.M. Garagorri y J.M. Pérez-González

Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa. *Hospital Gregorio Marañón. Pediatría. *Laboratorio de Genética. Zaragoza.

El hipoaldosteronismo congénito primario es un defecto selectivo poco frecuente de la biosíntesis de la aldosterona. Viene determinado por mutaciones en el gen CYP11B2, situado en el brazo largo del cromosoma 8. Debe ser sospechado ante todo recién nacido/lactante con retraso pondoestatural y cuadro de pérdida salina. Los hallazgos de laboratorio más constantes son: hiperpotasemia, hiponatremia y acidosis metabólica. Desde un punto de vista hormonal, cursa con actividad de renina plasmática elevada y cifras inapropiadamente bajas de aldosterona, en presencia de normalidad en la vía glucocorticoidea.

Caso clínico: Recién nacido varón, segundo hijo de padres no consanguíneos sanos, producto de gestación de 38 semanas con peso al nacimiento de 2930 g. Ingresa en unidad neonatal al décimo día de vida por presentar rechazo al alimento y pérdida de peso de un 10% respecto al de nacimiento, a pesar de haber iniciado lactancia artificial cuatro días antes. En la exploración física llama la atención su hipotonía y una situación de deshidratación moderada con tensión arterial adecuada para su edad (94/54 mmHg), frecuencia cardiaca de 132 latidos por minuto y respiratoria de 40 respiraciones por minuto. Los genitales eran masculinos y normoconfigurados y no se evidenciaban signos de virilización ni de macrogenitosomía. Los principales datos analíticos se reflejan en la siguiente tabla:

	Paciente	Rango normal
Sodio en plasma	122 mEq/L	135-145
Potasio en plasma	7,2 mEq/L	2,5-5,5
pH en sangre	7,4	7,35-7,45
pH urinario	5,5	4,5-8,0
CO3H- sangre	16 mmol/L	15-23
ACTH	25 pg/mL	5-46
Cortisol	16 µg/dL	5-25
17-OH-Progesterona	3,1 ng/mL	2,3-10
11-Desoxicortisol	25 ng/mL	5,9-38,3
Androstenediona	2,8 ng/mL	0,2-2,9
Testosterona	0,2 ng/mL	0,2-3,2
Renina	142 ng/mL/h	2,6-24
Aldosterona	186 pg/mL	238-1249

Se procede a la corrección del equilibrio electrolítico mediante fluidoterapia intravenosa, con necesidades de sodio de hasta 8 mEq/kg/día para mantener natremias entre 125-129 mEq/L. Una vez corregida la deshidratación y conocidos los resultados hormonales, se inicia tratamiento con 9-α fluorhidrocortisona (0,15 mg/día) y suplementación oral de ClNa a 3 g/día. A las 48 horas de iniciar el tratamiento hormonal, se normaliza la natremia, permaneciendo el potasio entre 6 y 6,5 mEq/L. Las pruebas de función e imagen renales fueron normales. Antes de iniciar el tratamiento hormonal, se extraen nuevas muestras para el estudio completo de la vía metabólica de la biosíntesis de la aldosterona así como para el estudio de ADN de las posibles mutaciones en el gen de la Aldosterona Sintetasa (CYP11B2).

Estudio genético: Dicho estudio se realizó mediante PCR y secuenciación directa de exones, límites intrón/exón y región promotora. Se identificaron tres alteraciones de interés, cambios de aminoácido en homozigosis: E198D, V386A y R173K.

Comentario final: Los dos últimas alteraciones se reconocen actualmente como polimorfismos pero la primera E198D mostró, en el estudio in vitro de Portrat et al (1998) actividad enzimática reducida. En el trabajo mencionado se describen dos pacientes gemelos con hipoaldosteronismo aislado que presentaban un genotipo idéntico a este caso.

51
DELECCIÓN DE GENES CONTIGUOS Xp, 21: GEN DAX-1, GEN DMD, GEN GK

I. Tarazona Casany[1], M. Ardid?, J. Pantoja?, F. Moreno[3], C. Carles[3], V. Albiach[3], J.J. Alcon[4] y F. Martinez[5]

[1]Hospital General de Castellón. [2]Hospital La Plana (Villarreal). [3]Unidad de Endocrinología Pediátrica Hospital Infantil La Fe (Valencia). [4]Hospital General de Valencia. [5]Unidad de Genética y Diagnóstico Prenatal La Fe (Valencia). Pediatria. Castellon.

Introducción: Es una patología infrecuente. Se produce debido a la perdida conjunta de genes situados en la región cromosómica Xp21. La delección del gen Dax –1 supone hipoplasia suprarrenal, e hipogonadismo hipogonadotropo; la del gen DMD, distrofia muscular de Duchenne y la delección de glicerol quinasa, alteraciones metabólicas características.

Caso clínico: Varón de 12 días de vida, hijo de padres sanos, fruto de una primera gestación. Embarazo sin patología. Parto vacum. Apgar 9/10. Presenta cuadro de, vómitos, pérdida de peso, deterioro del estado general. A la exploración destaca aspecto desnutrido, mal estado general con signos de deshidratación, genitales masculinos normales. Exploraciones complementarias: Na 121meq/l, K 8 mEq/l, Urea 50 mg/dl, Cr 0,88 mg/dl.Glucosa 35mg/dl Ph 7,46 PCO224 PO255 BI 17 EB-4. Corresponden a cuadro de deshidratación hiponatrémica con hiperpotasemia, hipoglucemia, sin acidosis metabólica. Estudios posteriores, ↑ ACTH 807pg/ml (16-106) ↓ Cortisol 1 mg/dl (0-12) ↑ Renina 563 pg/ml (5-38) ↓ Aldosterona 7,4 pg/ml (200-1280) 17OHP 4,7 ng/ml (2,3-18,9) SDHEA < 300 ng/ml (90-2100) Ac anticápsula suprarrenales negativos ECO abdominal: Suprarrenales atróficas pequeñas e hiperecóicas. Todo ello sugestivo de insuficiencia suprarrenal aguda, por hipoplasia suprarrenal. Se estableció TTO con hidroaltesona 15mg/m^2/día, fluorhidrocortisona 100 mcg/día y suplementos de CLNa, con buena respuesta inicial al tratamiento. En el seguimiento se objetiva pseudohipertrigliceridemia 735 mg/dl (50-165). Se cuantifica glicerol en suero y orina presentando cifras muy elevadas. Ello traducía la presencia de déficit de glicerol-quinasa. Ha presentado múltiples episodios de vómitos incoercibles, letárgia con acidosis metabólica, en ayunos prolongados, probablemente relacionado con aumento de glicerol.

Durante el control evolutivo se detecta retraso en el desarrollo psicomotor: adquisición progresiva de signos de distrofia muscular de Duchenne. Exploraciones complementarias: CPK 9176 UI /l (50-195) LDH 1254 UI/l (230-460) Aldolasa130U/l (2-7,6) GOT 195UI/l GPT 230UI/l. EMG: Signos de miopoatía Se realiza estudio genético: Presenta una delección en Xp21 entre 3 y 9 megabases, habiéndose perdido los genes, responsables de hipoplasia adrenal congénita (DAX 1), distrofia muscular de Duchenne (DMD) y déficit de glicerol-quinasa (GK).

En el momento actual tiene 7 años, peso P97, talla P3. Facies peculiar frente prominente cara de reloj de arena, portador de lentes correctoras por astigmatismo, filtrum largo, boca hacia abajo. Signos miopáticos de DMD. Retraso mental.

Conclusiones: La delección de genes contiguos Xp21 es una patología excepcional. Debuta como insuficiencia suprarrenal, crisis pierde sal acompañada de alteraciones metabólicas por déficit de glicerol –quinasa desarrollo posterior de enfermedad de Duchenne. Asocia rasgos dismórficos faciales característicos. El estudio genético confirma la sospecha diagnóstica. Requiere seguimiento multidisciplinar.

52
GENITALES AMBIGUOS COMO SIGNO GUÍA EN UN CASO DE DÉFICIT DE LA P450 OXIDORREDUCTASA (SÍNDROME DE ANTLEY-BIXLER)

R. Corripio, M. Vilà, R. Nosàs, E. Gabau* y J. Rivera

Unidad Endocrinología Pediátrica. *Unidad Genética. Servicio Pediatría. Hospital Sabadell.

Introducción: El síndrome de Antley-Bixler agrupa un conjunto de enfermedades congénitas raras que incluyen craneosinostosis, dismorfia craneofacial, alteraciones esqueléticas, contracturas articulares y en algunos casos cardiopatía, anomalías renales y genitales. El déficit de la citocromo p450 oxidorreductasa es un trastorno de la esteroidogénesis con un espectro clínico muy amplio, siendo el síndrome de Antley-Bixler el extremo más severo.

Caso clínico: Paciente que en la semana 20 de gestación se detecta ambigüedad genital que se confirma al nacer a las 37s. Cariotipo 46XY. No medicación materna. Exploración al nacer: Peso 2.450gr, longitud 49,5cm, perímetro craneal 32,5cm. Nariz bulbosa. Hipoplasia cuerpos cavernosos. Estructura labioescrotal. Gónadas palpables en canal inguinal. Meato uretral en rafe medio. Resto normal. Ecografía abdominal normal. La analítica a las 6 horas de vida mostró un aumento de precursores androgénicos con andrógenos bajos. El test de HCG mostró una respuesta escasa de testosterona con relación testosterona/dihidrotestosterona normal. La inhibina b fue normal. Se realizó prueba terapéutica con testosterona respondiendo clínicamente con aumento en los cuerpos cavernosos. En las analíticas de control se evidenció aumento de lanosterol con 7-dehidrocolesterol normal; aumento de ACTH, LH,

17OH-progesterona y 17OH-pregnenolona con andrógenos y colesterol bajo, lo que sugirió un déficit de la citocromo p450 oxidorreductasa. A los 4 meses de edad se constató trigonocefalia por craneosinostosis. El test de ACTH con un microgramo mostró una respuesta insuficiente del cortisol por lo que se inició tratamiento sustitutivo con hidrocortisona. El estudio del gen de la p450 oxidorreductasa (POR) está pendiente.

Comentarios: *1*. La clínica de nuestro paciente coincide con una deficiencia moderada de la citocromo p450 oxidorreductasa, dado que las anomalías craneofaciales y esqueléticas eran poco evidentes al nacer. *2*. En el déficit del POR los genitales ambiguos pueden ser la única manifestación inicial. Se transmite de forma autosómica recesiva lo que implica un riesgo de recurrencia del 25%.

Edad	7 horas	20 días (test HCG)	1mes y 10 d	3m y 3s	5 meses (test ACTH 1micrgr)
Testosterona (ng/mL) (0.12-0.21)	3,84	2,03	2,21	0,54	
Dihidrotestosterona (ng/mL) (0,03-0,2)	0,37	0,14	0,13		
17OHpregenenolona (ng/mL) (0,14-9,02)	31,8		10,43		
17OHprogesterona (ng/mL) (0,1-1,4)	374	57,3	31,3	82,5 (VH)	
FSH/LH (U/L)	0,31/<0,1		2,23/3,64	2,03/29,25	
DHEA-S (mcrgr/mL) (0,33-2,8)	1,7		0,2	<0,05	
A4androstendiona (ng/mL) (0,5-3)	0,89	0,17	0,26	0,24	
ACTH (pg/mL)(0-46)	319		145	533	
Cortisol (mcrgr/dL) (7-25)	10,7	12,2	13,8	11	10,48
Colesterol total (150-200) (mg/dL)			79	107	
Na/K mEq/L	138/5,3		140/5,4	140/5,8	

53
FORMA TARDÍA DE PRESENTACIÓN DEL DÉFICIT DE 11-μ-HIDROXILASA DEBIDO A LA MUTACIÓN M88I EN EL GEN CYP11B1

P. Cabanas Rodríguez, L. Loidi[2], L. Castro-Feijóo[1], J. Barreiro[1], C. Quinteiro[2], F. Dominguez[2] y M. Pombo[1]

[1]Complejo Universitario de Santiago de Compostela. USC. [2]Fundacion Publica Galega de Medicina Xenómica. [1]Unidad de Endocrinologia Pediatrica, Crecimiento y Adolescencia. [2]Unidad de Medicina Molecular. Santiago de Compostela.

Introducción: El déficit de 11-*β*-Hidroxilasa (11βOH), debida a una alteración en el gen CYP11B1 (cromosoma 8q24.3), es causa de un 3-8% de los casos de hiperplasia suprarrenal congénita, y produce déficit de cortisol y aumento de andrógenos y esteroides precursores (11-desoxicortisol y desoxicorticosterona). Las formas no clásicas de este déficit son excepcionales, y se caracterizan por hiperandrogenismo y en ocasiones, únicamente por hipertensión arterial. Así, podemos decir que la expresión clínica de este déficit no difiere del déficit de 21-OH salvo en el acúmulo adicional de 11-desoxiesteroides, que puede ocasionar, hasta en un tercio de los pacientes con hipertensión arterial, una hipertrofia ventricular izquierda, con o sin retinopatía o accidentes cerebrovasculares. El déficit de 11βOH se debe a mutaciones puntuales, la mayoría en los exones 6, 7 y 8, en las regiones que codifican un dominio específico de la enzima. Dada la baja frecuencia de esta patología, todavía es pronto para considerar la existencia de una relación genotipo-fenotipo en este déficit. Y aunque los pacientes con un déficit clásico han perdido completamente la actividad enzimática, estos difieren significativamente en la gravedad y signos de la enfermedad. Del mismo modo, es muy difícil encontrar relación genotipo-fenotipo en las formas tardías, y a diferencia del déficit de 21-OH, las formas no clásicas del déficit de 11βOH son extremadamente raras.

Metodología: Detección de mutaciones en el gen de la 11βOH mediante secuenciación de cada uno de los nueve exones del gen junto con las zonas de corte y empalme del ARNm.

Caso clínico: Paciente varón, remitido por primera vez a los 9 años y 7 meses por haber presentado una pubertad precoz y ginecomastia derecha, con aumento en la velocidad de crecimiento, acné y cambio en la voz. Refieren inicio de la pubarquia antes de los 9 años y macrogenitosomía desde el nacimiento. No antecedentes familiares ni personales. En la exploración se evidencian signos de desarrollo sexual: acné, vello pubiano E3, testes simétricos con volumen correspondiente a 6-8 ml. Estadio Tanner 3. No manchas cutáneas. Tensión arterial normal. Resto de la exploración física dentro de la normalidad. Exploraciones complementarias: edad ósea adelantada 3 años y medio. 17OHP basal: 7,25 ng/ml; 11-desoxicortisol basal: 39,60 ng/ml; androstendiona: 5,6 ng/ml; Test de ACTH: 17OHP pico: 7,58 ng/ml, 11-desoxicortisol pico: 46,80 ng/ml; Test de GnRH: FSH basal: 2,7 y FSH pico: 53,7 mU/ml, LH basal: 1,6 y LH pico: 17,5 mU/ml. Ecografía abdominal: sin hallazgos patológicos. *Estudio molecular:* se observa la mutación M88I en el alelo materno del exón 2, el polimorfismo D82 en un alelo del exón 2 y la "mutación" C494F en homocigosis en el exón 9. Tras una reevaluación posterior se observó la mutación R384Q en el alelo paterno. El paciente recibió tratamiento con hidrocortisona y triptorelina. Talla diana: 173,85 cm. Talla final: 166,3 cm. Peso: 59 kg.

Comentarios: Hemos descrito uno de los pocos casos existentes en la literatura de una forma no clásica o tardía de HSC por déficit de 11βOH. Hasta la fecha, más de 20 mutaciones han sido descritas en el gen CYP11B1 en relación a formas clásicas de este déficit enzimático. Hemos encontrado una mutación no descrita (M88I), la cual hallada en homocigosis en el codón 88 del exón 2 (ATG>ATA) provoca un cambio del aminoácido Metionina en posición 88 por una Isoleucina. Dado que la mutación R384Q en el alelo paterno abole la actividad enzimática de la 11βOH, la mutación M88I debe corresponder a una mutación leve/moderada, y no debe suprimir completamente su actividad, aunque se deberán realizar estudios "in vitro" para determinar esto. El estudio de Southern blot puede descartar la presencia de un gen quimérico CYP11B2-CYP11B1. Debemos prestar atención a esta forma tardía de presentación, en que en ocasiones pueden cursar únicamente con una pubarquia adelantada, pubertad precoz o incluso únicamente como una HTA aislada, ya que la repercusión a largo plazo por la elevación plasmática de los andrógenos es equiparable a las formas no clásicas del déficit de 21-OH.

54
DETECCIÓN DE DELECIONES/CONVERSIONES EN PACIENTES CON DÉFICIT DE 21 HIDROXILASA MEDIANTE LA TÉCNICA DE MLPA

L.F. Magano Casero, P. Lapunzina, E. Caro, P. Arias, I. Incera y R. Gracia

Hospital Universitario La Paz. Endocrinologia. Bioquimica. Madrid.

El déficit de 21 hidroxilasa (21OH) es la forma mas frecuente de Hiperplasia Suprarrenal Congénita (HSC), 95% de los casos. Aproximadamente un 20-30% de las mutaciones del gen CYP21B, causante del déficit de 21OH, son Deleciones/Conversiones.

El estudio de estas Deleciones/Conversiones normalmente se ha venido haciendo mediante Souther Blot, técnica larga y laboriosa.

La nueva técnica de MLPA (Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification), más rápida y sencilla, nos permite hacer el estudio, en un mismo experimento, de las deleciones y/o conversiones del gen CYP21B, su pseudogen (CYP21P) y otros genes de la región 6q21,3 (C4A, C4B, TNXB, TNXA y CREBL1).

El estudio de la región cromosomica 6q21,3 (P050), mediante MLPA, incluye 6 sondas de los exones 1, 3, 4, 6, 8 y 10 del gen CYP21B, 2 del pseudogen (CYP21P), 3 de TNXB, 1 de C4A, 1 de C4B y 1 de CREBL1, además de sondas control en otros cromosomas.

En este trabajo presentamos el estudio mediante MLPA de alguno de los pacientes remitidos a nuestro laboratorio por sospecha clínica de HSC.

Según esta técnica hemos podido detectar:

- Deleciones de los dos alelos de CYP21B.
- Deleciones parciales de CYP21B.
- Duplicaciones y deleciones del pseudogen (CYP21P) y de C4A.

55
ESTUDIO DEL DESARROLLO PUBERAL Y TALLA ADULTA FINAL EN LA PUBARQUIA PREMATURA Y SU RELACIÓN CON EL PESO AL NACER

P. Flores Pérez, M.P. Gutierrez Díez, P. Donado Palencia, L. Martínez-Bernat y T. Alarcón Alacio

Hospital Universitario de Getafe. Pediatria. Getafe. Madrid.

Introducción: La pubarquia se considera prematura cuando aparece antes de los 8 años de edad en las niñas y de los 9 años en los niños. Suele tratarse de un hecho aislado que no parece tener efectos adversos sobre la talla adulta o el desarrollo puberal, excepto en las niñas con antecedentes de bajo peso al nacer. Se considera, en estos casos, que la adrenarquia precoz es consecuencia de la "reprogramación fetal" de las rutas endocrinas para la adaptación a un ambiente adverso intrauterino.

Material y métodos: Se revisaron las historias clínicas de 89 niñas seguidas en la consulta de Endocrinología Infantil por presentar pubarquia precoz secundaria a adrenarquia pronunciada, excluyéndose otras causas menos frecuentes. De cada paciente se recogieron sus antecedentes perinatales y su edad cronológica al inicio de la pubarquia y de cada estadio del desarrollo puberal, así como la edad ósea, talla y peso en cada etapa. También se recogieron la talla paterna y materna y la edad de la menarquia materna. Los resultados se expresaron según sus medias y desviaciones estándar (DE).

Resultados: Seis pacientes del total (6,75%) tenían el antecedente de bajo peso al nacer En el grupo total, la edad cronológica de inicio de la pubarquia fue de 7,10 ± 1,43 años, con una edad ósea de 8,09 ± 1,83 años. La edad de inicio puberal fue de 9,71 ± 1,05 años y la de la menarquia de 13,08 ± 0,96 años, edad media similar a la materna (12,13 ± 1,40 años) y a la de la población general (12,3 ± 0,7 años). No se observaron diferencias significativas entre el peso al nacimiento y la edad de presentación de la pubarquia (r = -0,04), telarquia (r = -0,20) o menarquia (r = -0,35). Tampoco se observó tendencia a un desarrollo puberal más rápido (diferencia entre edad pubarquia y edad menarquia) en las niñas con historia de crecimiento intrauterino retardado. Al analizar los parámetros auxológicos, se observó una correlación positiva entre la talla, el IMC y el peso al nacimiento, mantenida durante todo el desarrollo puberal. La velocidad de crecimiento de las niñas pequeñas para su edad gestacional, como promedio, es siempre la más baja.

Discusión: Aunque la mayoría de las niñas con adrenarquia prematura sufren una aceleración del crecimiento en el momento del diagnóstico y presentan una edad ósea ligeramente adelantada, la mayoría no tienen riesgo de talla baja adulta. Es interesante constatar que, en el momento de aparición de la pubarquia muchas de ellas presentan una altura superior a la que les correspondería por edad. Son pacientes de riesgo aquellas que muestran un *tempo puberal* acelerado, signos de una rápida aceleración esquelética o una predicción de talla final por debajo de 2 DS de su talla genética diana o menor de 150 cm. Recientemente se ha identificado otro grupo de riesgo para alcanzar una talla significativamente menor formado por las niñas con bajo peso al nacer. En este grupo se ha descrito un acortamiento del periodo transcurrido entre la pubarquia y el final del desarrollo puberal, considerándolo el factor más limitante del crecimiento. En nuestro trabajo, no se objetiva un desarrollo puberal más rápido entre las niñas con retraso del crecimiento intrauterino pero sí una talla final más baja. Respecto al inicio y desarrollo de la pubertad se considera, tradicionalmente, independiente de la edad la aparición de la pubarquia. Sin embargo, en niñas postpúberes con historia de adrenarquia prematura se han encontrado porcentajes elevados de hirsutismo, oligomenorrea e hiperandrogenismo ovárico funcional, sobre todo entre aquellas con bajo peso al nacer No está claro si la aberración primaria de estas niñas reside en las gónadas o se debe a una estimulación crónica androgénica de los ovarios por los andrógenos adrenales.

Conclusiones: Quedan aun muchos puntos que aclarar sobre las causas y consecuencias de la pubarquia prematura considerada, en general, como una condición benigna de la infancia. No parece tener efectos adversos sobre el inicio de la pubertad o sobre la talla final. Por otro lado, aun no está aclarado el papel del crecimiento fetal en la secuencia de alteraciones endocrinológicas asociadas- Pía considerarse que la adrenarquia precoz forma parte del espectro de anomalías metabólicas en la vida adulta de los niños nacidos pequeños para su edad gestacional.

56
PSEUDOPUBERTAD PRECOZ ACTH-DEPENDIENTE EN LACTANTE CON MUTACIÓN DEL GEN DAX-1

C. González Niño[1], D. Yeste[1], G. Pérez de Nanclares[2], L. Castaño[2], M. Gussinyer[1] y A. Carrascosa[1].

[1]Hospital Materno-Infantil Vall d'Hebron. [2]Hospital de Cruces. Barakaldo. Vizcaya. Endocrinología Pediátrica. Barcelona.

Introducción: La expresión del gen DAX-1 (Xp21) está implicada en el desarrollo y diferenciación del eje hipotálamo-hipófisogonadal y suprarrenal e interviene como un regulador negativo de la esteroidogénesis suprarrenal. Las mutaciones del gen determinan hipoplasia suprarrenal congénita e hipogonadismo hipogonadotropo. Su expresividad clínica es variable, siendo habitual su presentación en el período neonatal en forma de insuficiencia suprarrenal grave. Se ha descrito en el lactante asociada a pubertad precoz periférica, aunque puede debutar en edades más tardías como enfermedad de Addison y/o retardo puberal.

Caso clínico: Lactante varón de 9 meses remitido para estudio de macrogenitosomía y vello pubiano. Diagnosticado en otro centro de insuficiencia suprarrenal al mes de vida por presentar deshidratación grave, hiponatremia e hiperpigmentación de piel y genitales. Desde entonces en tratamiento con hidrocortisona y fluorhidrocortisona. Presenta frecuentes descompensaciones (vómitos y deshidratación) coincidiendo con episodios infecciosos. Examen físico: peso: 8.0 kg (-1.1 DE), longitud: 71 cm (-1.0 DE). Genitales hiperpigmentados, pene hipertrófico de 5 cm de longitud. Testes 2cc/2cc. Exploraciones complementarias: Analítica hormonal: ACTH: < 10 pg/ml; cortisol: 20.2 µg/dl; 17-OH-progesterona: 33,4 ng/dl; DHEA-S: < 5 µg/dl; androstendiona: 35,6 ng/dl; testosterona: 235,3 ng/dl; FSH: 1,07 U/L; LH: 1,11 U/L. Test LHRH: pico FSH: 2,16 U/L; pico LH: 5,57 U/L. Ecografía suprarrenal: no se identifica suprarrenal izquierda; riñón izquierdo torácico; suprarrenal y riñón derechos normales. Ecografía abdominal: normal. Gammagrafía suprarrenal con I^{131}-colesterol: ausencia de captación. Marcadores tumorales (alfafetoproteína, subunidad beta hCG): negativos. Debido al resultado discordante de los valores de andrógenos suprarrenales con elevación persistente de las concentraciones de testosterona, se decide reevaluar al paciente después de suspender el tratamiento. Test ACTH: cortisol basal y 60 min.: < 0.1 µg/dl; 17-OH-progesterona basal: 62,9 ng/dl, 60 min.: 122,6 ng/dl. Testosterona: 385 ng/dl. Se reinicia tratamiento con hidrocortisona a dosis de 10 mg/m^2/día y fluorhidrocortisona. A los 15 meses de vida presenta: peso: 12.0 kg (+ 0.6 DE), longitud: 83 cm (+ 1.2 DE), longitud pene: 6 cm. Analítica hormonal: ACTH: 120 pg/ml; testosterona: 214,4 ng/dl. Se normalizan las cifras de testosterona y ACTH tras incrementar progresivamente la dosis de hidrocortisona a 18 mg/m^2/día. Estudio mutacional gen DAX-1: mutación en exón 1 (sustitución de timina por adenina en su único alelo, generando Trp291Arg). La madre presenta la misma mutación en heterocigosis.

Comentarios: La pubertad precoz periférica en los pacientes portadores de mutaciones del gen DAX-1 parece ser secundaria al estímulo de la ACTH sobre los receptores de la melanocortina de las células de Leydig y a la sobreexpresión de activadores de la esteroidogénesis testicular por pérdida de represión transcripcional. En nuestro paciente pudimos comprobar la normalización de las cifras de ACTH y testosterona tras incrementar la dosis sustitutiva de hidrocortisona.

57
ESTUDIOS DE LA PRESENCIA DE NÓDULOS TESTICULARES EN PACIENTES AFECTOS DE DÉFICIT DE 21 HIDROXILASA

S. Conde Barreiro, I. Echevarría Matía, J.J. Calvo Vera, G.M. Lou Francés, J.I. Labarta Aizpún, J. Acha Pérez, E. Mayayo Dehesa y A. Ferrández Longás

Hospital Universitario Miguel Servet. Zaragoza. Unidad de Endocrinología Pediátrica. Servicio de Pediatría. Servicio de Endocrinología y Nutrición. Zaragoza.

Introducción: Es conocida la aparición de nódulos testiculares correspondientes a tejido ectópico suprarrenal en varones afectos de hiperplasia suprarrenal congénita (HSC) por déficit de 21 hidroxilasa. Su etiopatogenia no está totalmente conocida si bien se ha demostrado una correlación con fases de mal control hormonal ya que su crecimiento es ACTH-dependiente, y se presentan con más frecuencia en las formas severas de la enfermedad.

Objetivo: Evaluar la presencia de nódulos pacientes adultos controlados en nuestra consulta.

Pacientes y métodos: Se han revisado las historias clínicas de 12 pacientes con crecimiento finalizado y afectos de HSC por déficit de 21 hidroxilasa: 6 con forma clásica pérdida salina, 2 con forma virilizante simple y 4 con forma no clásica (diagnóstico genético confirmativo en todos ellos). La edad media en el momento del estudio de todos ellos fue de 24,08 años (16,58-44,25). 6 de los pacientes llevaban tratamiento con hidrocortisona, 3 con otros corticoides orales o combinaciones de los mismos, y 3 de ellos no llevaban tratamiento.

Se han estudiado los datos de función gonadal (LH, FSH, testosterona total y libre en el último control), control hormonal (ACTH, 17-OH-progesterona, androstendiona y ARP) en el último control, así como los valores medios registrados durante el último año, tratamiento corticoideo recibido, volumen testicular y presencia de nódulos por palpación, y existencia de patología detectada por ecografía ó RM testicular.

Resultados: Se ha demostrado la presencia de NT en 4 (33%) pacientes que se presentan en la siguiente tabla (HC: hidrocortisona, PD: prednisona, nr: no realizado).

Caso	Forma clínica	Palpación	Ecografia	RM	Tratamiento	Edad
1	Pérdida salina	+	+	+	HC	15
2	Pérdida salina	-	+	nr	HC	26
3	Virilizante Simple	-	+	+	no	40
4	No clásica	+	+	nr	HC	18

El caso 1 es un paciente con forma pérdida salina y genotipo severo; llevaba buen cumplimiento, adecuado control hormonal y clínico y los nódulos se detectaron a raíz de una exploración clínica rutinaria. El caso 2 es un paciente con forma pérdida salina y genotipo severo; presentaba adecuado control clínico pero en el año previo había tenido fases de mal cumplimiento del tratamiento. El caso 3 es un paciente adulto que a raíz de un estudio de infertilidad masculina se detectaron los NT y secundariamente se hizo el diagnóstico de déficit de 21 hidroxilasa forma virilizante simple con diagnóstico genético confirmativo. El caso 4 es una forma no clásica con genotipo confirmativo, adecuado cumplimiento del tratamiento y buen control hormonal y clínico.

Conclusión: Es necesario realizar ecografías testiculares de manera periódica para detectar la posible presencia de NT en pacientes afectos de déficit de 21 hidroxilasa, especialmente a partir de la adolescencia y en las formas severas de la enfermedad.

58
INCIDENTALOMA SUPRARRENAL: FEOCROMOCITOMA EN UN NIÑO DE 13 AÑOS

S. Yeste Gonzalez, M. Caimari Jaume, C. Maroto Garcia, J. Ferragut Marti, J. Bregante*, M. Herrera Savall**

Unidad de Endocrinología Pediátrica. *Servicio de Cirugía Pediátrica. **Servicio de Radiología. Hospital Universitario Son Dureta. Palma de Mallorca. Pediatria. Baleares.

El feocromocitoma es un tumor raro de médula suprarrenal, secretor de catecolaminas, derivado de células cromafines que surgen de la cresta neural. Su prevalencia es de 2/1.000.000, con incidencia máxima entre 8 y 14años

Su epidemiología sigue la regla del 10%: 90% en médula suprarrenal. (10% extrasupr), 10% niños (6-14a), 10% son malignos, 10% recurren, 10-20% son bilaterales, 10% son familiares, 10% debutan con crisis hipertensiva.

Se asocia con síndromes: Von Hipple Lindau, Neurofibromatosis 1, MEN 2A y 2B, Esclerosis Tuberosa, SturgeWeber, ataxia telangiectasia, Síndrome Poliglandular 1, 3, 4. Son más frecuentes en lado derecho y son causa del 1% de hipertensión pediátrica. La hipertensión suele ser sostenida en niños y paroxística en adultos y produce cefaleas, diaforesis, palpitaciones y crisis de ansiedad.

Caso clínico: Varón de 13a y 8m, visto en urgencias por dolor abdominal tras una caída de bicicleta. Se realiza analítica de sangre y orina que son anodinos. La ecografía abdominal detecta una imagen nodular subhepática de dificil catalogación. En laTAC de abdomen se ve un tumor quístico suprarrenal con pared hipercaptante con dudosa relación con el traumatismo. A la exploración destaca: Peso 60 kg, Talla 168 cms TA 145/100. (> P95) Dolor difuso a la palpación abdominal. Analítica: LDH 388 U/l, Ferritina 58 ng/ml, Enolasa neuronal 7,6 ng/ml. Catecolaminas en orina 24 h: Adrenalina: 80 µg/24h (valores normales 52-341), Noradrenalina: 1.752 µg/24h (88-444), dopamina: 4.306 µg/24h.

Se completó el estudio de radiología de tórax, Fondo de ojo, función renal, ECG y Ecocardiograma que fueron normales. Se confirmó HTA continua mediante Holter. Se determinaron Metanefrinas en orina 24h: 380 µg/24h (normales :52-341), normetanefrinas 4083 (normales:88-444). Las cifras de cortisol , Calcitonina, PTH, TSH, T4libre, ACTH , DHEAS y Androstendiona , 17 OH Progesterona, testosterona fueron normales . El estudio dermatológico para descartar síndromes asociados fue normal.

En la MIBG-I123 se observó que la lesión no era captante. No se encontraron acúmulos de radiotrazador en otras regiones. La imagen de la RMN es compatible con feocromocitoma con sangrado, de 7 cm de diámetro.

Se inició tratamiento con fenoxibenzamina a 0,2 mg/kg/día y luego hasta 1 mg/kg/día y nifedipino durante una semana, normalizando la tensión arterial.

A las 3 semanas se realizó adrenalectomía derecha por laparoscopia, sin complicaciones intraoperatorias ni postquirúrgicas. Permaneció las primeras 24h en cuidados intensivos, y fue dado de alta domiciliaria a los 5 días de la cirugía.Los posteriores controles ambulatorios fueron normales.

Comentarios: Aunque se ha relacionado el tamaño del tumor (> 5cms) con la presencia de síntomas y malignidad, en nuestro caso en la anamnesis no se pudieron constatar síntomas clínicos y la anatomía patológica demostró la benignidad del tumor.

Muchos estudios parecen demostrar los beneficios de la laparoscopia sobre la cirugía abierta pero se encuentran pocos datos en niños. La primera adrenalectomía laparoscópica en niños se realizó en 1992. Sus ventajas son múltiples: visualización igual o mejor de suprarrenales, menor incisión, mejor resultado estético, menor dolor postoperatorio, menor coste, duración más breve de la hospitalización, no prolongación de cirugía, no mayor sangrado y similar tasa de mortalidad. Pero el coste de la técnica es mayor y sólo se aconseja en tumores de menos de 6cm de diámetro.

La decisión de cirugía abierta o por laparoscopia depende del tamaño tumoral (<6cm), el tamaño del paciente, la pericia del cirujano, localización unilateral y benignidad del tumor. En nuestro caso el tumor era de 7 cm pero se optó por el procedimento menos invasivo dada la edad del paciente y contando con la experiencia de los cirujanos, pudiendo darse de alta al paciente a los 5 días de la intervención.

59
NEOPLASIAS ADRENOCORTICALES. EXPERIENCIA DE 40 AÑOS

J. Guerrero Fernández, M.A. Molina Rodríguez, E. García Fernández, A. Oliver Iguacel, A. Jordán Jimenez, M.T. García Ascaso, M. Nistal y R. Gracia Bouthelier

Hospital Infantil La Paz. Endocrinología Pediátrica. Madrid.

Los tumores de la corteza adrenal son raros en la infancia y difieren sustancialmente de sus homólogos en el adulto epidemiológica, clínica e histopatológicamente. El término de neoplasia adrenocortical (NAC) incluye las dos posibilidades: adenoma y carcinoma.

Objetivo: Definir el perfil clínico-evolutivo de las NAC encontradas en nuestro centro.

Material y métodos: Se han revisado todos los casos menores de 18 años diagnosticados de NAC en los últimos 40 años (1965-2005), y recopilado los datos concernientes a edad, sexo, inicio de los síntomas, características analíticas e histopatológicas, terapia empleada y evolución posterior.

Resultados: Se han encontrado un total de 14 casos (10 niñas y 4 niños), de los cuales 9 tenían menos de 5 años y solo uno era adolescente. La clínica predominante dependía de un estado de hiperandrogenismo (pubarquia y/o aumento del tamaño de los genitales) presente en 12 casos; dos de ellos debutaron, a la par, con signos de Cushing y el otro con pseudopubertad precoz isosexual (telarquia). Sólo 2 presentaban clínica aislada en ausencia hiperandrogenismo: uno hiperaldosteronismo y el otro hipercortisolismo. Se detectaron metástasis en 2 casos con hiperandrogenismo (hígado e hígado-pulmón). En lo que a patología asociada se refiere, uno de ellos había sido diagnosticado de hemihipertrofia y el otro presentaba reflujo vésico-ureteral grado III. El diagnóstico anatomopatológico incluía 10 carcinomas y 4 adenomas; los tama-

ños variaban entre 2 x 1,5 y 12 x 10 cm, encontrándose que un tamaño menor o igual de 3 cm se correspondía, salvo un caso de carcinoma, con adenoma. El tratamiento fue quirúrgico en todos los casos, suplementado con mitotane en los que presentaban metástasis. En la actualidad todos, salvo los que presentaron metástasis al diagnóstico, han sobrevivido.

Discusión: La incidencia de NAC se sitúa en torno a 3: 1.000.000 habitantes menores de 20 años y suelen afectar a niños con una edad inferior a 5 años, como muestra claramente nuestra casuística; también coincide la predilección por el sexo femenino, en una proporción 2-3: 1. Estos tumores suelen asentar en niños sin patología de base aunque algunos síndromes polimalformativos, como la hemihipertrofia, el síndrome de Beckwith-Wiedeman, el síndrome de Li-Fraumeni o malformaciones de las vías urinarias, conllevan mayor riesgo para padecerlos; dos de nuestros casos asociaban algunas de tales alteraciones. La clínica predominante, al igual que en nuestra serie, es de hiperandrogenismo de instauración rápida a la que pueden añadirse signos de hipercortisolismo, hiperaldosteronismo o hiperestrogenismo; es poco frecuente, sin embargo, que cualquiera de los últimos cursen aislados (un caso de nuestra casuística presentaba hiperaldosteronismo y otro hipercortisolismo) o sean afuncionantes. Las metástasis suelen ser de ganglios linfáticos regionales, hígado y pulmón; es menos común la extensión a peritoneo, pleura, diafragma o riñón, y excepcionalmente, a cerebro y huesos. La existencia de cualquiera de ellas ensombrece drásticamente el pronóstico, mientras que su ausencia, siempre que se extirpe el tumor a tiempo, permite una supervivencia altísima; tales aseveraciones también coinciden con lo encontrado en nuestra serie. Desde el punto de vista anatomopatológico, la rareza de estos tumores ha obligado a la adopción, a lo largo de los años, de diversos criterios diagnósticos capaces de diferenciar entre adenoma y carcinoma. En nuestra casuística encontramos un claro predominio de carcinomas sobre adenomas (10 sobre 4), similar al encontrado en la literatura.

Conclusiones: Debido a la alta tasa de carcinomas encontrada en las NAC y la diferencia pronóstica tan abismal existente entre que haya, o no, metástasis, incidimos en la importancia de una sospecha clínica precoz ante cuadros de hiperandrogenismo, o menos frecuentemente hipercortisolismo, hiperaldosteronismo o hiperestrogenismo, de instauración rápida.

60
PROTOCOLO PARA ESTUDIO DE LA FUNCIÓN TIROIDEA EN RECIÉN NACIDOS CON MUY BAJO PESO. ESTUDIO PILOTO

E. Dulin Iñiguez, S. Ares**, C. Perales*, R. Pastor*, J.M. Quero José**, M. Serrano**, A. Rodríguez***, D. Rodríguez-Arnao*** y M. Arranz****

*Centro de Cribado Neonatal. Hospital General Universitario Gregorio Marañón (HGUGM). **Servicios de Neonatología. Hospital Universitario La Paz y HGUGM. ***Unidad de Metabolismo. Departamento de Pediatría. HGUGM. ****Dirección General de Salud Pública. Madrid. Centro de Cribado Neonatal (HGUGM). Madrid.

Actualmente, el cribado neonatal de hipotiroidismo congénito se realiza en la Comunidad de Madrid (CM), a todos los recién nacidos (RN) prematuros y a término sobre una muestra de sangre obtenida a partir de las 48 horas de vida, realizando la medición de TSH y se recomienda repetir la extracción de sangre en niños prematuros ó de bajo peso al nacer, antes del alta. La incidencia de hipotiroidismo congénito permanente en los niños prematuros no es más alta que en la población general de recién nacidos, pero la frecuencia de hipotiroxinemia e hipotiroidismo transitorio es muy elevada. En algunos niños prematuros, la elevación de TSH con disminución de T4 sugestiva de hipotiroidismo transitorio solo aparece en muestras obtenidas días o semanas (2-6 semanas) después del cribado inicial. Se ha demostrado una relación causal entre el grado de hipotiroxinemia neonatal, sin elevación de TSH, y el desarrollo psicomotor. En el caso de padecer hipotiroidismo congénito permanente, podría pasar inadvertido por el retraso en el aumento de la TSH. En los últimos años está aumentando en la CM el número de recién nacidos (RN) de alto riesgo (8% en 2004) y su supervivencia. Por ello se planteó iniciar el presente protocolo como estudio piloto, con el objeto de evaluar la función tiroidea en la población de recién nacidos con muy bajo peso y establecer la necesidad de incorporar de forma generalizada este protocolo.

Sujetos y métodos: El protocolo se ha implantado en dos hospitales de la CM con mayor número de RN durante el año 2005 [Gregorio Marañón (9.046) y La Paz (10.270)]. Los criterios de inclusión son: 1) Peso al nacimiento ″ 1.500 g, independiente de las semanas de gestación (SG) y 2) RN < 30 SG. Previa información a la familia, se realizan 3 extracciones de sangre (TSH y T4total – T4T): 1ª) > 48 horas de vida; 2ª) A los 15 días de vida y 3ª) A los 30 días de vida. Si el resultado a los 15 días es dudoso, se adelanta la 3ª extracción a los 21 días de vida.

Presentamos los resultados en 192 recién nacidos, incluidos en el estudio en ambos hospitales, desde el 1 de mayo de 2005 hasta el 31 de enero de 2006.

Resultados: El intervalo de SG de los 192 casos varía de 24-42, de los que 124 casos fueron ″ 30 SG. El peso medio al nacer fue de 1.106 ± 263 g con un rango de 500-1.500 g. Se realizó el seguimiento hasta los 30 días de vida. Ninguno de los 192 casos presentó valores de TSH > 10 µU/mL sangre. Los resultados obtenidos se recogen en las tablas I y II. Se inició tratamiento en siete casos de hipotiroxinemia severa.

Tabla I. **Valor medio de TSH µU/mL & T4T µg/dL**

Muestra	1ª	2ª	3ª (21 días)	3ª (30 días)
SG ″ 30 (n = 124)	1,28 & 5,08	1,71 & 5,19	1,43 & 5,05	1,66 & 6,54
SG > 30 (n = 68)	1,88 & 8,02	1,42 & 6,26	1,14 & 6,66	1,26 & 7,10
TOTAL (n = 192)	1,48 & 6,08	1,61 & 5,54	1,35 & 5,52	1,53 & 6,72

Tabla II. **% T4T<6 µg/dl**

Muestra	1ª	2ª	3ª
SG ≤ 30 (n = 124)	84/124 (67%)	66/124 (53%)	56/124 (45%)
SG >30 (n = 68)	12/68 (17%)	23/68 (33%)	17/68 (25%)

Conclusiones: *1.* Se debe realizar en esta población simultáneamente la medición de TSH y T4T en sangre impregnada en papel. *2.* Se recomienda la incorporación del protocolo y del seguimiento continuado en esta población. *3.* Es necesario establecer puntos de corte para TSH diferentes de la población general.

61
HIPOTIROIDISMO CONGÉNITO: CONTRIBUCIÓN DE LAS TÉCNICAS DE IMAGEN EN EL ESTUDIO DE LA ETIOLOGÍA

D. Martin Hernandez, P. Prieto Matos y J. Prieto Veiga

Hospital Universitario de Salamanca. Departamento de Pediatria. Salamanca.

Objetivos: Analizar el papel de las pruebas de imagen en la patología congénita tiroidea.

Material y métodos: Se realiza un estudio retrospectivo donde se recogen los pacientes diagnosticados de patología tiroidea congénita o que acuden a una revisión clínica en la consulta de endocrinología pediátrica entre enero y julio del 2005.

Resultados: *A*. Hipotiroidismos congénitos primarios: *1*. Agenesias tiroideas: 5 pacientes. Ausencia de tejido tiroideo en la ecografía y ausencia de captación en la gammagrafía. *2*. Hipoplasias: 4 pacientes. Lóbulos tiroideos de pequeño tamaño y índice de captación en la gammagrafía Tc^{99m} disminuido. *3*. Ectopias: 4 pacientes. captación ectópica del radionúclido en la gammagrafía sin que se aprecie tejido tiroideo en la exploración ecográfica. *4*. Trastorno de la hormonosíntesis: 3 pacientes. En la ecografía se observa un aumento de tamaño de la glándula tiroides. La gammagrafía con Tc^{99m} hay un aumento de captación del radionúclido. *B*. Hipotiroidismos congénitos periféricos: 3 casos diagnosticados en edad escolar, en los tres casos las pruebas de imagen fueron normales.

Conclusiones: Las técnicas de imagen son indispensables para el diagnóstico etiológico en el hipotiroidismo congénito. La ecografía detecta la presencia o ausencia de tejido tiroideo, distingue las glándulas rudimentarias de las anatómicamente normales y detecta el aumento de tamaño. Puede identificar la presencia de tejido tiroideo ectópico, aunque para esto es más sensible la gammagrafía tiroidea.

62
ESTUDIO GEN GNAS EN UN HIPOTIROIDISMO CONGÉNITO

A.L. Gomez Gila[1], N. Diaz Torrado[1], C.J. del Valle Núñez[1], G. Pérez de Nanclares[2]y L. Castaño González[2]

[1]Hospital Infantil Virgen del Rocío. Sevilla. [2]Hospital de Cruces. Bilbao. [1]Endocrinología Pediátrica. [2]Unidad de Investigación. Sevilla.

Objetivo: Descripción clínica de un niño diagnosticado de hipotiroidismo congénito que, posteriormente, desarrolla un fenotipo característico de osteodistrofia hereditaria de Albright (OHA) con pseudohipoparatiroidismo (PHP), debidos a una mutación en el gen GNAS.

Introducción: La proteína G estimulante (Gs) es una de las proteínas que regula la actividad adenilatociclasa sensible a hormonas. Su subunidad alfa está codificada por el gen GNAS y las mutaciones inactivantes en heterocigosis en uno de sus 13 exones, ocasionan resistencia a las hormonas cuya acción está mediada por receptores acoplados a Gs.

Caso clínico: Recién nacido de sexo masculino remitido por hipotiroidismo congénito detectado en *screening* neonatal. En revisiones posteriores se comprueba el desarrollo de un fenotipo característico con rasgos faciales toscos, cuello corto, braquimetacarpianos, obesidad y acantosis pigmentaria. En analítica destaca hipocalcemia, hiperfosforemia y elevación de la PTH.

Ante la sospecha diagnóstica de PHP solicitamos estudio en el gen GNAS en leucocitos de sangre periférica, detectando en el sujeto y en su madre una mutación en heterocigosis del exón 6 del gen consistente en guanina por alanina, que condiciona un cambio de glicina por arginina en posición 144.

Comentarios: *1*. Las mutaciones en el gen GNAS pueden condicionar resistencia a la acción de hormonas con receptores acoplados a la proteína Gs, fundamentalmente de TSH, PTH, FSL y LH. *2*. Se recomienda la evaluación periódica de estos niños para descartar la asociación de otros déficit.

63
AUTOINMUNIDAD EN TIROIDITIS INFANTIL: ESTUDIO FAMILIAR

R. Lamarca Gay, J. de las Heras Montero, A. Vela Desojo, A. Aguayo Calcena, I. Rica Etxebarría y P. Martul Tobio

Hospital de Cruces. Unidad de Endocrinología Infantil. Baracaldo, Vizcaya.

Introducción: La tiroiditis de Hashimoto es una enfermedad autoinmune frecuente en la infancia. Existe una clara asociación familiar considerando que hasta el 50% de los familiares de primer grado presentan anticuerpos antiperoxidasa (Ac antiTPO). Igualmente está documentada una mayor incidencia en familiares de otra patología autoinmune como Diabetes Mellitus (DM).

Objetivos: Estudiar la prevalencia de autoinmunidad frente a DM tipo 1a y enfermedad celiaca (EC) en niños con tiroiditis. Se excluyen los pacientes con otras enfermedades autoinmunes diagnosticadas previamente a la tiroiditis y los pacientes con síndrome de Down.

Estudiar la prevalencia de autoinmunidad frente a tiroiditis, DM y EC en familiares de primer grado (madre y hermanos). Buscar parámetros clínicos o analíticos predictivos que orienten sobre la presencia de estudio familiar positivo.

Material y métodos: Niños controlados actualmente en las consultas de Endocrinología Infantil diagnosticados de tiroiditis sin presencia de otras enfermedades autoinmunes ni síndrome de Down y sus familiares de primer grado.

Determinación de anticuerpos de DM (anti-IAA, anti-IA2, anti-GAD) y de EC (anti-transglutaminasa), Ac antiTPO y valoración de función tiroidea.

Resultados: Se estudian 16 niños diagnosticados de tiroiditis a una edad media de 10,37 años, siendo más frecuente el sexo femenino (15 niñas y 1 niño). Al diagnóstico presentaron unos niveles de anticuerpos anti-TPO con una media de 1.024,4 U.I. (rango: 188-3.905, mediana: 857), TSH media de 208,06 µg/ml (rango: 2-1325) y T4L media de 0,94 ng/dl (rango: 0-1,4). Presentaban hipotiroidismo clínico 9 niños (56,3%), hipotiroidismo subclínico 4 (25%) y eutiroidismo 3 (18,8%).

El resultado de anticuerpos de EC fue negativo en el 100% de los casos estudiados y tan sólo una paciente presentó anticuerpo anti-GAD débilmente positivo, pendiente de reevaluación, siendo todos los resultados de Ac anti-IAA y anti-IA2 negativos.

Se realizó estudio a 13 madres (6 presentaron Ac anti-TPO positivos, 43,8%) y a 10 hermanos (5 con Ac anti-TPO positivos, 50%). El 66,6% de los niños presentó algún pariente con tiroiditis, presentando en 2 casos más de un familiar afectado. La

función tiroidea fue normal en todos ellos. El 100% de los Ac de EC y DM en familiares fue negativo.
No se encontró relación entre la positividad del estudio familiar y la edad, valor de Ac anti-TPO, TSH, T4L ni función tiroidea en los pacientes al diagnóstico. Tampoco se encontraron diferencias significativas entre los casos de más de un familiar afectado.
Conclusiones: La prevalencia de Ac de DM y EC en niños diagnosticados de tiroiditis sin otras enfermedades autoinmunes es baja en nuestro estudio.
Existe una alta prevalencia de Ac antiTPO positivos en familiares de primer grado, sin encontrar relación con ningún parámetro estudiado por lo que nos parece conveniente la realización de Ac antiTPO a todos los familiares de primer grado.
No hay ningún caso familiar de autoinmunidad de enfermedad celiaca y diabetes mellitus por lo que no consideramos que esté indicado su estudio.
A pesar de lo documentado en la literatura, no encontramos autoinmunidad frente a diabetes mellitus y enfermedad celiaca, por lo que planteamos la hipótesis de que nuestra población puede presentar diferente HLA que aquellos pacientes que asocian tiroiditis con enfermedad celiaca o diabetes mellitus.

64
HIPOTIROIDISMO AUTOINMUNE GRAVE EN NIÑO DE OCHO AÑOS

M. Biosca Palies, R. Garcia, Z. Pinillos, S. Meavilla, G. Bueno y J.M. Garagorri

Hospital Universitario. Pediatria. Zaragoza.

Introducción: La prevalencia del hipotiroidismo primario en la infancia y adolescencia va en aumento, entre 1,13:1.000 en menores de 18 años y 1,35:1.000 en menores de 22 años, siendo el 66% de los casos de causa autoinmune.
Caso clínico: Paciente de 8 años de edad con cuadro clínico de astenia, somnolencia y bradipsiquia e intolerancia al frío de un año de evolución, con ganancia ponderal importante (aumento de 13 kg en año y medio) y velocidad de crecimiento de 2,6 cm/año. Doce horas antes de acudir a urgencias presentó una crisis de ahogo de 10 min de duración que fue tratada con corticoide vía intramuscular. No refiere ingesta de alimentos ni medicaciones con efectos bociógenos.
Antecedentes familiares: primer hijo de padres jóvenes, consanguíneos de primer grado. Madre: asma bronquial. Padre: estrabismo. Abuela paterna: diabetes tipo 2. Tía materna en tratamiento por patología tiroidea.
Antecedentes personales: Sepsis neonatal. Cribaje neonatal de TSH 1,838 µg/ml (punto de corte de 10 µg/ml). Molluscum contagioso a los 6 años.
Exploración física: Peso 32,7 kg (P90-97), Talla 122 cm (P25), IMC 21,9 kg/m^2 (> P97), TA 97/70; FC 88x' Consciente y orientado. Distribución grasa de predominio troncular. Facies mixedematosa. Bocio visible a la extensión y palpable 1,5 x 1,5 cm (grado 1b). No nódulos. Auscultación C/P: normal. Abdomen globuloso. Edemas generalizados sin fóvea. Resto sin interés.
Pruebas complementarias: Hemograma y bioquímica normales. Perfil lipídico: colesterol total: 349 mg/dl (110-200), colesterol LDL: 261 mg/dl (60-155). Hormonas tiroideas: TSH 1419 µU/ml (0,34-5,6), T4 libre 0,18 ng/dl (0,58-1,64)
Ecografia tiroidea: aumento de tamaño: lóbulo derecho 37 x 13 x 14 mm (6,7ml), lóbulo izquierdo 38 x 23 x 15 mm (13ml) con alteración estructural global y déficit significativo de su refringencia.
Gammagrafía tiroidea: bocio con distribución homogénea del trazado.
Autoanticuerpos tiroideos: AMA 844.69 UI/ml. (0-28), ATTG 175.92 UI/ml (0-70)
Estudio HLA: HLA A1, B35, BW6, DR4, DR53, DQ8 (3)
Edad ósea de 5-6 años (Atlas Greulich y Pyle). Audiometría: normal. Ecocardiograma y EEG normales.
Evolución y tratamiento: Se inicia tratamiento con L-tiroxina 75 µg/día vía oral. A los 10 días la T_4L se normaliza y a los 40 días la TSH está dentro de límites adecuados. A los 4 meses desde el inicio del tratamiento esta asintomático, Peso 26,4 kg (P50), Talla 124,3 (P25), IMC 17 kg/m^2 y se ha producido un crecimiento recuperado de aproximadamente 9'2 cm/año.
Conclusiones: Nuestro paciente presenta un hipotiroidismo primario adquirido de etiología autoinmune (Tiroiditis de Hashimoto). Llama la atención su instauración brusca y grave.

65
LA PRESENCIA DE ANTICUERPOS ANTITIROIDEOS COMO PREDICTOR DEL DESARROLLO DE HIPOTIROIDISMO EN PACIENTES CON DIABETES MELLITUS TIPO 1

G. Carreras Gonzalez, I. Capel, J. Torrubiano, A. de Leiva y A. Pérez

Hospital Santa Creu i Pau. Barcelona. Pediatría y Endocrinología. Barcelona.

Introducción: La prevalencia de enfermedad autoinmune tiroidea (EAT) en los pacientes con diabetes mellitus tipo 1 (DM1) está aumentada hasta 4 veces respecto a la población general. Aunque cada vez hay más consenso sobre la necesidad del despitaje sistemático de la EAT en la población con DM1, no está establecido cómo ni cuándo realizar este despitaje.
Objectivos: Establecer la prevalencia de la positividad de los anticuerpos antimicrosomales al debut de la diabetes tipo 1, y su capacidad predictiva para el desarrollo futuro de EAT.
Material y métodos: Se incluyen los pacientes con debut de la diabetes tipo 1 entre setiembre 1987 y enero 1994 en el Servicio de Endocrinología. Se excluyen los pacientes con diagnóstico previo de enfermedad tiroidea, y los pacientes a los que no se efectuó la determinación de anticuerpos antimicrosomales al debut. La población estudiada (n = 176; 65% hombres) tenía una edad media al debut de 24,43 ± 9,38 años (rango 7-65 años), y el seguimiento medio al momento del estudio era de 9,6 ± 4,3 años.
Resultados: De los 176 pacientes, 25 (14,2%) presentaban anticuerpos antimicrosomales + al diagnóstico. Durante el seguimiento, 18 pacientes han desarrollado hipotiroidismo, de media 8,1 ± 4,2 años después del debut de la diabetes. De estos 18, 17 tenían anticuerpos antimicrosomales + desde el debut de la diabetes, y el único que tenía anticuerpos antimicrosomales (-) al diagnóstico, tenia una edad al debut de 14 años, y se positivizó más tarde, desarrollando el hipotiroidismo 15

años después del debut. Un solo paciente, también con anticuerpos antimicrosomales + al debut, desarrolló enfermedad de Graves, después de 7 años de evolución de la DM1. 7 pacientes con anticuerpos antimicrosomales + al diagnóstico no han desarrollado disfunción tiroidea después de un seguimiento medio de 8,0 ± 5,0 años. Por tanto, los anticuerpos antimicrosomales + al debut de la diabetes predicen el desarrollo de disfunción tiroidea con una sensibilidad del 94% y una especificidad del 72%. Los pacientes que desarrollan disfunción tiroidea debutan la diabetes más tarde (28,7 ± 12 vs 23,9 ± 8,9 años; $p < 0,05$) y son mayoritariamente mujeres (11/62 mujeres vs 8/114 hombres; $p < 0,05$). Finalmente, los pacientes con anticuerpos antimicrosomales + que se mantienen sin disfunción tiroidea han debutado más jóvenes respecto a los que sí la desarrollan (20,1 ± 6,2 vs 29,5 ± 11,8 años; $p < 0,05$).

Conclusiones: Se confirma la elevada prevalencia de la EAT en la población con DM1. Dada la alta sensibilidad de la autoinmunidad tiroidea en el momento del debut para predecir la disfunción tiroidea, parece una estrategia razonable la determinación de anticuerpos antimicrosomales al menos al debut de la DM1, y el seguimiento posterior de la función tiroidea en los que son positivos. Queda por establecer si deben hacerse determinaciones secuenciales de anticuerpos antimicrosomales después del debut, especialmente en la población más joven.

66
SÍNDROME DE RESISTENCIA A HORMONAS TIROIDEAS

A. Escribano Muñoz, A. Gutiérrez Macías y J.M. Martos Tello
Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca. Pediatría. Unidad de Endocrinología Infantil. Murcia.

Introducción: El Síndrome de Resistencia a Hormonas Tiroideas fue descrito por vez primera por Refetoff en 1967 y aparece como resultado de mutaciones en el receptor nuclear de T3. La incidencia es poco conocida, frecuentemente se trata de casos familiares (esporádicos 15%).

El espectro clínico es muy variado según la localización y el grado de afectación de los tejidos implicados, existiendo casos de Resistencia Generalizada o Resistencia Hipofisaria.

El diagnóstico diferencial incluye entidades como el adenoma secretor de TSH, la Enfermedad de Graves o trastornos de las proteínas transportadoras.

El tratamiento está indicado sólo en casos concretos: en hipotiroidismo T4L, β-bloqueantes si síntomas adrenérgicos, TRIAC en resistencia selectiva hipofisaria.

Caso clínico: Niña de 6 años de edad remitida de Consulta de Preanestesia (previo adenoidectomía) por detectar hormonas tiroideas alteradas. La madre había sido diagnosticada previamente en otro hospital de Resistencia a Hormonas Tiroideas con estudio genético positivo. Nosotros estudiamos a los cinco niños, presentamos hallazgos analíticos y ecográficos, estudio genético, evolución y tratamiento desde el diagnóstico.

Discusión: El síndrome de Resistencia a Hormonas Tiroideas es una entidad infrecuente que en muchas ocasiones se diagnostica erróneamente, retrasándose el tratamiento y la identificación de casos familiares. Es muy importante pensar en ella ante el hallazgo de cifras elevadas de T4-T4L-T3 con niveles de hormona tireotropa no suprimidos o elevados. El test de estímulo con TRH y las pruebas de imagen nos ayudarán a descartar patología tumoral; los anticuerpos de la enfermedad de Graves y los niveles de proteínas transportadoras también nos orientarán en el diagnóstico.

Si se trata con tiroxina, pueden precisar dosis altas y monitorización de efectos secundarios. El Triiodotiroacético (TRIAC) tiene una afinidad 2,7 veces mayor por el receptor β1 que la T3.

67
HIPERTIROIDISMO, CASUÍSTICA EN NUESTRO MEDIO

M.J. González García, F.J. Arroyo Díez, M. Herranz Llorente, A. Rodriguez González y P. Barros García
Hospital San Pedro de Alcántara. Pediatría. Cáceres.

Introducción: La Enfermedad de Graves (EG) es la causa más frecuente de hipertiroidismo en la infancia (90-95%) y representa el 10-15% de todas las afecciones tiroideas; su incidencia aumenta con la edad, con un pico a los 11-15 años, siendo más frecuente en la mujer, con un ratio de 3,5-6,1 respecto al varón, excepto en menores de 4 años, en los que no existen diferencias en cuanto al sexo. La EG tiene una base autoinmune, además de existir una predisposición genética.

Presentamos 5 casos de hipertiroidismo, todos ellos en niñas, con una edad comprendida entre $4^{3/12}$ y $14^{2/12}$ años (media 9 años). La clínica fue de pérdida o estancamiento ponderal, bocio e hiperactividad, salvo una de las pacientes, que estaba asintomática y fue remitida a la consulta por el reciente diagnóstico de su hermana gemela, y ha sido la única paciente en conseguir la remisión de la enfermedad. Ecografías y/o Gammagrafía compatible con hipertiroidismo en todas las pacientes. El tratamiento utilizado fueron los antitiroideos y tiroxina, excepto el caso 5 que no precisó este último.

1. Niña de $9^{8/12}$ años remitida por su médico por pérdida de peso e hiperactividad; en la analítica presenta TSH suprimida, ↑ T3 y Ac anti-TPO, anti-Tg y TRAb positivos. Ecografía compatible con hipertiroidismo. Se inicia tratamiento con metimazol con buena respuesta, asociándose levotiroxina 4 meses más tarde. Actualmente, tras 2 años de tratamiento persisten los TRAb positivos y se mantiene el tratamiento con ambos fármacos.

2. Niña de $4^{3/12}$ años con curva ponderal plana en los últimos meses, aumento en número de deposiciones y síndrome de guardería. AF: bisabuela materna bocio. Analítica compatible con hipertiroidismo, iniciándose tratamiento con metimazol y levotiroxina asociada 1.5 años después. Tiempo de evolución 7.66 años, persisten los AC anti-TPO y TRAb.

3. Mujer de $13^{5/12}$ años, bocio grado 1b y ligera protusión ocular. TSH suprimida, ↑ T3 y T4, Ac anti-TPO, anti-Tg y TRAb positivos. Ecografía compatible con tiroiditis autoinmune. Tratamiento: metimazol, propanolol durante el primer mes de tratamiento, y se asocia tiroxina a los 3 meses del diagnóstico. Persisten anticuerpos positivos, función tiroidea estable, tras 1.25 años de evolución.

4. Mujer de $13^{9/12}$ años, pérdida de peso y bocio. GMG: hipercaptación sin nódulos. Tratamiento con carbimazol que se suspende tras 1.33 años de tratamiento, reiniciándose 2 años después; levotiroxina desde los 9 meses del diagnóstico. Tiem-

po de evolución, 5 años manteniendo tratamiento con ambos fármacos.

5. Mujer de $14^{2/12}$ asintomática, remitida por sus antecedentes familiares, hermana gemela diagnosticada de EG (caso 4). Analítica compatible con hipertiroidismo se inicia tratamiento con carbimazol que se suspende a los 2.58 años; actualmente continúa en remisión.

Comentarios: Los síntomas más frecuentes en la edad pediátrica son el bocio, taquicardia, nerviosismo, pérdida de peso y exoftalmos.

El diagnóstico nos va a venir dado por la clínica, velocidad de crecimiento y edad ósea aceleradas, ↑ T4 y T3 con TSH suprimida, detección de anticuerpos frente al receptor de TSH y ecografía tiroidea compatible.

El tratamiento de elección son los fármacos antitiroideos asociando o no L-tiroxina, aunque la tiroidectomía y ablación con radioyodo, son de uso cada vez más extendido y los resultados a largo plazo son favorables.

68
NÓDULOS TIROIDEOS AUTÓNOMOS EN LA INFANCIA: DESCRIPCIÓN DE DOS PACIENTES

C. González Niño, D. Yeste, M. Gussinyer y A. Carrascosa

Hospital Materno-Infantil Vall d Hebron. Endocrinología Pediátrica. Barcelona.

Introducción: Los nódulos tiroideos autónomos tienen la capacidad de producir hormonas tiroideas con independencia del control de la TSH y están determinados por mutaciones activadoras de los genes que codifican la subunidad α de la proteína G o el receptor de la TSH. En general, se trata de adenomas benignos, únicos. Predominan en el sexo femenino. El 20% son tóxicos y producen clínica de hipertiroidismo.

Paciente 1: Mujer de 17 años remitida para estudio de tumoración nodular de 1.5 cm en istmo tiroideo de consistencia dura, no dolorosa a la palpación y no adherida a planos profundos. Función tiroidea: T_4 libre: 1.16 ng/dl; T_3 libre: 0.98 ng/ml; TSH: 0,89 mUI/ml; anticuerpos antitiroideos y anti-TSI negativos. Test TRF: pico máximo de TSH: 9,1 mUI/ml. Ecografía tiroidea: lóbulo derecho con imagen quística de 1.3 x 1.2 cm de bordes bien definidos, anecoica; istmo con pequeña tumoración quística ecogénica. Gammagrafía tiroidea (Tc^{99}): nódulo hipercaptante en polo inferior de lóbulo derecho, actividad reducida en resto del tiroides. PAAF: negativo para células malignas, nódulo hiperplásico. Ha seguido control médico durante 3 años manteniendo normofunción tiroidea.

Paciente 2: Niña de 9 años remitida para estudio de tumoración nodular de 3 cm. en región laterocervical izquierda de 1 mes de evolución; dura, no dolorosa a la palpación, moviliza con la deglución, no adherida a planos profundos. Examen físico: discreto exoftalmos, sin datos clínicos de hiperfunción tiroidea; nódulo tiroideo de 2 x 3 cm. en lóbulo izquierdo. Estudios complementarios: T_4 libre: 1,71 ng/dl; T_3 libre: 7,11 pg/ml; TSH: 0,088 mUI/L; anticuerpos antitiroideos negativos y anti-TSI 12,99% (positivo > 15%). Test TRF: plano. Ecografía tiroidea: lóbulo izquierdo con nódulo de 3 x 2,3 cm. de bordes bien definidos, isoecogénico. Gammagrafía tiroidea (Tc^{99}): imagen captante nodular en lóbulo izquierdo, con ausencia de captación del resto de la glándula. Se inicia tratamiento con metamizol (0,75 mg/kg/día) con normalización progresiva de la función tiroidea. Previo a la cirugía se asocia tratamiento con L-tiroxina. Se practica hemitiroidectomía izquierda que muestra adenoma de 2,5 cm. delimitado por pseudocápsula. Mantiene normofunción tiroidea hasta la actualidad.

Comentarios: Los nódulos tiroideos autónomos constituyen una patología excepcional en la edad pediátrica. El tratamiento consiste en la exéresis del nódulo tóxico con tiroidectomía parcial, previa frenación de la función tiroidea con antitiroideos, ya que la evolución hacia el hipertiroidismo es más rápida que en el adulto. En el caso de los nódulos no tóxicos o parcialmente inhibidores puede optarse por la observación y seguimiento clínico, aunque se recomienda la cirugía de ser multifocal.

69
TIROIDECTOMIA PROFILÁCTICA EN NIÑOS CON MEN 2A

A.L. Gómez Gila[1], N. Diaz Torrado[1], C.J. del Valle Núñez[1], C. García Vallés[2] y R. Cabello Laureano[2]

Hospital Infantil Virgen del Rocío. [1]Unidad de Endocrinología Pediátrica. [2]Servicio Cirugía Pediátrica. Sevilla.

Introducción: El MEN 2A es un síndrome caracterizado por carcinoma medular tiroideo (100%), feocromocitoma (50%) y adenomas paratiroideos hiperfuncionantes (20%), producido por mutaciones en el protooncogén RET, que se heredan con un patrón autosómico dominante. El análisis de este gen permite identificar portadores con una alta sensibilidad y especificidad.

El carcinoma medular tiroideo es de aparición muy precoz, por lo que se recomienda la realización de una tiroidectomía profiláctica en aquellos niños que presenten mutaciones.

Objetivo: Revisar los resultados de la tiroidectomía en niños los niños portadores de mutación en RET de nuestro centro.

Resultados:

Caso	Edad cirugía	Mutación	AP	Inmunohistoquímica
MJMT	8,5 años	C634Y	Carcinoma in situ	Positiva para calcitonina en células tumorales
MVR	4,5 años	C634Y	Normal	Hiperplasia difusa células C
DLG	6,3 años	C634Y	Hiperplasia difusa	Hiperplasia difusa células C
ASP	5,4 años	C634Y	Hiperplasia difusa	Hiperplasia difusa células C
MCM pos	5,6 años	C634Y	Carcinoma bifocal con cápsula íntegra	Positiva para calcitonina en células tumorales y en grupos de células parafoliculares próximas al tumor

Ningún niño ha presentado complicaciones postoperatorias y la evolución posterior a la tiroidectomía ha sido favorable con niveles normales de tirocalcitonina, antígeno carcinoembrionario, calcio y fósforo.

Comentarios: La tiroidectomía profiláctica en la mutación C634Y (riesgo moderado) debe recomendarse antes de los 5 años.

Dicha técnica realizada por un equipo quirúrgico experto presenta buenos resultados con pocas complicaciones postoperatorias.
La respuesta de los familiares ha sido positiva en todos los casos, tras explicar la importancia de la cirugía profiláctica.

70
CARCINOMA PAPILAR DE TIROIDES METASTÁSICO: UTILIDAD DEL ÁCIDO RETINOICO

E. Cidoncha Escobar, A. Peñalba Citores, A. Rodriguez Sanchez, M.D. Rodriguez Arnao, R. Ruiz Cano y A. Bittini Copano
Hospital General Universitario Gregorio Marañon. Hospital Universitario Albacete. Endocrinología Pediatrica. Unidad de Metabolismo. Madrid.

Introducción: El carcinoma de tiroides es una neoplasia rara en la edad infantil, representando del 1,5 al 2% de todas las neoplasias malignas. El manejo inicial del carcinoma diferenciado de tiroides, debe incluir la tiroidectomía total, tratamiento ablativo del lecho tiroideo con yodo 131(I-131) y terapia supresora de tirotropina (TSH) con levotiroxina (LT4). La valoración de persistencia o recurrencia de enfermedad ser realiza periódicamente con la determinación de tiroglobulina, anticuerpos antitiroglobulina y rastreo con yodo 131. El carcinoma papilar no controlado metastatiza a linfáticos y pulmón. Las metástasis captantes de I-131 son sensibles a las dosis ablativas de este compuesto. Estudios recientes han mostrado que el ácido retinoico actuando sobre las vías metabólicas implicadas en la captación de yodo, puede inducir en un 20-50% la rediferenciación de las células tiroideas. El tratamiento es generalmente bien tolerado y los efectos secundarios mas frecuentes son sequedad de mucosas e hipertrigliceridemia.
Caso clínico: Niño de 9 años de edad que consulta por una masa cervical izquierda de 6 meses de evolución, tos y alteraciones de la voz sin otra sintomatología asociada.
Exploración física inicial: Peso 34,6 kg, Talla 138,5 cm. Buen estado general. Prepuberal. Destaca tumoración cervical izquierda fusiforme de 4-5 cm dolorosa a la palpación en lóbulo tiroideo izquierdo. Adenopatías supraclavicular izquierda y laterocervicales rodaderas.
La analítica básica así como la función tiroidea fue normal.
Tras realización de ecografía y ganmagrafía tiroidea se confirma nódulo no captante tiroideo y se realizó cirugía con diagnóstico en biopsia intraoperatoria de carcinoma papilar de tiroides. El informe anatomopatológico confirma neoplasia epitelial infiltrante con patrón papilar complejo con extensión a tejido extratiroideo por lo que se realizó tiroidectomía total y vaciamiento linfático.
En el primer rastreo corporal con I-131 (6 mCi) se objetivan metástasis pulmonares por lo que recibe dosis ablativa con radioyodo (100 mCi), que se repite cada 6 meses por persistencia de captación en los rastreos. Tras la quinta dosis de radioyodo, no se aprecia captación en los nódulos pulmonares a pesar de la persistencia de tiroglobulina > 1000 ng/ml (N < de 5 ng/ml) e imágenes de múltiples nódulos pulmonares en TAC. Para inducir la rediferenciación tumoral se adiministra tratamiento con ácido retinoico a dosis de 1 mg/kg/día durante 3 meses, sin efectos secundarios excepto sequedad mucosa labial. Con este tratamiento consigue captación en el rastreo con I-131 y se administra nueva dosis terapéutica.

Conclusiones: *1.* El manejo inicial de carcinoma papilar de tiroides incluye el abordaje quirúrgico (tiroidectomía total), terapia ablativa con I 131 y tratamiento hormonal con LT4 supresor de TSH. *2.* En los casos de carcinoma papilar de tiroides metastático sin captación del isótopo se plantean diferentes opciones entre las que se encuentra el tratamiento con ácido retinoico. *3.* En nuestro caso el tratamiento indujo una rediferenciación tumoral, que está permitiendo continuar el tratamiento con yodo a dosis ablativas.

71
CONVULSIÓN ATÍPICA SIN RESPUESTA AL TRATAMIENTO COMO ÚNICA MANIFESTACIÓN CLÍNICA DEL DÉFICIT DE GLUTAMATO DESHIDROGENASA

A. Vela Desojo, A. Aguayo Cardenas, I. Rica Etxebarría, P. Martul Tobío y M.J. Martinez González
Hospital de Cruces. Pediatría. Bizkaia.

Introducción: En un niño mayor la hipoglucemia se manifiesta clínicamente por síntomas derivados tanto de la falta de energía como por aumento de las hormonas contrainsulares. Sin embargo en un lactante la sintomatología es difícil de apreciar. Las convulsiones en muchas ocasiones son el único síntoma, de ahí la importancia de la monitorización de la glucemia en los casos de convulsiones sin etiquetar.
Caso clínico: Niña remitida a los 23 meses desde las consultas de Neuropediatría por hipoglucemia asintomática (27 mg/dl) en el control de niveles de valproato.
Antecedentes personales: Embarazo controlado, en tratamiento con Depakine y Luminal. Parto mediante cesárea por falta de progresión de parto. PN: 2.200 gr. Ingresado en la unidad neonatal por depresión respiratoria. Desde los tres meses episodios convulsivos inicialmente etiquetados de espasmo del sollozo. En tratamiento con Valproato desde los 21 meses sin resultado por episodios convusivos (EEG, RNM, analítica normales).
Antecedentes familiares: Madre epiléptica en tratamiento con Depakine. Refiere hipoglucemia al nacimiento.
Exploración física: Peso: 10,95 kg (p10-p25); Talla: 80 cm (p3). Fenotipo normal. Normocoloración de piel y mucosas. Cuello normal. Auscultación cardiopulmonar y abdomen normales. Prepuberal.
Exploraciones complementarias: En dos ocasiones con ayuno prolongado no presenta hipoglucemia. Continua en casa con crisis. Ingresa.
Glucemia: 40 mg/dl, Insulinemia: 11 µU/ml, Indice glucosa/Insulina: 3,6 Amonio: 160 mg/dl. Resto normal.
Evolución: Ante estos hallazgos se sospecha de un déficit de Glutamato-deshidrogenasa. Se inicia el tratamiento con Diazóxido (10 mg/kg/día) y vitamina B6 (300 mg/12 horas). Desde el primer momento del tratamiento con B6 deja de presentar convulsiones. No ha presentado en todo el año de tratamiento ningún episodio convulsivo y como único efecto secundario presenta rechazo parcial de la comida pero con una ganancia ponderal normal.
Dada la herencia autosómica dominante del déficit de Glutamato deshidrogenasa y los antecedentes convulsivos se realiza estudio a la madre presentando el mismo cuadro. Se suspende el tratamiento anticonvulsivante y se inicia el tratamiento con

vit B6 y Diazóxido con una respuesta espectacular: ausencia de convulsiones, actividad aumentada con una mejoría en la calidad de vida muy importante.

Comentarios: *1.* La hipoglucemia en lactantes es difícil de diagnosticar por una clínica más inespecífica, por lo que ante todo niño con convulsiones sin filiar hay que realizar glucemias inter-intracrisis. *2.* En el déficit de glutamato deshidrogenasa las hipoglucemias pueden ser esporádicas, mejora con la edad y la hiperamoniemia no afecta de forma importante al desarrollo intelectual. *3.* El tratamiento con diazóxido asociado o no a vit B6 es el tratamiento ideal en estos pacientes.

72

INTOLERANCIA A LA GLUCOSA EN PACIENTES PEDIÁTRICOS AFECTOS DE HEMOPATÍAS MALIGNAS SOMETIDOS A UN TRANSPLANTE DE MÉDULA ÓSEA Y CON SUPERVIVENCIA PROLONGADA

R. Tomasini, D. Yeste, T. Olivé[1], M. Albisu, M. Clemente, M. Gussinyer y A. Carrascosa

[1]Hospital Materno Infantil Vall d Hebrón. Servicio de Endocrinología Infantil. Servicio de Oncohematología Pediátrica. Barcelona.

Introducción: Los pacientes portadores de un transplante de médula ósea (TMO) en la infancia y con supervivencia prolongada presentan riesgo de tener insulinoresistencia, estados de intolerancia a la glucosa, diabetes tipo 2 y síndrome metabólico sin que su etiopatogenia esté suficientemente establecida.

Objetivos: Determinar la frecuencia de intolerancia a la glucosa en niños y adolescentes que recibieron un TMO.

Pacientes y métodos: Estudio prospectivo de 19 pacientes (10 varones) de edades comprendidas entre 10 y 27 años (19,9 ± 4.7) con un Z–score del IMC 0,96 ± 5,0 evaluados a los 8,4 ± 3,4 años de haber recibido un TMO alogénico. Pacientes: 9 tenían leucemia linfoblástica aguda, 10 leucemia mieloide aguda y uno linfoma linfoblástico Tipo B. Todos habían recibido quimioterapia de acondicionamiento con Ciclofosfamida y Etopósido e irradiación corporal total (14 Gy) previo al transplante. Se determinó la tensión arterial, el perímetro de la cintura y de la cadera; fracciones de los lípidos plasmáticos; parámetros inflamatorios y se les practicó un Test de Tolerancia Oral a la Glucosa (TTOG).

Resultados: La frecuencia de intolerancia a la glucosa en los pacientes sometidos a un TMO fue de 15,7% (3 pacientes).Los pacientes con intolerancia a la glucosa presentan valores mas elevados y estadísticamente significativos de insulina basal (26,7 ± 13,4 vs.10,9 ± 6,7; $p < 0,05$) y del índice HOMA (5,4 ± 3 vs. 2,2 ± 1,6; $p < 0,05$) respecto a los pacientes con TTOG normal; y valores más dismunidos y estadísticamente significativos del índice Quicki (0,49 ± 0,07 vs. 0,62 ± 0,08; $p < 0,05$). El valor del Z-score de IMC de las dos poblaciones analizadas no muestra diferencias estadísticamente significativas entre ellas y se sitúan en el rango de la normalidad (TMO con TTOG intolerante -0.03 ± 1,5; TMO con TTOG normal 1,1 ± 5,4). No se han observado diferencias estadísticamente significativas en las cifras de tensión arterial, índice cintura/cadera, perfil lipídico o parámetros inflamatorios entre los dos grupos.

Conclusiones: Un significativo porcentaje de adolescentes y adultos jóvenes supervivientes a largo plazo de un TMO presentan estados de intolerancia a la glucosa. En nuestros pacientes esta complicación tardía del TMO es independiente del grado de adiposidad. Es preciso el seguimiento longitudinal de estas poblaciones con objeto de determinar el riesgo de desarrollar diabetes tipo 2 y la presencia de otros factores de riesgo cardiovascular.

73

VALORES SÉRICOS DE LEPTINA Y SU RELACIÓN CON EL ÍNDICE DE MASA CORPORAL Y GLUCEMIA EN LA POBLACIÓN INFANTIL DE ALICANTE

L. Ruiz Pérez, M. Zapico, R. Alfayate, A. Zubiaur, J. Sanchez-Paya y J. Flores

Hospital General Universitario de Alicante. Endocrinología Infantil. Alicante.

Introducción: El incremento en la prevalencia de la obesidad infantil en el niño y adolescente está aumentando en las últimas décadas, con el evidente riesgo a desarrollar síndrome metabólico. Según diferentes autores, los niveles de leptina están elevados en la mayoría de los niños con obesidad, ya que la producción de leptina es proporcional a la masa de tejido adiposo.

Objetivo: Estudiar los niveles séricos de leptina en la población infantil (6-11 años) de la provincia de Alicante y relacionarlos con el índice de masa corporal (IMC) y la glucemia.

Material y métodos: Estudio observacional de tipo transversal, que incluye 314 niños (166 varones y 148 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, la talla, índice de masa corporal (IMC) y los niveles séricos de glucemia y leptina.

Resultados: Niveles séricos de glucemia y leptina, expresados como la media ± desviación típica (DE):

		N	Media ± DEN			N	Media ± DE
Glucemia (mg/dl)	Niños	166	81,96 ± 8,29	Leptina	Niños	166	8,66 ± 8,50 (mg/dl)
	Niñas	148	80,67 ± 7,83		Niñas	148	12,86 ± 9,17
	Total	314	81,32 ± 7,98		Total	314	10,76 ± 8,73.
p = 0,17				p = 0,00.			

Niveles séricos de glucemia y leptina, expresados como la media ± DE, según edad:

		N	Media ± DE			N	Media ± DE
Glucemia (mg/dl)	6 años	35	78,69 ± 8,80	Leptina (mg/dl)	6 años	35	7,33 ± 8,48
	7 años	57	79,32 ± 7,63		7 años	57	10,36 ± 8,54
	8 años	57	81,70 ± 8,87		8 años	57	10,48 ± 9,08
	9 años	61	82,21 ± 8,53		9 años	61	11,27 ± 9,11
	10 años	49	81,41 ± 7,18		10 años	49	11,71 ± 8,77
	11 años	55	83,80 ± 7,54		11 años	55	11,57 ± 9,37
p = 0,01				p = 0,07.			

La media de glucemia y leptina plasmáticas en la población infantil de Alicante es de 81,32 ±7,98 y 10,76 ± 8,73, respectivamente. Hemos observado diferencias estadísticamente significativas entre los valores medios séricos de leptina, según sexos ($p < 0,05$).

Existe una débil correlación estadísticamente significativa entre el valor de IMC y los valores de glucemia (coeficiente de correlación, $r = 0,115$), así como entre los valores de glucemia y leptina plasmáticas ($r = 0,118$). Así mismo, existe una correlación positiva, estadísticamente significativa, entre el valor de IMC y los valores de leptina plasmática ($r = 0,583$).

Conclusiones: En nuestra población estudiada, al igual que en otros estudios publicados, existe un dimorfismo sexual que se mantiene en todas las edades, presentando las niñas valores de leptina séricos más elevados que en los niños, para grados similares de IMC.

En la actualidad disponemos de pocos datos sobre valores de referencia de leptina sérica en la población infantil y de su posible utilidad como marcador del manejo terapéutico en niños obesos. Está descrito que la reducción de peso en estos niños se acompaña de una reducción paralela de los niveles plasmáticos de leptina.

Bibliografía:

1. Wiesner G, Vaz M, Coller G, et al. Leptin is released from the human brain: influence of adiposity and gender. J Clin Endocrinol Metab 1999;84:2270-2274.
2. Geldszus R, Mayr B, Horn R, Geisthovel F, Von zur Muhlen A, Brabant G. Serum leptin and weight reduction in obesity. Eur J Endocrinol 1996;135:659-662.

Agradecimientos: A los laboratorios Lilly por su colaboración en este estudio.

74
SÍNDROME DE AMILOIDOSIS POIQUILODÉRMICA-LIKE, RESISTENCIA A LA INSULINA Y ACANTOSIS NIGRICANS(?)

L.M. Prieto Tato, J. Sánchez, E. Álvarez, P. Unamuno y M. Berrocal

Hospital Universitario de Salamanca. Unidad de Endocrinología Infantil y Servicio de Dermatología. Salamanca.

Introducción: La amiloidosis cutánea (AC) es una enfermedad caracterizada por depósito de material basófilo (amiloide) en la dermis papilar. De significado diferente, hay formas primarias -macular, liquenoide, nodular y la rara variante poiquiloderma-like- en las que no existe afectación sistémica y deben distinguirse de las formas secundarias o concomitantes con enfermedades sistémicas o de carácter paraneoplásico. Se ha descrito AC en pacientes con mieloma múltiple y con neoplasias endocrinas múltiples (MEN). El diagnóstico diferencial en ocasiones resulta difícil.

Caso clínico: Niña remitida a los 9 años a la Unidad de Endocrinología Pediátrica por signos puberales adelantados (Tanner S2-P3-A2). Se constató una moderada obesidad (IMC > P97) de origen probablemente mixto y la existencia de zonas de acantosis nigricans que se relacionaron con una incipiente resistencia a la insulina (insulina basal 22 µIU/ml, G/I 3.2, HOMA 3.8). Resto de parámetros bioquímicos normales. Actividad gonadotropínica normal para Tanner 2. Evolución clínica y bioquímica satisfactoria con normas higiénico-dietéticas habituales. Más tarde la paciente fue evaluada por dermatólogos, que al haber diagnosticado antes AC al padre, una hermana mayor y otros familiares de la rama paterna no dudaron al sospechar que se trataba de un caso más en el seno de la familia. Describieron las lesiones cutáneas, extensas, como de aspecto reticulado en las que alternan eritema, telangiectasias y áreas hipopigmentadas con zonas de atrofia. En pliegues pigmentación de aspecto acantósico. Al microscopio se observa, previa tinción con hematoxilian-eosina de la pieza obtenida por curetaje del dorso de la mano, moderada acantosis e hiperosteoqueratosis; cuerpos apoptósicos intraepidérmicos y fenómenos de degeneración eosinófila a nivel de células basales. En dermis papilar ectasia y depósitos de material basófilo (amiloide) que resaltan con cristal violeta. Esta estructura es muy característica de la variante poiquilodérmica-like de AC primaria. Aún así se consideró prudente descartar una enfermedad sistémica y un hiperparatiroidismo. El nivel de PTH intacta (100 pg/ml), la isoenzima ósea de FA (85,22 U/L) y la deoxipiridinolina libre (15,6 nM/nM Cr) estaban por encima de rango, pero eran normales el crosslap de degradación (0,813 ng/ml), la calcitonina (1 pg/ml), calcemia (10,5 mg/dl), fosfato (4,6 mg/dl), índice Ca/Cr (0,14), calciuria (5 mg/kg/24 h), fosfaturia (12 mg/kg/24 horas), aclaramiento y RTP. Serie ósea sin alteraciones. Maduración ósea superior en un año a la edad cronológica. El resto de parámetros bioquímicos (perfiles hepático y lipídico, proteinograma, inmunoglobulinas, leptina, autoinmunidad, orina) eran normales. También fueron normales el estudio hormonal tiroideo, y las trofinas hipofisarias, en tanto que los esteroides gonadales tenían valores adecuados para la edad ósea y estadio puberal.

Discusión: El carácter primario del depósito de amiloide no parece ofrecer dudas al no existir una enfermedad de fondo. El diagnóstico -morfológico y, sobre todo, histológico- pasó desapercibido en la primera evaluación de la paciente cuando sólo llamó la atención una supuesta acantosis nigricans que junto a la obesidad y a la pequeña pero cierta resistencia a la insulina indujo a centrar la atención en esos aspectos endocrinológicos.

La forma de AC primaria que presenta la paciente se corresponde con el tipo sindrómico (PCAS) descrito por Ogino y Tanaka en 1972, que afecta a adultos relativamente jóvenes y origina extensas lesiones poiquilodérmicas con depósito de amiloide. Existe un tipo común que es muy diferente y se corresponde con el que describieron Moschionini y John en 1936 en adultos de más de cincuenta años que tenían lesiones poiquilodérmicas con depósito de amiloide más circunscritas y de aspecto más polimorfo.

La etiología es incierta y aunque se piensa que agentes externos como las dioxinas y la radiación solar pudieran dañar los queratinocitos, en este caso no se recogen circunstancias especiales. Se ha propuesto un patrón de herencia autosómica recesiva al que podría deberse la afectación de varios miembros de la familia.

Comentario final: Aunque esta forma de AC no implica al sistema endocrino, la dificultad para diferenciar otras formas en las que sí está implicado (MEN) y las circunstancias que se dieron en la paciente en los primeros instantes (obesidad, resistencia a la insulina, adelanto puberal) juntifican nuestro interés por el caso.

75
OBESIDAD INFANTIL A DEBATE. ¿DEBEMOS REVISAR LOS CRITERIOS DE NORMALIDAD?

I. Díez López y A. Rodríguez Estevez

Hospital de Txagorritxu. Servicio de Pediatría. Sección Endocrinología Infantil. Vitoria. Alava.

Introducción: La obesidad esta presentando un alarmante incremento en nuestra población infantil, consumiendo de forma progresiva un mayor número de recursos sanitarios; siendo necesario delimitar y clasificar de forma correcta a estos niños. El peso y el IMC son las herramientas mas utilizadas en Atención Primaria.

Objetivos: estudio descriptivo retrospectivo de los pacientes remitidos a una consulta hospitalaria de obesidad desde las consultas de Pediatría de Atención Primaria de nuestra Área de Salud (Álava), valorando los métodos de clasificación antropométrica.

Material y métodos: Pacientes valorados en Consulta de obesidad desde Junio 2002 a Mayo de 2005. Se estudiaron variables sexo, peso, talla, IMC y pliegues/perímetros en la primera consulta. Se expresaron estas variables como SDS

Uso de tablas de referencia Orbegozo 1986/2004. SPSS vs 11.0

Resultados: Se estudiaron 92 pacientes, 39% niños (36/92) y 61% niñas (56/92). Edad media de 10,22 años, peso medio de 53 kgrs, IMC medio de 25,41 kg/m2.

Se midieron perímetros y pliegues subcutaneos.

Existen diferencias significativas en la catalogación de sobrepeso según se utilice tablas clásicas (1985) o las nuevas tablas de referencia 2004, con una infraestimación (sí se usan las nuevas tablas) del 33% de los pacientes con sobrepeso (> 2 SDS) en el caso de los niños, o del 28% en el caso de las niñas. Significación estadística ($p < 0,05$). Esto se reduce en el caso de valorar IMC, siendo la infraestimación del 27% en niños y del 8% en niñas.

Para evitar una infraestimación, con pérdida de sensibilidad y valor predictivo positivo en el uso de las variables peso e IMC como definidoras de sobrepeso seria necesario un punto de corte por debajo de 0.65 SDS respecto al utilizado en la actualidad.

Conclusiones: El uso de nuevas tablas de referencia realizadas sobre una población con más peso llega a infraestimar el número de pacientes afectos. Recomendamos la determinación de IMC para minimizar este hecho.

Sería necesario abrir un debate ante a necesidad de establecer nuevos criterios diagnósticos de sobrepeso en la población actual infantil, así como reevaluar periódicamente las diferentes tablas de referencia utilizadas en cada región.

76
PROBLEMÁTICA RELACIONADA CON LA CATALOGACIÓN DE LA OBESIDAD INFANTO-JUVENIL

M.J. Martínez Sopena, M.P. Redondo del Río, D. Redondo Merinero, F. Conde Redondo, A. Arranz Alonso y M. Alonso Franch

Hospital Clínico Universitario de Valladolid. Pediatría. Endocrinología Pediátrica. Valladolid.

Introducción: La epidemia actual de obesidad en los países desarrollados ha obligado a diferenciar en la edad adulta a través del Indice de Masa Corporal (IMC), distintos tipos de sobrepeso (I y II) y obesidad (I, II, III mórbida, IV severa). No existe un consenso tan amplio para la catalogación de obesidad en la etapa pediátrica y adolescente: las variaciones del IMC obligan a agrupar los valores en un sistema de percentiles: por encima del P85 y el P95 para edad y sexo, colocaremos respectivamente sobrepeso y obesidad. Tales percentiles del IMC deberían correlacionarse con los respectivos P85 y P95 de la medida de los pliegues cutáneos (P.Tricipital en particular, relacionado con la masa grasa individual). Ambas metodologías de detección de obesidad (IMC, PT) son las utilizadas de forma común para detección y sentar prevalencia e incidencia de obesidad infanto-juvenil, dejando otros procederes (bioimpedancia, absorciometría, etc) para estudios especializados.

Material y métodos: Contrastamos los datos del IMC y PT en una muestra de 5.126 niños y niñas (0-18 años, 1999). Disponemos asimismo de los datos correspondientes de masa grasa obtenidos por bioimpedancia que utilizaremos como control, así como datos complementarios de una encuesta de actividad física, práctica deportiva, horas de TVE, antecedentes personales y familiares.

Resultados: La concordancia en la tabla de contingencia entre categorías de IMC y PT, establece que la relación resulta adecuada para los sujetos con IMC < P85 y PT < P95. En la categoría de sobrepeso por el IMC, un 86% de sujetos presentan concordancia entre IMC y PT. Existe un 14% de individuos con PT > al P95 (supuestos obesos) que no son considerados como tales por el IMC. Finalmente, la concordancia en la categoría de IMC > P95 es todavía menos efectiva puesto que el 45,4% no tienen un PT en P > 95. Tan sólo en un 54,6% de los casos coincide la valoración IMC > P95 y el PT > 95. No existe ninguna relación o distribución peculiar relacionada con el sexo y la edad y obtenemos la relación de los hallazgos de esta catalogación con la bioimpedancia y otros datos de la encuesta general.

Índice de masa corporal (IMC: P < 85; P 85-95, P > 95) frente a pliegue tricipital (PT:P < 95, P > 95)

	IMC < P 85	IMC P85-P95	IMC > P95
P T (Percentil < 95)	99,34%	86%	45,4%
P T (Percentil > 95)	0,65%	14%	54,6%

Comentarios: En los sujetos normales existe una buena correlación entre IMC y PT, que se altera notablemente en situaciones de sobrepeso y obesidad. Dejan de identificarse como obesos, sujetos que tienen sobrepeso según el IMC y por el contrario son considerados obesos por el IMC, individuos con PT < al P95. Por lo tanto, dependiendo de la metodología empleada podemos estar manejando cifras de prevalencia de obesidad que no son auténticas para la población general. Puede especularse como razones para estos hallazgos en el obeso: la dificultad metodológica para la medida del pliegue cutáneo así como inadecuada extrapolación de grasa periférica con grasa central y con patrón de distribución de la masa grasa en general. La utilización de la bioimpedancia como estudio básico en la obesidad infantil y juvenil es un probable objetivo a corto plazo en las consultas de endocrinología y en estudios poblacionales.

77
HÁBITOS ALIMENTARIOS Y AUTOPERCEPCIÓN DEL SOBREPESO/OBESIDAD EN UNA POBLACIÓN DE ESCOLARES DE LA ZONA DE SARRIÀ-SANT GERVASI DE BARCELONA

M. Peitx Triay, P. Albiol, R. Nogues y G. Cuatrecasas

Centro Médico Teknon. Barcelona. Endocrinología y Nutrición. Barcelona.

Objetivos: Evaluar la ingesta realizada en el desayuno/cena (comidas en casa) y la autopercepción del peso corporal, en un grupo de escolares que acudieron a nuestro centro para asistir a jornadas divulgativas sobre alimentación equilibrada (2004-2005).

Material y métodos: Se realiza un recordatorio alimentario de 24 h el día anterior a la charla (que no coincidiera con día festivo o jornada futbolística) a un total de n = 598 escolares, con edades comprendidas entre 12 y 17 años (edad media = 14,1 años, 67,3% niñas y 32,6% niños). Se registra asimismo peso y talla y se calcula su índice de masa corporal (p IMC). Todos pertenecen a escuelas privadas/concertadas del barrio de Sarriá-Sant Gervasi de Barcelona (7 centros).

Resultados: *1.* Hábitos alimentarios: el 71% realizan un desayuno insuficiente (28% sólo un lácteo, 24% sólo una pieza de fruta, 19% sólo líquidos), y un 10% desayunan bolleria. Del 19% que come un desayuno aceptable, un 9% presenta sobrepeso u obesidad, a diferencia de un 17% con sobrepeso u obesidad que corresponde al grupo que no desayuna correctamente ($p < 0,05$). Sólo en un 4% de los encuestados la cena consiste en un 1er plato, un 2º y un postre (el resto: 18% dulces, 16% embutido, 13% cena igual que desayuna, 11% fruta y/o láctico, 9% platos preparados o fritos, 7% bocadillo). En este grupo no existen diferencias en cuanto a prevalencia de obesidad en función de si la cena es correcta. *2.* Desviación entre autopercepción y antropometria real: la prevalencia de sobrepeso (p85) era del 12% y la de obesidad (p95) era del 7%, sin embargo existia una autopercepción de sobrepeso en un 17% de los niños y en ningún caso de obesidad. Existia una sobrevaloración del sobrepeso en 7% de los escolares, siendo niñas el 95% de los casos.

Conclusiones: Los niños que desayunan de manera insuficiente tienen una incidencia de sobrepeso y obesidad estadísticamente significativa comparada con los que desayunan aceptablemente. En familias de nivel socioeconómico medio-alto interesadas en el tema de la nutrición, el 81% de los escolares presenta hábitos incorrectos en el desayuno y el 96% en la cena, reproduciéndose los mismos datos que en poblaciones más amplias. La sobrevaloración de sobrepeso es más frecuente en chicas y el concepto de obesidad no es aceptado en estos pacientes.

78
HÁBITOS ALIMENTARIOS Y ACTIVIDAD FÍSICA EN NIÑOS OBESOS PREPUBERALES CONTROLADOS EN EL HOSPITAL DE SABADELL

V. Aldecoa Bilbao, R. Corripio, O. Carro, A. Caixàs, J. Vioque, R. Nosàs y J. Rivera

Hospital de Sabadell-Corporación Parc Taulí. Unidad Endocrinología Pediátrica. Unidad Diabetes Endocrinología y Nutrición. Servicio de Pediatría. Sabadell. Barcelona.

Introducción: La obesidad infantil presenta proporciones epidémicas en los países desarrollados. La evaluación de la ingesta, hábitos dietéticos y la actividad física contribuye a conocer la influencia de los factores ambientales en esta enfermedad.

Objetivo: Evaluar la dieta y la actividad física en una muestra de niños obesos prepuberales controlados en nuestro centro.

Pacientes y métodos: Realizamos encuesta dietética a las madres de 44 niños (23 niñas) obesos, prepuberales, de 6-10 años de edad visitados por primera vez en nuestra unidad en el año 2005, utilizando un cuestionario de frecuencia alimentaria validado y adaptado para la edad infantil, y otro sobre actividad física; comparando los resultados con las recomendaciones y objetivos nutricionales vigentes en España para niños de la misma edad.

Resultados: La edad media de los niños es de 8.1 años (DE ± 1,08) siendo el índice de masa corporal medio de 26,02 kg/m^2 (DE ± 2,47) (rango: 21,68-33,22). La ingesta energética media diaria es de 1912.6 Kilocalorías (DE ± 375,5); dos tercios de los niños consumiendo > 2.000 kcals/día. Las proporciones de ingesta energética procedentes de proteínas, hidratos de carbono y grasas es de 15,33%, 40,85% y 43,83% respectivamente (monoinsaturadas 22,8%, saturadas 11,2% y poliinsaturadas 6,7%). El 60% de los pacientes no alcanzan las recomendaciones de ingesta de fibra, más del 40% no alcanza los 60 mg/d de vitamina C, más del 70% no supera los 300 mcg/d de ácido fólico y más del 70% no llega a ingerir 800 mg de calcio al día. Respecto al consumo de alimentos, un 50% de los niños ingiere menos de 2 productos lácteos al día. Solo un 20% de los niños consumen 3 ó más frutas ó verduras al día, y ninguno alcanza el objetivo de 5 raciones al día. La mitad de los niños obesos consume 4 ó más dulces al día, 2 raciones de carne ó más y menos de media ración de pescado.

El tiempo medio empleado para comer es de 17,2 minutos (DE ±10,5); un 83% de niños refiere comer rápido y un 68% ve la televisión durante las comidas. Un 50% practica 2 o más horas de deporte extraescolar pero un 49% no camina más de 20 minutos al día. El consumo diario medio de televisión es de 2 horas (DE ± 1,1), viéndola un 25% de niños 3 ó 4 horas, y un 40% de niños juegan con videojuegos media hora diaria.

Comentarios: Un alto porcentaje de niños obesos tratados en nuestro servicio muestran: *a)* Un consumo elevado de calorías a expensas de una ingesta elevada de grasas e hidratos de carbono refinados que superan ampliamente los objetivos nutricionales actuales y un bajo consumo de vitaminas antioxidantes relacionado con el bajo consumo de frutas y verduras. *b)* Una baja actividad física asociada a un exceso de sedentarismo.

79
RELACIÓN ENTRE EL PESO AL NACIMIENTO Y EL PESO EN LA INFANCIA

E.M. Barrios González[1], M.E. Suárez[2] y M. Ruiz Pons[3]

[1]Centro de Salud de Playa San Juan. [2]Centro de Salud de Valle Guerra. Unidad de Nutrición Pediátrica del Hospital Ntra. Sra. de Candelaria. [1,2]Atención Primaria. Servicio de Pediatría del Hospital Ntra. Sra. de Candelaria. Guía de Isora. S/C de Tenerife.

Objetivo: Investigar la relación entre el peso al nacimiento y la obesidad infantil.

Metodo: Se recogieron datos procedentes de las historias clínicas de 117 pacientes de 9,6 años (rango 4,16-16), de dos

centros de salud. De ellos 40 pesaron < 2500 gr al nacer (I), 41 entre 2.500 y 4.000 gr (II) y 36 > de 4.000 gr (III).
Se calculó el índice de masa corporal (IMC) y sus percentiles en base a los datos somatométricos obtenidos en las revisiones de salud.
Resultados: El IMC del grupo I ha sido significativamente menor al de los grupos II y III a los 8 y 11 años:

8 años:
grupo I 15,52 ± 1,3 vs grupo II 19,69 ± 7,15; p = 0,012.
grupo I 15,52 ± 1,3 vs grupo III 21,7 ± 4,96; p = 0,000.
11 años:
grupo I 17,71 ± 2,42 vs grupo II 20,09 ± 2,3; p = 0,023.
grupo I 17,71 ± 2,42 vs grupo III 23,82 ± 6,9; p = 0,031.
Entre los grupos II y III no existen diferencias estadísticamente significativas.

Existe una correlación positiva, estadísticamente significativa, entre el peso al nacimiento y el IMC en edades posteriores, siendo esta correlación más alta a partir de los 11 años. (11 años: r = 0,525, p = 0,002; 12 años: r = 0,66, p = 0,014; 13 años: r = 0,62, p = 0,031; 14 años: r = 0,679, p = 0,011).
Al igual que en otros estudios, existe una alta correlación entre el IMC a partir de los 4 años y el IMC a los 11 años. (4 años: r = 0,898, p = 0,000; 5 años: r = 0,956, p = 0,000; 6 años r = 0,917, p = 0,000).
Si dividimos los niños del grupo I en dos subgrupos según alcanzaran o no el percentil 10 de IMC al año de vida y, posteriormente, comparamos sus IMC a los 6,8 y 11 años, no encontramos diferencias estadísticamente significativas entre los dos subgrupos.
Conclusiones: Los niños con menos de 2.500 gr al nacimiento, permanecen con IMC más bajos que el resto de niños de su edad, a lo largo de la infancia. Cuanto mayor es el peso al nacimiento, mayor es el IMC en edades posteriores.

80
IMPLICACIONES CLÍNICAS DE LOS DIFERENTES CRITERIOS UTILIZADOS PARA DEFINIR LA OBESIDAD EN LA EDAD PEDIÁTRICA

M. López Canapé, E. Lara, L. Golmayo, A. Carcavilla, M. Martín, R. Barrio y M. Alonso

Unidad de Endocrinología. Servicio de Pediatría. Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid. Pediatria. Madrid.

Introducción: En el adulto, los puntos de corte del índice de masa corporal (IMC) que definen sobrepeso y obesidad están universalmente aceptados. En la actualidad, se recomienda la utilización de los criterios de la International Obesity Task Force (IOTF) en la edad pediátrica.
Objetivo: Comparar las tablas españolas (Hernández y cols) de IMC con las tablas de Cole (IOTF) para la definición de obesidad en la edad pediátrica. Evaluar si el uso de criterios diferentes de obesidad conlleva variaciones en cuanto a la presencia de componentes de síndrome metabólico (SM) en nuestra serie pediátrica obesa.
Material y métodos: 431 niños (4 a 18 años) obesos con IMC > 2DE para Hernández se reclasificaron en sobrepeso u obesidad según los criterios de la IOTF. Para la evaluación del SM utilizamos los criterios de Cook (2003) modificados. Definimos insulino resistencia (IR) por HOMA > 2,5 y/o insulina basal > 15 mcU/ml o pico > 150 o > 75 a los 120´ de la SOG.
Resultados: El 78% de nuestra población obesa mantenía los criterios de obesidad, mientras que el 22% tenían sobrepeso según IOTF.

(%)	Obesidad (n=338)	Sobrepeso (n = 93)	p
Varones	53	46	ns
Prepuberales	53	27	0,000
TA>p95	23	21	ns
AGA (> 100 mg/dl) y/o ATG (> 140 mg/dl)	6,2	9,7	ns
Triglicéridos > 110 mg/dl	16	15	ns
HDL < 40 mg/dl	27	25	ns
IR	51	37	0.012

No se encontró diferencia estadísticamente significativa por sexo, pero sí por edad y estadio puberal (ver tabla). No hubo diferencias en la prevalencia de los componentes de SM.
Conclusiones: Las Tablas de Hernández *vs* IOTF sobreestiman la presencia de obesidad en la edad pediátrica. Sin embargo, no encontramos implicaciones clínicas sobre la presencia de SM, lo que subraya la importancia de los otros factores de riesgo en el desarrollo del SM.

81
PREVALENCIA DEL SÍNDROME METABÓLICO EN POBLACIÓN OBESA SEGÚN DISTINTAS DEFINICIONES

P. Prieto Matos, Navas, A. Carretero, C. Muñoz Lopez, C. Criado Muriel, J. Prieto Veiga.

Hospital Universitario de Salamanca. Unidad de Endocrinología Pediátrica. Salamanca.

Introducción: De forma paralela al incremento de la prevalencia de la obesidad ha surgido el concepto de Síndrome Metabólico (SM). Actualmente existen diferentes formas de definir este síndrome, las más destacables son la del Adult Treatment Panel of the National Cholesterol Education Program (ATP-III) y la de la Organización Mundial de la Salud (OMS), pero hay otras. Estas disparidades provocan que, en ocasiones el mismo paciente pueda ser incluido o excluido del diagnóstico de SM.
Objetivos: Analizar las diferencias que pueda haber en la prevalencia de SM en la población infantil obesa de acuerdo a las definiciones más conocidas (ATPIII y OMS), y cuales son los criterios más importantes de SM en la población infantil
Método: Se analizó una población obesa comprendida entre 7 y 15 años, sin patologías asociadas, que acuden por primera vez a la Unidad de Endocrinología Infantil del Hospital Universitario de Salamanca. En ellos se calcula la prevalencia de SM según distintas definiciones.
Resultados: Se estudiaron 30 pacientes, de los cuales el 40% son varones. La edad media de nuestra población fue de 11,48 años. La prevalencia de SM si seguimos los criterios expuestos por la OMS es de 30% y de acuerdo a los criterios de la ATPIII es de 16,67%, De los casos existentes según la ATPIII coinciden un 80% respecto a los de la OMS. Los criterios que más cumplieron nuestra población fueron resistencia a la insulina y

alteración en índice cintura cadera. Los criterios con menos prevalencia fueron la hipertensión y la microalbuminuria.
Conclusión: La prevalencia de SM es mayor con los criterios de la OMS. La resistencia a la insulina es el aspecto más importante del SM. Es necesario unificar criterios de diagnóstico pediátrico del SM para conseguir un óptimo manejo de este problema clínico en el niño.

82
INTOLERANCIA A LA GLUCOSA, DIABETES MELLITUS TIPO II (ITG), EN UNA POBLACIÓN DE ADOLESCENTES OBESOS

N. Cabrinety Perez, M.J. Pisonero, A. Armenteras, J. Ajram y J.M. Cuatrecasas

Hospital Universitario Sagrat Cor. Barcelona. Pediatria. Barcelona.

Introducción: n las ultimas décadas, la obesidad ha aumentado de forma alarmante, siendo el factor de riesgo más importante para el desarrollo de diabetes Mellitus tipo II. (DM2) estrechamente relacionada con la intolerancia a la glucosa (ITG)
Objetivos: Analizar la incidencia de DM2 e ITG en un grupo de adolescentes obesos, comparándolos con un grupo control de obesos normoglicemicos
Material y métodos: se estudiaron 230 adolescentes obesos (132 mujeres y 98 hombres), se comparo con un grupo de 72 adolescentes obesos presentaban normoglicemia (49 mujeres y 23 hombres) en edades comprendidas entre 10 y 16 años con una media de edad de 14,2 ± 1,8.
IMC > P97 (IMC ajustado a edad y sexo) con Z score de IMC 4,8 ± 1,2.
Se valoraron: antecedentes familiares, Glucosa basal considerándose alteraciones ≥ 110 mg/dl, insulina basal, la existencia de Acantosis Nigrigans, Test de Tolerancia oral de glucosa (TTOG) alterado si la GL 2h ≥ 140 mg/dl, la insulino resistencia e intolerancia a la glucosa se determino HOMA.
Se desestimo la obesidad secundaria.
Se realizo un análisis descriptivo de las variables a través del programa estadístico SPSS, estableciendo como significativo p < 0,05

Resultados	Controles = 72	DM2 = 12	ITG = 9	p
IMC Z score	2,7 ± 0,9	4,1 ± 1,2	3,8 ± 0,8	p < 0,05
Insulinemia basal (µUI/ml)	20,5 ± 12,2	23,6 ± 18,2	43,2 ± 47,5	p < 0,005
Insulinemia 2 h (µUI/ml)	89,3 ± 90,6	78,2 ± 70,2	287,8 ± 192	p < 0,005
HOMA	4,2 ± 2,9	10,9 ± 3,8	11,7 ± 10,9	p < 0,005

No hubo diferencias significativas en edad, sexo, ni estadio púberal, un 32% del total presentaban Acantosis Nigrigans.
Conclusiones: Un número significativo de adolescentes obesos presentan intolerancia a la glucosa.
En los que presentan mayores niveles de insulina y de al IMC, se observa una mayor ITG.
La obesidad es factor de riesgo para el desarrollo de la DM2.

83
RASGOS DEL SÍNDROME PLURIMETABÓLICO EN NIÑOS OBESOS PREPUBERALES CONTROLADOS EN EL HOSPITAL DE SABADELL

G. Viaplana Bartolí, R. Corripio, R. Nosàs, A. Caixàs*, V. Aldecoa, D. Bartoli y J. Rivera

Hospital de Sabadell. Corporación Parc Taulí. Unidad Endocrinología Pediátrica. Unidad Diabetes, Endocrinología y Nutrición. Servicio de Pediatría. Sabadell.

Introducción: La epidemia de obesidad infantil en los países desarrollados asocia un incremento en los trastornos de la tolerancia a la glucosa y dislipemia ya en fases precoces de la enfermedad. El objetivo del estudio es analizar por primera vez en nuestro medio los rasgos del síndrome plurimetabólico (adaptado de OMS 1999/ ATP III 2001/ IDF 2003) y las características clínicas de los niños obesos prepuberales controlados en nuestro centro.
Pacientes y métodos: Estudio transversal de niños obesos (IMC > p95 para edad y sexo) con estadio de Tanner I controlados en nuestro hospital durante el año 2005, excluyéndose aquellos con endocrinopatía asociada a obesidad o toma de medicación que afecte al peso. Se obtiene consentimiento informado, se realiza anamnesis, exploración física con evaluación antropométrica y de tensión arterial, analítica con perfil lipídico, test de tolerancia oral a la glucosa y cálculo de la resistencia a la insulina según el modelo homeostático (HOMA). Se considera obesidad central, hipertensión arterial (HTA) e hipertrigliceridemia las cifras superiores a 2 DS y HDL bajo las cifras menores a 2 DS de las de referencia según edad y sexo.
Resultados: Se han incluido 49 pacientes (21 varones), de 8 años de edad media (rango 6-10), IMC (kg/m^2) medio de 25,94 ± 2,88DS, (26 ± 3.3DS niñas y 25,85 ± 2,27DS niños). El 47,9% tienen familiares con diabetes tipo 2, el 27,1% obesidad materna, el 31,9% paterna y el 10,6% en ambos padres. Un 89,4% de los niños presentan obesidad central (85% niños y 92,6% niñas) y un 35,4% acantosis nigricans. El 34% presenta HTA sistólica (10 niñas y 6 niños) y el 8,5% diastólica (3 niñas y 1 niño). Tres pacientes presentan hipercolesterolemia, 4 colesterol-HDL bajo y 4 hipertrigliceridemia**.** Ningún paciente presenta diabetes, 2 son intolerantes y el resto tienen tolerancia normal a la glucosa. El 37% presentan resistencia a la insulina (HOMA > 2); ésta fue más frecuente en los niños con acantosis nigricans (47% versus 32,2%, p = 0,317) y en aquellos con antecedentes familiares de diabetes tipo 2 (57,1% versus 20,8%, p = 0.012).
Comentarios: *1)* Los rasgos más prevalentes en nuestra muestra han sido la obesidad central, la HTA y la resistencia a la insulina. Cinco pacientes cumplen al menos 3 criterios para el síndrome plurimetabólico. *2)* Los pacientes con antecedentes familiares de diabetes tipo 2 y con acantosis nigricans presentan más resistencia a la insulina. *3)* La obesidad parental es un antecedente común en un considerable porcentaje de niños. *4)* Estos son datos preliminares de un estudio que pretende valorar el impacto de la obesidad sobre los componentes del síndrome plurimetabólico**.**

84
OBESIDAD Y SÍNDROME METABÓLICO EN DIABETES MELLITUS TIPO 1 EN EDAD PEDIÁTRICA

L. Golmayo Gaztelu, E. Lara, M.López-Capapé, M. Martín, M.Alonso y B. Barrio

Hospital Ramón y Cajal. Pediatría. Madrid.

La insulino resistencia es un factor prevalente en la diabetes tipo 2 y en la obesidad. En la actualidad se discute su importancia en la diabetes tipo 1. Hay pocos estudios que relacionen la insulino resistencia y el sobrepeso en los pacientes con este tipo de diabetes.

Objetivo: *1*. Evaluar la presencia de obesidad y síndrome metabólico (SM) en pacientes con diabetes mellitus tipo 1. *2*. Analizar si hay relación entre la insulino resistencia y el grado de control glucémico. Pacientes y métodos: Se evalúan los datos de 71 pacientes cuyas características se exponen en la tabla 1. Se recogen datos de IMC, tensión arterial, dosis de insulina en u/kg/día y u/m^2sc, HbA1c media del año previo, Triglicéridos, LDLc, HDLc, GOT, GPT, GGT, ácido úrico y microalbuminuria. Se define SM según los criterios de Cook modificados (2003) para adolescentes. Consideramos presencia de SM si existen además de la diabetes, 2 de los 4 siguientes criterios: IMC > 2DE, HTA (> p90 para la Task Force), TG > 110 mg/dl o HDL < 40 mg/dl. Definimos obesidad con IMC > 2DE y sobrepeso IMC entre 1 y 2 DE (Hernandez y cols). Consideramos insulino resistencia (IR) si necesidades de insulina > 1u/kg/día en prepúberes y > 1,5 en púberes.

Edad media (años)	12,8 ± 3,3
Sexo % (varones /mujeres)	55/45
Prepúberes/púberes (%)	28/72
Duración media diabetes (años)	5,1 ± 0,9
IMC (DE)	0,5 ± 0,96
HbA1c media (%)	7 ± 1
Dosis de insulina (U/kg)	0,9 ± 0,2

Resultados: La prevalencia de obesidad es de 5,6% y de SM del 1,4%. La prevalencia de los FRCV se expone en la tabla 2.

IMC > 2DS	5,6%
HTA	7,4%
TG > 110 mg/dl	0%
HDL < 40 mg/dl	6%

El 15% de nuestros pacientes presentan otro factor de riesgo cardiovascular (FRCV) además de la diabetes, 50% en aquellos con antecedentes familiares de obesidad vs 10% en los que no tenían antecedentes (p < 0,059). En el grupo con sobrepeso u obesidad la HbA1c es de 7,3% vs 6,9% en el grupo normopeso (p < 0,05) y la dosis de insulina/m^2 sc es de 29,4 ± 8 vs 26,5 ± 8 (ns). La prevalencia de insulino resistencia es de 3,9% en púberes vs 0% en prepúberes. Todos los pacientes con IR son puberales y no tienen ningún FRCV. No encontramos diferencias significativas entre los pacientes insulino sensibles e IR ni en la edad ni en la media de HbA1c. No hubo diferencias significativas en los otros factores analizados.

Conclusiones: *1*.La prevalencia de obesidad y SM es inferior a la descrita en otras poblaciones pediátricas con DM tipo 1 e incluso en población general y ello a pesar de un buen control metabólico. *2*. Los antecedentes de obesidad familiar es un factor de riesgo de obesidad también en estos pacientes. *3*. La presencia de obesidad se asocia a peor control metabólico con mayores necesidades de insulina.

85
RESISTENCIA A LA INSULINA Y ESTRÉS OXIDATIVO EN EL NASH PEDIÁTRICO

J.M. Fernández García, A. Goicoechea Vera, E. Ocete Hita, F. Garcia Iglesias M. Garófano, C. Pérez Ballesteros, J. Salmerón y A. Ruiz-Extremera

Hospital Clínico Universitario San Cecilio. Granada. Endocrinología, Intensivos y Radiología Pediátrica. Granada.

Justificación: La proporción de niños y adolescentes obesos se está incrementando en nuestro medio de forma preocupante. La enfermedad del hígado graso no alcohólico es un problema clínico emergente entre la población obesa. Esta entidad puede ocasionar esteatohepatitis e incluso cirrosis en la edad infantil.

Objetivo: Conocer la prevalencia y de esteatosis y aumento de ALT en la población obesa infantil de nuestron medio, así como los factores implicados en su desarrollo.

Método: Estudio prospectivo de 119 Pacientes pediátricos obesos con un IMC>percentil 95 y edades comprendidas entre 4 y 15 años. Se determinó ALT, glucosa, insulina, péptido C, triglicéridos, colesterol, bilirrubina, albúmina, ferritina, resistencia a la insulina (HOMA) y marcadores de estrés oxidativo. La esteatosis hepática fue valorada por ecografía en 98 niños.

Resultados: 43 de 98 niños (44%) presentaba algún grado de esteatosis y el 7,6% de la población estudiada tenía aumento de ALT. Los niños con esteatosis tuvieron niveles de insulinemia basal significativamente más altos (19,3 ± 12,5 vs,12,4 ± 5,8 microU/ml, p = 0,002). El índice HOMA también fue significativamente más alto en los niños con esteatosis (3,96 ± 2,6 vs 2,7 ± 1,3, p = 0,013) teniendo el 40% de los niños con esteatosis un índice HOMA > 3.8 frente al 17% de los pacientes sin esteatosis (p = 0.019). Los niños con ALT alta tuvieron incidencia significativamente más alta de esteatosis (88% vs 39%), p = 0,01) y valores significativamente más altos de marcadores de estrés oxidativo: GSH (nmol-gHB): 5,7 ± 0,7 vs 4,9 ± 0,1 (p = 0.04), GSSG (nmol-gHB): 1,03 ± 0,2 vs 0,7,± 0,4 (p = 0,005), glutatión total intraeritrocitario(nmol-gHB: 6,7 ± 0,75 vs 5,6 ± 1,3 (p = 0,013) y cociente GSSG/GSH: 0,18 ± 0,03 vs 0,14 ± 0,08 (p = 0.045).

Conclusión: La esteatosis es un hallazgo frecuente en los niños con obesidad y se relaciona con la resistencia a la insulina. Mientras que el aumento de ALT es menos prevalente y se relaciona con los marcadores del estrés oxidativo.

86
EFECTOS DE LA SUPLEMENTACIÓN CON ÁCIDO LINOLEICO CONJUGADO SOBRE LOS NIVELES PLASMÁTICOS DE COLESTEROL Y LA RESISTENCIA A LA INSULINA EN NIÑOS OBESOS

B. Bonet Serra, M. Viana Arribas, A. Quintanar Rioja, B. Beltra, E. Iglesias y G. Varela-Moreiras

Area de Pediatría y Neonatología. Fundación Hospital Alcorcon.Universidad San Pablo-CEU. Pediatría. Alcorcon. Madrid.

Recientemente se han incorporado en distintos productos alimentarios ácido linoleico conjugado (CLA) por sus potenciales

beneficios terapéuticos entre los que se incluyen efectos antiinflamatorios, reducir el peso corporal y efectos antiaterogénicos.

Objetivo: Evaluar en una población de niños y adolescentes obesos si la administración de CLA (3 g/día) administrados en forma de yogur disminuye el peso, la resistencia a la insulina y mejoran el perfil lipídico.

Métodos: Se seleccionaron 42 pacientes obesos que eran seguidos en la consulta de endocrinología pediátrica por obesidad. De forma aleatorizada se dividieron en dos grupos que diariamente ingirieron 2 tomas de yogur uno suplementado con CLA 3 g/día (Grupo CLA) y otro sin suplementación (Grupo Placebo). Antes del inicio del estudio y tras 16 semanas de tratamiento se determinaron el peso, la talla, el índice de masa corporal (IMC), la ingesta energética calórica diaria y el grado y tiempo de actividad física. En plasma se determinó la glucosa, la insulina, el colesterol, los triglicéridos, el colesterol en HDL y LDL, y se calculo el índice de resistencia a la insulina utilizando la formula HOMA. Para el análisis estadístico se utilizo la t-de Student y una t-pareada.

Resultados: Al inicio del estudio no se observaron diferencias significativas entre los dos grupos en todos los parámetros analizados, ni en la edad o distribución por sexos. Tras 16 semanas, los dos grupos, independientemente del tratamiento, disminuyeron su peso y el IMC.

Resultados de los Parámetros metabólicos y hormonales.

	Glucosa (mg/dL)	Insulina (mU/L)	IRI	Colesterol (mg/dL)	Triglicéridos (mg/dL)	HDL (mg/dL)
CLA						
Basal	90 ± 2	14,5 ± 1,4	3,3 ± 0,3	166 ± 7	112 ± 15	58 ± 2,6
Post-Tr	86 ± 1*	12,6 ± 1,2*	2,7 ± 0,2*	153 ± 5**	116 ± 13	54 ± 2,6*
Placebo:						
Basal	88 ± 2	14,0 ± 1,3	3,1 ± 0,3	156 ±7	85 ± 13	61 ± 2,9
Post-Tr	91 ± 2	13,9 ± 1,3	3,3 ± 0,3	150 ± 6	89 ± 8	56 ± 2,0**

*Muestra las diferencias en cada grupo entre el valor inicial y el valor post-tratamiento (Post-Tr). *: p<0,05; **: p<0,01.

Conclusión: En niños obesos la administración de yogur enriquecido con CLA durante un periodo de 16 semanas mejora el perfil lipídico y disminuye la resistencia a la insulina. Factores asociados con un mayor riesgo de desarrollar arteriosclerosis y enfermedades cardiovasculares en la edad adulta.

87
ÉXITO Y FRACASO DE ESFUERZO TERAPÉUTICO EN CONSULTA HOSPITALARIA DE OBESIDAD

I. Díez López, J. Montinano Jorge, M. Concepción Salado Marín, E. Tato Eguren, A. Euba López y A. Rodríguez Estevez

Hospital Txagorritxu. Servicio de Pediatría. Secciones Endocrinología Infantil y Pediatría General. Vitoria. Alava.

Introducción: La obesidad esta presentando un alarmante incremento en nuestra población infantil, consumiendo de forma progresiva un mayor número de recursos sanitarios.

Objetivos: estudio descriptivo retrospectivo de los pacientes remitidos a una consulta hospitalaria de obesidad-pediatría general, valorando resultados a 1 año de seguimiento.

Material y métodos: Pacientes valorados en Consulta de obesidad desde Junio 2002 a Mayo de 2005. Se estudiaron variables sexo, peso, talla e IMC a la 1ª consulta y tras 1 año de seguimiento tras inicio de medidas higiénico-dietéticas; factores de riesgo metabólico y medidas de pliegues y perímetros. Uso de tablas de referencia Orbegozo. SPSS vs 11.0

Resultados: Se estudiaron 92 pacientes, 39% niños (36/92) y 61% niñas (56/92). Edad media de 10,22 años, peso medio de 53 kgrs al inicio, IMC medio de 25,41 kgr/m2. En el momento del estudio un 57% (53/92) eran prepuberes, habiendo iniciado brote puberal los restantes 43%(39/92). Un 8% se catalogaron como no sobrepeso, saliendo del estudio, el resto se distribuyó en sobrepeso (48%), obesidad leve (35%), moderada (6%) y severa (2%). El 74% presento una distribución de grasa tipo androide, aun entre las niñas, el 8% ginecoide y el resto (18%) tipo mixto. El 98% tenía al menos un factor de riesgo de desarrollo de Síndrome Metabólico. 1 de cada 6 pacientes (17%) presentaban signos de riesgo claros al tener 4 o mas factores. Tras 1 año de seguimiento y de control de medidas higiénico dietéticas no se consiguió una pérdida de peso efectiva, con ganancias medias de 1,34 kgrs en niñas y 2,62 kgrs en niños. Sin embargo las niñas redujeron su IMC -0,37 kg/m2 frente a la ganancia de 0,20 kg/m2 de los niños.

Conclusiones: La mayor parte de nuestros pacientes que consultan por obesidad son niñas, de unos 10 años y han iniciado pubertad (Tanner II y III). En su mayoría presentan sobrepeso y obesidades leves (84%), existiendo pacientes derivados con peso normal (7,6%). Las obesidades más importantes se dan en niñas.

Existe un grupo importante de pacientes con riesgo de Síndrome Metabólico.

No se consigue en general pérdida de peso significativa a pesar del seguimiento clínico, pero si de IMC, tan solo a favor de las niñas tal vez debido a una mayor velocidad de crecimiento; todo ello con un gran consumo de recursos (tiempo y personal sanitario). Existen derivaciones desde AP de pacientes sin criterios iniciales de obesidad.

88
RESPUESTA DE LA OBESIDAD PEDIÁTRICA A MEDIDAS NUTRICIONALES Y EJERCICIO: SEGUIMIENTO A UN AÑO

E. Lara Orejas, L. Golmayo Gaztelu, A. Carcavilla, Y.N. Milagros Alonso y R. Barrio

Hospital Ramón y Cajal. Pediatría. Madrid.

La prevalencia de obesidad en la población pediátrica es del 14% (enKid 98-00). Los niños y adolescentes son el colectivo al que más atención se ha de prestar dada su vinculación con la obesidad y síndrome metabólico en la edad adulta. El abordaje terapéutico está basado en la modificación de hábitos dietéticos y la realización de ejercicio físico regular

Objetivo: Valorar al año de evolución la eficacia de la aplicación de medidas terapéuticas sobre el peso y marcadores de síndrome metabólico, en una población de niños obesos.

Pacientes y métodos: Evaluamos 265 niños y adolescentes con una edad media 11,2 (4,1-17,9) años, con una distribución por sexo de 51,7% mujeres y 48,3% de varones, IMC 27,4 (20,8-43,8) kg/m^2 y 3,83 (2-8,7) DE (Hernández y cols, 1998). En todos los pacientes se recomendaron normas dietéticas con

una alimentación normocalórica y equilibrada (50-55% HC, 25-30% grasas y 15% proteínas), así como la realización de ejercicio físico regular (4-7 horas /semana). Tras revisiones periódicas cada 2 meses, han sido reevaluados clínica y analíticamente al año de evolución. Hemos considerado 3 subgrupos: los que mejoran, cuando el IMC disminuye más de 0,5 DE, los que empeoran, cuando se incrementa más de 0,5 DE, y el resto consideramos que se mantienen (ver tabla 1)

Resultados: El IMC de nuestra población disminuyó de manera significativa de 27,44 ± 3,7 kg/m^2 a 27,03 ± 4,01 kg/m^2 y en DE 3,8 ± 1,8 a 3,1 ± 1,4 ($p < 0.005$). En 152 (57,3%) pacientes mejoró su IMC DE en más de 0,5 DE al año.

Al comparar los 3 grupos antes diferenciados:

	Mejoran (n = 152)	Mantienen (n = 87)	Empeoran (n = 26)	
Edad	10,8 ± 2,5	11,46 ± 2,93	12,64 ± 4,03	*p<0,05
IMC DE	4,02 ± 1,46	3,53 ± 1,07	3,67 ± 1,18	*p<0,05
IMC DE año	2,7 ± 1,3	3,5 ± 1,1	5 ± 1,5	

Encontramos diferencias significativas en la edad inicial, en los grupos que mejoran frente a los que empeoran ($p < 0,05$) y en el IMC DE inicial entre los dos primeros grupos ($p < 0,05$).

A 77 de los 265 pacientes se realizó estudio analítico al año de evolución, sin observar diferencias estadísticamente significativas en índices de insulino resistencia (IR) entre los grupos, sin embargo una pérdida de + 0,5 DE en el IMC sí consigue mejores parámetros de IR de manera significativa.

Conclusiones: *1.* Un seguimiento estrecho junto con las medidas terapéuticas utilizadas (normas dietéticas y ejercicio físico regular) son eficaces en el tratamiento de la obesidad. *2.* Mejoría del IMC de + de 0,5 DE se acompaña de una disminución de los parámetros de insulino resitencia.

89
RELACIÓN ENTRE OBESIDAD, SEDENTARISMO Y RIESGO ATEROGÉNICO EN NIÑOS GRANADINOS

J.M. Fernandez Garcia, E. Martin-Bautista, M. Martin-Matillas, M.C. Perez-Ballesteros, J.A. Martin-Lagos, T. Pedrosa, A. Ocon, J. Quer, M. Rivero Y C. Campoy

Hospital Clinico Universitario San Cecilio. Granada. Grupo de Estudios Nutricionales y Alimentación (Gena). Barcelona. Endocrinología Pediatrica. Granada.

Objetivo: Evaluar la relación entre el índice de masa corporal (IMC), la actividad fisica (AF), la antropometría, los lípidos plasmáticos y el índice aterogénico en 70 niños granadinos sanos (42 niños y 28 niñas), con una edad comprendida entre 6-12 años 9,37 ± 1.28 (media ± SEM).

Metodología: En todos los niños se realizaron las siguientes determinaciones: Medidas antropométricas (IMC, pliegues y perímetros); dinamometría, flexibilidad y encuestas de AF. *Análisis bioquímicos*: Espectrofotometría: colesterol total (CT), colesterol HDL (cHDL), triglicéridos (TG), colesterol (cVLDL), todos expresados en mg/dL. El colesterol LDL (cLDL) se calculó mediante la fórmula de Friedwald. Índices aterogenicos: AT1 = cLDL/cHDL y AT2 = (cVLDL + cLDL)/cHDL. *Estadística:* Test de normalidad, ANOVA, T de Student/Welch, correlaciones múltiples de Pearson y Spearman. *$p < 0.05$; **$p < 0.01$.

Resultados: El 26,2% de los niños mostraron y el con 7,1% obesidad. El 25% de las niñas mostraron y el 10,7% obesidad, siendo la edades ente 9 y 10 años los períodos más críticos. Valores medios de lípidos: TG (100,2 ± 48), CT (175,3 ± 28,4), cLDL (93,6 ± 25,1), cVLDL (19,4 ± 10,1). El 11,1% de los niños tenían una concentración de CT mayor al percentil (P) 95 > 200 mg/dl, 14,8% de ellos se encontraban en el P95 (> 110 mg/dl) de TG y el 3,7% estaban en el P95 de cLDL (> 150 mg/dl). Se observaron correlaciones positivas entre IMC con TG, VLDLc, ATI1 y ATI2 (r = 0,389**; r = 0,290**; r = 0,434**, r = 553**), respectivamente. En cambio, existió una correlación negativa entre IMC con HDLc (r = -0,366**). Las correlaciones entre el IMC con los pliegues cutáneos medidos (bíceps, tríceps, subescapular y abdominal) fueron de: r = 0,860**, r = 0,859**, r = 0,826** y r = 788**, respectivamente. La correlación entre IMC y el % grasa total corporal fue de r = 0,846**. El 30% de los niños estudiados no practicaban ningún tipo de AF. El 33% practicaban AF 1 ó 2 veces/semana y solo el 27% hacían ejercicio a diario. Media de horas sentados viendo la televisión = 2,37 h/día.

Conclusiones: Un alto porcentaje de los niños granadinos estudiados presentaron sobrepeso y obesidad. Un alto IMC, % grasa corporal total, elevadas concentraciones de TG, cVLDL, unido a una baja concentración de cHDL y AF puede predisponer a la obesidad y enfermedades cardiovasculares en la edad adulta. Los datos obtenidos en este estudio demuestran la necesidad urgente de un programa de prevención de obesidad infantil en nuestra región.

90
PROGRAMA DE TRATAMIENTO INTEGRAL PARA LA OBESIDAD INFANTIL: "NIÑ@S EN MOVIMIENTO"

N.I. García Reyna, S. Gussinyer, M. Gussinyer, D. Yeste, M. Albisu, M. Clemente y A. Carrascosa

Hospital Materno Infantil Vall d'Hebron. Endocrinología Pediátrica Barcelona.

Introducción: "Niñ@s en movimiento" es un programa dirigido a niños prepuberales de 7 a 12 años de edad con sobrepeso u obesidad exógena, que pretende tratar de forma holística el área física, mental y social de estos pacientes.

Objetivos: 1. Ofrecer un tratamiento integral de la obesidad del niño para lograr la normalización del peso a largo plazo. 2. Promover una alimentación normocalórica y equilibrada. 3. Modificar la inactividad física promoviendo estilos de vida saludables. 4. Mejorar la autoestima, la satisfacción corporal y las habilidades sociales. 5. Concienciar a la familia de la necesidad de su participación activa en el programa, para el éxito de éste. 6. Prevenir los trastornos relacionados con la obesidad que se presentan en la edad adulta.

Contenido del programa: Formato grupal, 11 sesiones semanales de hora y media de duración. Material necesario: Manual para instructores y 10 cuadernos para cada niño, estos 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.

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: Alimentación, publicidad engañosa, autocontrol, imagen corporal, problemas sociales, autoestima, relajación y actividad e inactividad física (horas de televisión y juegos de ordenador) y *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.

91
TRATAMIENTO CON METFORMINA EN NIÑOS Y ADOLESCENTES OBESOS

C. Azcona San Julián, A. Echebarría Barona, D. Lozano Diaz, S. Aguilera Albesa, M. Suárez Rodriguez y M. Martin Izquierdo

Clínica Universitaria. Facultad de Medicina. Universidad de Navarra. Unidad de Endocrinología Pediátrica. Departamento de Pediatría. Pamplona, Navarra.

Objetivos: La sensibilidad a la insulina está alterada en algunos niños afectos de obesidad y ejerce una función primordial en el desarrollo del síndrome metabólico. El objetivo de este estudio es determinar la resistencia a la insulina y valorar el efecto de la metformina sobre el peso, índice de masa corporal (IMC) e índice cintura/cadera (ICC) en niños afectos de obesidad.

Métodos: Analizamos de forma prospectiva niños y adolescentes diagnosticados de obesidad simple. Se definió obesidad como porcentaje de masa grasa (%MG) mayor de 25% en niños y de 30% en niñas. El%MG se realizó mediante pletismografía por desplazamiento de aire, sistema BOD-POD. Se determinó peso, talla, IMC e ICC. Se realizó sobrecarga oral de glucosa y se calculó la sensibilidad a la insulina mediante HOMA. Los pacientes que no respondieron a cambios de hábitos de alimentación y ejercicio físico durante 3 meses, iniciaron tratamiento con metformina. Para el análisis estadístico de los datos se utilizó el programa SPSS para Windows versión 11,0.

Resultados: Se estudiaron 45 pacientes (21 varones) de 12,32 ± 3,76 años (28% puberales). El tiempo de seguimiento fue de 5,6 ± 2,34 meses y la dosis media de metformina administrada fue de 1.700 mg/día. Todos los pacientes presentaban valores de glucemia basal normales. El HOMA fue de 5,25 ± 3,62 . Los valores de glucosa tras sobrecarga a los 120 minutos fueron de 134 ± 32 mg/dL. Cuatro pacientes presentaron intolerancia hidrocarbonada. La insulina máxima fue de 146,76 ± 59,54 microU/mL. En los pacientes que tomaron metformina (68%) se objetivó una pérdida de peso de 1,97 kg (0,19 SDS) (p = 0,19), el IMC disminuyó 0,29 SDS (p = 0,01) y el índice cintura/cadera 0,23 ± 0,35 (p = 0,005). La tolerancia al tratamiento fue buena, presentando un 11% de los pacientes diarrea y/o dispepsia. Ningún paciente presentó síntomas de hipoglucemia.

Conclusión: La metformina, asociada a cambios en hábitos de alimentación y estilo de vida, podría contribuir a la disminución de peso y a la redistribución de la grasa corporal.

92
NIVELES DE LEPTINA EN LA POBLACIÓN INFANTIL SANA

P. Prieto Matos, M. Martín Alonso, E. Alvarez Aparicio, M. Hernández Cerdeño*, J. Cedeño Montaño y J. Prieto Veiga

Hospital Universitario de Salamanca. Unidad de Endocrinología Pediátrica. Departamento de bioquímica y análisis clínicos. Salamanca.

Introducción: La leptina (L) es una citoquina producida por el adiposito cuyas funciones van más allá de la simple regulación del balance energético. El conocimiento de sus bases moleculares (genes, receptores, tejidos donde se expresa…) sustenta la creencia de que la leptina juega un importante papel dentro y fuera del SNC.

Objetivos: *1.* Conocer el nivel de L de nuestra población infantil. *2.* Evaluar la conocida correlación entre L y parámetros nutricionales. *3.* Analizar supuestas correlaciones con otros parámetros: sexo, edad, estadío puberal. *4.* Disponer de valores de referencia de población normal del entorno para interpretar los niveles de L que estamos encontrando en situaciones patológicas.

Material: 137 pacientes del área de influencia de nuestro hospital con el condicionante de no tener patología que altere significativamente la nutrición ni la maduración gonadal y/o esquelética. Así, se excluyeron pacientes con percentil anormal de peso o talla; enfermedad subaguda o crónica; proceso sistémico u oncológico; diabetes, alteración tiroidea, gonadal o suprarrenal; antecedente de bajo peso al nacimiento por prematuridad o CIR.

Método: La L se cuantificó mediante inmunoensayo. Como referencia de valores antropométricos estándares se utilizaron las tablas de Hernández. Se realizó estudio descriptivo de la muestra de acuerdo a edad, sexo, leptina, IMC, en conjunto y separando por grupos de edad (< 5, 5-10, 11-13, 14-16 años) y sexo. Así mismo se efectuó estudio analítico buscando posibles correlaciones entre L y distintas variables. El análisis fue efectuado utilizando el programa informático SPSS 12,0.

Resultados: El 58% de la muestra eran mujeres. La edad media de los pacientes fue de 9,20 años no hallando diferencia significativa entre la edad de niños y de niñas. Los niveles medios de L fueron 17,02 ng/mL (SDS 13,53). La media en niños fue de 6,89 ng/mL (0,1-15,2) y en niñas 24,25 (0,1-49,9). Los niveles medios de L en niñas son mayores que en niños ($p < 0,01$). La media del IMC fue 18,00 kg/m^2 sin encontrar diferencias significativas entre hombres y mujeres. Encontramos correlación positiva entre L e IMC ($p < 0,01$) que al dividir por sexo se hace sólo evidente en el grupo de mujeres ($p < 0,01$). También se encontró correlación positiva entre edad y niveles de L ($p < 0,01$), manteniéndose aun separando por sexo. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre niveles de L y peso en función de que el niño perteneciera al medio rural o urbano. Analizando la L por sexo y estadío puberal, únicamente se encontraron diferencias entre las mujeres en estadío puberal 1 y 4 ($p < 0,05$).

Conclusiones: *1.* Se demuestra la correlación entre L e IMC. *2.* Encontramos correlación entre edad y L, siendo más evidente en el grupo de niñas. *3.* Existen diferencias muy claras entre los niveles de L de hombres y los de mujeres. *4.* Se necesitaría una muestra más amplia para hallar diferencias significativas entre los niveles de leptina separando éstos por grupos de edad y sexo.

93
NIVELES DE LEPTINA E INICIO PUBERAL

M. Martín Alonso, P. Prieto Matos, E. Alvarez Aparicio, M. Hernández Cerdeño*, J. Cedeño Montaño y J. Prieto Veiga

Hospital Universitario Salamanca. *Hospital Virgen Vega. Pediatría. *Análisis Clínico. Salamanca.

Introducción: La leptina (L) es un neuropéptido activador de varios circuitos hipotalámicos. Engelbregt van Weissenbruch y van de Waal (2004) comunicaron la importancia de la composición corporal en el inicio de la pubertad, demostrando como ratas con RCIU provocado por ligadura de la arteria uterina y ratas desnutridas por restricción calórica postnatal, retrasaban la pubertad en relación inversa al porcentaje de masa grasa y nivel de leptina. En humanos, trastornos de la conducta alimentaria, como la anorexia nerviosa restrictiva, ocasionan asimismo retraso puberal o amenorrea secundaria que guarda relación inversa con el IMC y el valor de L.

Objetivos: *1.* Evaluar el nivel de L al inicio de la pubertad. *2.* Comparar la L de las pacientes que adelantan la pubertad con la de aquellas que maduran a su tiempo. *3.* Buscar correlación entre L y los fenómenos de gonadarquia o adrenarquia. *4.* Valorar como influye el estado de nutrición.

Material: 175 niñas caucásicas del área de influencia de nuestro hospital.

Método: La muestra se distribuyó en dos grupos de edad (A < 8,5años, B > 8,5 años) y cada uno de ellos en dos subgrupos según maduración (1: con gonadarquia (S2) y/o adrenarquia (P2); 2: sin signos puberales). La L se cuantificó mediante inmunoensayo. Como referencia de valores antropométricos estándares se utilizaron las tablas de Hernández. Estadío puberal por Tanner. Maduración ósea por TW2. Variables: edad decimal, edad ósea, peso, talla, IMC, adrenarquia, gonadarquia, leptina, FSH y LH post-estímulo. El análisis estadístico fue efectuado utilizando el programa informático SPSS 12,0.

Resultados: En el grupo de maduradoras avanzadas (A1) se englobaron 86 niñas, en igual tramo de edad sin signos puberales (A2) 40, en las que inician pubertad a su tiempo (B1) 25 y en las que la inician de forma retrasada (B2) 24. El valor medio de leptina en las niñas con signos puberales (A1 y B1) fue de 40,32 ng/mL (SDS 21,18) y en aquellas sin signos puberales fue de 29,60 (SDS 15,58) resultando esta diferencia estadísticamente significativa. Comparando el grupo de maduradoras precoces (A1) con aquel en que la pubertad se inicia a edad normal (B1), tenemos que el valor medio de leptina en las primeras es de 41,04 (SDS 20,86) y en las segundas de 37,84 (SDS 22,50) no pudiendo demostrar la significación estadística de esta diferencia en las medias. Comparando el grupo con adrenarquia activa (P2) frente aquel sin inicio de activación adrenal (P1) tenemos valores medios de L respectivamente de 40,62 y 31,72 siendo esta diferencia estadísticamente significativa. Analizando de manera similar el fenómeno de la gonadarquia, encontramos niveles medios de leptina para aquellas que lo habían iniciado de 43,31 y para aquellas en las que aún no estaba en marcha de 31,34, siendo también esta diferencia estadísticamente significativa. Comparando los niveles medios de leptina de aquellas con adrenarquia activa (P2): 33,99; frente a los de aquellas con gonadarquia activa (S2): 43,31, no encontramos diferencias estadísticamente significativas. Estudiando los niveles medios de L de aquellas que muestran una respuesta puberal con el test de estímulo del gonadostato frente a aquellas que no lo muestran obtenemos respectivamente valores de 47,73 y 35,11 que resultan significativamente diferentes. Encontramos además correlación positiva entre los valores de L y el IMC ($p < 0,01$), no así entre los niveles de L y la edad cronológica de las niñas, aunque sí se demuestra correlación positiva entre los niveles de L y la edad ósea ($p < 0,01$).

Conclusiones: 1. Se demuestra la correlación entre L e IMC. 2. Los niveles medios de leptina son mayores en aquellas niñas con signos puberales (ya sean de adrenarquia o gonadarquia) y/o con respuesta al test de estímulo positiva. 3. No podemos demostrar que los valores medios de leptina de las maduradoras avanzadas sean mayores a los de las que inician la pubertad a la edad normal. 4. Existe correlación positiva entre edad ósea y niveles de leptina, no así con la edad cronológica.

94
NIVELES DE LEPTINA EN LA POBLACIÓN INFANTIL CON SOBREPESO

A. Fuentes Ortiz, S. Villagra Albert, V. Murga Herrera, B. Nieto Almeida, M. Martin Alonso, E. Alvarez Aparicio, J. Cedeño Montaño, J. Prieto Veiga y M. Hernandez Cerdeño*

Hospital Universitario Salamanca. Pediatria. *Analisis Clinico. Salamanca

Introducción: El peso corporal se regula por interconexión entre aparato digestivo, adipocito y SNC (núcleo arqueado hipotalámico). Intervienen neuropéptidos orexígenos (neuropéptido Y, proteína agouti) y anorexígenos (proopiomelanocortina, péptido relacionado con cocaína y anfetamina) y péptidos digestivos (ghrelina, péptido YY) y del adipocito (leptina, perilipina). La leptina (L) es el más importante y su nivel se correlaciona con el porcentaje de masa grasa porque el receptor se expresa mucho en los dos tipos de neuronas del n. arqueado. Cuando aumenta el tejido graso la L activa neuronas productoras de péptidos anorexígenos e induce saciedad. Inversamente, si disminuye la grasa la L activa la producción de neuropéptido Y con el consiguiente efecto orexígeno y efecto rebote. Del nivel de L depende la sensación saciedad/hambre que se transmite a todo el cuerpo y modula el balance energético a través de la ingesta y gasto calórico. Se piensa que algunas formas de obesidad pueden ser debidas a una resistencia a la leptina y en ello se basan modernas estrategias terapéuticas que se ensayan.

Objetivos: *1.* Conocer el nivel de L de nuestra población infantil con sobrepeso. *2.* Evaluar la conocida correlación entre L estado nutritivo. *3.* Buscar correlación entre el nivel de L y circunstancias familiares y/o personales. *4.* Aportar datos que permitan interpretar aspectos clínicos, bioquímicos y hormonales del creciente número de niños obesos que atendemos.

Material: 193 pacientes de hasta 16 años. V 88; M 105. Procedencia: 106 urbana (55%) y 87 rural (45%) del área de influencia del Hospital. Requisito: IMC > P97.

Métodos: Anamnesis y encuesta nutricional. Evaluación auxológica según estándares de Hernández. Variables: procedencia, sexo, edad, estadio Tanner, IMC; leptina, insulina e índices de resistencia, DHEA. La L se cuantificó por inmunoensayo. .El nivel de L se interpretó por comparación con el de la población sana del entorno e igual edad. El tratamiento estadístico de los datos se hizo por métodos habituales (Kruskal-Wallis,

correlación de Pearson y Student para muestras independientes).

Resultados: El 54% de la muestra eran mujeres, la edad media de los pacientes era 9,2 años; sin encontrarse diferencias significativas entre hombres y mujeres. No se encontró asociación significativa entre los grupos de edad y el sexo, ni entre cada uno de ellos en medio rural y urbano. La media de IMC fue 25 kg/m^2, existiendo diferencias ($p < 0,01$) entre ambos sexos a favor de las mujeres (IMC = 25,8 kg/m^2 y IMC: 24,4 kg/m^2). No se encontraron diferencias a estos respectos entre los medios rural y urbano. Los niveles medios de L fueron 55,1 ng/ml de media, apreciándose diferencias significativas ($p < 0,01$) entre mujeres y hombres, siendo más alta en las primeras (Varones 43,5 ng/ml y mujeres 64,8 ng/ml). En cuanto a la edad, los niveles de L fueron significativamente menores en la edad preescolar y prepuberal que en la peripuberal. Atendiendo a los estadios de Taner, los niveles de L fueron significativamente más bajos ($p < 0,01$) en el estadio G1 que en los estadios S2 y S3; y fueron significativamente diferentes en los estadios P1, P2 y P3. Sin embargo, la menarquia no modificó de forma significativa el valor de la L. No se encontraron diferencias significativas entre los medios rural y urbano. Se objetivo la existencia de una correlación positiva entre los niveles de L y la edad el peso la talla y el IMC, siendo similar en los niños y en las niñas.

Conclusiones: En la población infantil obesa: *1.* Existe correlación significativa entre IMC y L. *2.* Así mismo existe correlación positiva entre L y edad sin diferencias entre sexos. *3.* Existe una diferencia clara en los nivele de leptina en niños y niñas siendo mayor en ésta. *4.* Los niveles de L son mayores en las etapas peripuberales. *5.* La menarquia no modifica la L en las niñas. *6.* Los niveles de L se modifican significativamente durante la pubertad. *7.* No existen diferencias significativas entre los medio rural y urbano.

95
MUTACIONES DEL RET PROTO-ONCOGÉN Y TIROIDECTOMÍA PROFILÁCTICA EN EL MEN 2A

M.A. Molina Rodríguez, E. Palomo Atance, T. Núñez-Villaveirán, M. Nistal, A. Jordán Jiménez, M. García Ascaso y R. Gracia Bouthelier

Hospital infantil La Paz. Endocrinología pediátrica. Madrid

Introducción: La neoplasia endocrina múltiple (MEN) tipo 2 se caracteriza por la presencia de carcinoma medular de tiroides en todos los pacientes. En su patogenia intervienen mutaciones del RET proto-oncogén que se heredan de forma autosómica dominante.

Material y métodos: Se recogen 3 pacientes remitidas para estudio, 2 de ellas por tener antecedentes familiares de carcinoma medular de tiroides con mutación en el RET proto-oncogén, y la otra por detección de la mutación en el estudio genético de la enfermedad de Hirschsprung. Las edades de las pacientes en el momento de iniciar el estudio eran: 4 y 3 años y 6 meses.

Resultados:

Caso clínico: 1 (4 años). Madre, tío, prima y abuela maternos tiroidectomizados por carcinoma medular de tiroides y portadores de la mutación C618Y. Niña tiroidectomizada a los 4 años y 9 meses con hiperplasia focal de células C en la biopsia. Calcitonina previa a la cirugía en límite alto de la normalidad. Resto de exploraciones complementarias sin alteraciones. *Caso clínico: 2* (3 años). Madre tiroidectomizada por carcinoma medular. Intervenida también por hiperparatiroidismo y suprarrenalectomía derecha por feocromocitoma. Portadora de la mutación C634Y. Tía abuela materna: carcinoma medular de tiroides. Niña tiroidectomizada a los 3 años y 4 meses con carcinoma medular sobre hiperplasia de células C en la biopsia. Niveles de PTH y catecolaminas normales en la actualidad. *Caso clinico: 3* (6 meses). Niña con enfermedad de Hirschsprung intervenida en el período neonatal. Se le realiza estudio genético detectándose una mutación en el RET proto-oncogén (C611G). A partir de ahí se estudia al resto de la familia encontrándose la misma mutación en la madre, a la que se realiza tiroidectomía profiláctica observándose un carcinoma medular de tiroides en la biopsia. Una prima materna también fue diagnosticada de carcinoma medular de tiroides. La niña se encuentra asintomática y sin alteraciones en las exploraciones complementarias en la actualidad adoptándose una conducta expectante, con nueva valoración a los 2 años de edad.

Conclusiones: *1.* Las mutaciones del RET proto-oncogén están inplicadas en la patogenia del MEN tipo 2 así como en otras entidades como la enfermedad de Hirschsprung. *2.* Las mutaciones del codón 634 y 618 del RET proto-oncogén se asocian a la aparición precoz de hiperplasia de células C y de carcinoma medular de tiroides. *3.* Con estos resultados, la tiroidectomía profiláctica debería realizarse antes de los 3 años en las mutaciones del codón 634 y antes de los 5 años en las del codón 618 del RET proto-oncogén.

96
PANHIPOPITUITARISMO, REVISIÓN DE 6 CASOS

M. Murillo Vallés, P. Sol Ventura y J. Bel Comós

Hospiral Universitari Germans Trias i Pujol. Unidad de Endocrinología Pediátrica. Servicio de Pediatría. Badalona. Barcelona.

Introducción: La deficiencia combinada congénita de hormonas hipofisarias, panhipopituitarismo, es una entidad poco frecuente en la infancia (3 casos/millón/año) pero que conlleva una significativa mortalidad, sobretodo en el período neonatal, y gran morbilidad si no se diagnostica y se trata correctamente.

Pacientes: En un período de 15 años (1990-2005) hemos recogido 6 casos de panhipopituitarismo en nuestro servicio, dos hembras (casos 4 y 5) y cuatro varones. Tres pacientes (casos 2, 3 y 6) se diagnostican durante el primer año de vida, estudiados por presentar problemas perinatales, fundamentalmente hipoglucemias, shock hipovolémico e hipogenitalismo; y el resto se diagnostican durante la primera infancia (entre los 4 y 9 años) por problemas de talla baja y/o hipoglucemias. En todos ellos se observa una malformación hipofisaria típica (disfunción del tallo hipofisario con ectopia o agenesia de neurohipófisis e hipoplasia de adenohipófisis), excepto el caso 3, que se trata de una displasia septo-óptica con hipoplasia de papila óptica bilateral. Los déficits hormonales que presentan son múltiples (TSH, ACTH, GH y gonadotropinas), y en un único paciente (displasia septo-óptica) se asocia diabetes insípida. El tratamiento hormonal sustitutivo (hidrocortisona, GH, tiroxina, esteroides sexuales y desmopresina) ha

sido bien tolerado y no se observan complicaciones derivadas del mismo. Todos los pacientes presentan un desarrollo psicomotor correcto, excepto los casos 2 y 3 con grave afectación neurológica. No se ha hallado ninguna alteración genética característica en los pacientes estudiados.

Discusión: Esta serie estudiada es un ejemplo de la diferente forma de presentación y evolución de una misma entidad. Aquellos pacientes diagnosticados a edades más tempranas presentan mayor afectación neurológica ya que posiblemente se trate de formas más complejas y con menor reserva hipofisaria.

Conclusiones: Queremos remarcar la importancia de un diagnóstico precoz para suplir sin demora los déficits hormonales y mejorar así la evolución, teniendo en cuenta que las alteraciones hormonales pueden aparecer de una manera progresiva

97
PANHIPOPITUITARISMO EN NIÑA CON SÍNDROME DE MORSIER: ICTERICIA COLESTÁSICA COMO CLAVE DIAGNÓSTICA

D. Bartoli, R. Corripio, R. Nosàs, C. Escofet, A. Mondéjar y J. Rivera

Hospital de Sabadell. Corporació Parc Taulí. Unidad de Endocrinología Pediátrica. Sabadell. Barcelona.

Introducción: El Síndrome de Morsier o displasia septo-óptica (DSO) es una malformación congénita compleja del desarrollo que se caracteriza por agenesia o hipoplasia del septum pellucidum, hipoplasia del nervio óptico y puede asociar disfunción hipotálamo-hipofisaria.

Caso clínico: Niña nacida de embarazo a término bien controlado con parto instrumentado por fórceps. Presentó a las pocas horas de vida hipoglucemia severa (11 mg/dl) que no respondió a glucagón y que precisó aporte de glucosa endovenosa (8 mg/kg/min durante 24 horas). La analítica hormonal (sin hipoglucemia) no fue concluyente. La ecografía suprarrenal, cerebral y RMN craneal fueron normales. Al tercer día de vida inició ictericia que precisó fototerapia durante 4 días. A los 2 meses de vida ingresó por ictericia colestásica iniciándose tratamiento con ácido ursodesoxicólico y realizándose biopsia hepática que fue informada como enfermedad de Nieman Pick tipo C. Se realizó test de ACTH con 250 mcg con respuesta insuficiente de cortisol (10 ng/dl a los 60 minutos) y se inició tratamiento sustitutivo con hidroaltesona (15 mg/m2/dia) con desaparición de la colestasis. Durante el ingreso se apreció nistagmo horizontal; el fondo de ojo en aquel momento fue valorado como normal pero a los 6 meses de vida se evidenció hipoplasia de papilas. Con la sospecha de síndrome de Morsier se solicitó RMN de la región hipotálamo-hipofisaria, evidenciándose hipoplasia de quiasma y nervios ópticos, ausencia de tallo hipofisario y adenohipófisis pequeña con neurohipófisis ectópica. A los 26 meses de vida, coincidiendo con aumento de peso, se evidenció hipotiroidismo central (TSH 2.93 mcU/ml y T4 libre 0.68 ng/dl) y se inició levotiroxina (25 mcg/día) con T4 libre posterior normal. La evolución de talla mostró una velocidad de crecimiento insuficiente con una IGF-1 baja, se realizó test de glucagón: curva plana de GH e IGF-1,38 ng/ml por lo que se inició tratamiento con GH (0,035 mg/kg/día). La paciente no muestra signos de poliuria-polidipsia y la osmolaridad plasmática es normal.

Comentarios: *1.* La hipoglucemia severa en el primer día de vida es el síntoma principal del hipopituitarismo. *2.* La colestasis del hipopituitarismo se resuelve generalmente con la terapia hormonal sustitutiva y el retraso en el diagnóstico podría dar lugar a lesión hepática crónica. *3.* Es frecuente la aparición secuencial de otros déficits hipofisarios, por lo que requieren un estrecho control clínico-analítico. *4.* La DSO debe sospecharse cuando existe asociación de hipoglucemia y nistagmo con atrofia de nervios ópticos.

98
HIPOGLUCEMIA NEONATAL Y EN EL LACTANTE: DÉFICIT HORMONAL MÚLTIPLE HIPOFISARIO

M. Gómez Manchón; J. Ramirez Fernández, C. Olivas López de Soria, S. García Nieto y E. García Frías

Hospital Universitario. Pediatría. Alcalá de Henares. Madrid.

Introducción: Los síndromes de deficiencia hormonal antehipofisarios pueden ser aislados o múltiples y, aunque existen casos familiares, la mayoría son esporádicos. Tienen como principal manifestación la hipoglucemia, más frecuente cuando al déficit de GH se asocia el de ACTH. La ictericia, presente hasta en la mitad de los casos, y los defectos de la línea media son otras de las manifestaciones que pueden orientar al diagnóstico.

Caso Clínico: Presentamos el caso de un recién nacido a término de peso adecuado para la edad gestacional que presenta hipoglucemia severa en el periodo neonatal inmediato.

Antecedentes Personales: RNT. PAEG. EG 41 + 1 semanas. PRN 3.760 g (+ 0,84SDS; p80), LRN 51,5 cm (+ 0,50 SDS; p69),PCRN 35 cm (-0,06 SDS; p47). Embarazo controlado sin incidentes. No antecedentes maternos de interés. Líquido amniótico meconial fluido. Parto espontáneo eutócico. Apgar 9/10. Reanimación tipo I. pH sangre de cordón 7,31/7,35. Exploración física: No dismorfias. No alteraciones de la línea media. Genitales femeninos normales.

Evolución: A las 10 horas de vida presenta un episodio de hipertonía y cianosis de unos segundos de duración seguidos de hipotonía y letargia, coincidiendo con una glucemia capilar indetectable, que se resuelve tras administración de bolo de glucosa i.v y mantenimiento posterior. Precisa en días posteriores la instauración de aportes continuos de nutrición enteral para mantener glucemias aceptables. Así mismo, presenta hiperbilirrubinemia (no isoinmune) el 3º día que precisa fototerapia durante 24 horas. En relación con este proceso se realizan los siguientes *estudios complementarios:*

- Determinaciones hormonales en hipoglucemia: GH: 2.18 ng/dl; Cortisol: 1.6 µg/dl; Insulina: 2 TSH: 4.38 mU/ml (0.4-5); T4L: 0.75 ng/dl (0.75-1.85); ACTH: 8 pg/ml; LH: < 0,07 mU/ml; FSH: < 0,05 mU/ml; Prolactina: 38,2 ng/ml (5-26.5)
- Bioquímica sérica: glucosa 28 mg/dl, iones normales; gasometría venosa: acidosis metabólica leve
- Acidos grasos libres: normales
- RNM cerebral: No visualización del tallo hipofisario. Localización ectópica de la neurohipófisis en receso infundibular.

Una vez conocidos los resultados que sugieren déficit hormonal múltiple anthipofisario se inicia tratamiento sustitutivo con hidrocortisona (15 mg/m^2/dia) y LT4 (50 µg/dia), con la con-

siguiente normalización de la glucemia. A los 4 meses de edad se inicia tratamiento con GH subcutánea diaria (0,03 mg/kg/día).
La paciente no vuelve a acudir a la consulta hasta los 10 meses de edad, reconociendo haber administrado la hidrocortisona y LT4, pero no la GH. No refería episodios que pudieran relacionarse con posibles hipoglucemias y el desarrollo psicomotor era normal. Datos auxológicos a los 10 meses: Longitud: 72,7 (+0,80 SDS; p78), Peso: 10,400 (+ 1,34 SDS, p91); PC: 46 (+ 0,7 SDS, p76). Presenta entonces los siguientes datos analíticos: *a)* Cortisol: 39 µg/dl (6-30); IGF1: < 6 ng/ml; IGFBP3: 0,33 µg/ml TSH: 0,83 mU/ml (0,4-5); T4L: 0,85 ng/dl (0,75-1,85); LH: < 0,07 mU/ml; FSH: < 0,05 mU/ml, *b)* Iones en suero normales. Gasometría venosa: leve acidosis metabólica, *c)* Estudio genético: pendiente
Antes de comenzar de nuevo el tratamiento con GH, presenta dos episodios con alteración del nivel de conciencia, coincidiendo con hipoglucemias comprobadas, que ceden tras administración de glucosa. El segundo se manifiesta con una convulsión tónico-clónica generalizada
Conclusiones: *1.* La hipoglucemia persistente del recién nacido, con o sin signos de colestasis, debe ponernos en alerta sobre un posible déficit hormonal hipofisario, aun en ausencia de defectos de la línea media, ya que un diagnóstico precoz puede prevenir el daño neurológico. *2.* La existencia de hipoglucemias en el primer año de vida, en un niño con déficit hormonal múltiple, debe hacer sospechar el incumplimiento del tratamiento, aunque el crecimiento sea normal. *3.* La longitud normal al nacimiento pone en evidencia la escasa importancia de la hormona de crecimiento en el crecimiento intrauterino.

99
DIAGNÓSTICO DE PANHIPOPITITUARISMO EN EL PERIODO NEONATAL

M.J. Chueca Guindulain, M. Oyarzabal, S. Berrade, C. Mendivil, P. Ollaquindia, J. Esparza y L. Castaño
Hospital Virgen del Camino. Pediatría. Pamplona. Navarra.

El Panhipopitituarismo de inicio neonatal es una enfermedad rara y en muchos casos de diagnóstico tardío, a pesar de existir signos clínicos en el periodo neonatal como hipoglucemia, ictericia, micropene con o sin criptorquidia y alteraciones de la línea media que nos harían sospechar la existencia de la misma.
Presentamos dos casos recientes de Panhipopitituarismo (PHP) diagnosticados en el periodo neonatal. En ambos el motivo de sospecha de alteración hipotálamo-hipofisaria se hizo a los 6 (caso 1) y 15 (caso 2) días de vida, por la presencia de hipoglucemia asociada a micropene en el caso 1 y a criptorquidia en ambos. No antecedentes familiares de PHP
Los análisis hormonales en ambos mostraron niveles de IGF-1 indetectables, así como niveles bajos de TSH, ACTH, cortisol y gonadotropinas, siendo el valor de prolactina normal.
La RNM en el caso 1 evidencia ausencia de adenohipófisis y tallo hipofisario. La neurohipófisis ectópica está localizada en la línea media de la región hipotalámica. En el caso 2 la adenohipofisis es ortóptica y de tamaño normal con interrupción del tallo y neurohipófisis ectópica debajo del quiasma óptico.
El análisis genético fue negativo para Pit 1, Prop1, LHx3 y HESX1 en el caso 1 y pendiente de resultados en el otro caso (reciente).
La evolución de ambos pacientes ha sido excelente bajo tratamiento sustitutivo con hidrocortisona y L-tiroxina desde el diagnóstico, añadiéndose testosterona i/m para corregir el micropene a los 3 meses de edad y HGH al año de edad en el caso 1.
Conclusiones: *1.* Destacar la importancia de un diagnóstico y tratamiento precoz de esta rara patología, por el riesgo vital que conlleva, y para preservar un adecuado desarrollo intelectual. *2.* La señal hiperintensa ectópica de hipófisis posterior es un marcador específico y sensitivo de hipopituitarismo. *3.* El análisis genético molecular permite, sobre todo en los casos familiares, la identificación de mutaciones de genes implicados en el desarrollo hipofisario.

100
REVISIÓN DE 5 CASOS DE HIPERPROLACTINEMIA EN PACIENTES PEDIÁTRICOS

R. Cebrián Rubio, M. Clemente, M. Gussinyé, E. Vázquez, D. Yeste, M. Ángeles Albisu y A. Carrascosa
Hospital Materno Infantil Vall d´Hebron. Endocrinología Pediátrica y Radiología Pediátrica. Barcelona.

Objetivo: Realizar una revisión de las historias clínicas de cinco pacientes pediátricos afectos de hiperprolactinemia, evaluando el eje hipotalamo-hipofiso-gonadal, y la evolución con tratamiento con análogos de la dopamina.
Casos clínico: 1. Mujer de 13 años y 8 meses con oligomenorrea. Tanner S5P5. Ecografía genital normal. Analítica hormonal: prolactina 70 ng/ml (valores normales 2,8-29,2 ng/ml), gonadotrofinas, estradiol y hormonas tiroideas normales. RNM hipotalamo-hipofisaria sin alteraciones. Se inició cabergolina, al mes de tratamiento presentó ciclos menstruales regulares y normalizó los niveles de prolactina. En dos ocasiones se suspendió el tratamiento aumentando las cifras de prolactina y presentando amenorrea secundaria. A los 6 años se volvió a suspender el tratamiento, la paciente permanece asintomática, con ciclos regulares y prolactina 122 ng/ml.
Caso clínico: 2. Mujer de 14 años con galactorrea, por amenorrea secundaria que deprivaba con progestágenos hacía 1 año que seguía tratamiento con anticonceptivos orales. Tanner S5P5. Ecografía genital normal. Tras suspender anticonceptivos se realizó analítica hormonal: prolactina 303 ng/ml, gonadotrofinas, estradiol y hormonas tiroideas normales. RNM hipotálamo-hipofisaria: microprolactinoma. Se inició cabergolina, a los 2 meses de tratamiento presentó ciclos menstruales regulares y normalizó los niveles de prolactina, a los 10 meses se normalizó la RNM. En dos ocasiones se suspendió el tratamiento aumentando las cifras de prolactina y presentando amenorrea secundaria. Actualmente continúa con tratamiento.
Caso clínico: 3. Varón de 12 años y 6 meses con disminución de la velocidad de crecimiento. Tanner G1P2 volumen testicular 6/6 cc. Analítica hormonal: gonadotrofinas y hormonas tiroideas normales, testosterona 47,6 ng/dl, prolactina 349 ng/ml. Megatest con respuesta prepuberal de gonadotropinas: tras estimulación FSH 7,9 UI/l y LH 6,7 UI/l. RNM hipotálamo-hipofisaria sin alteraciones. Se inició cabergolina, a los 3

meses de tratamiento presentó respuesta puberal en Megatest y normalizó los niveles de prolactina, al año presentaba Tanner G3P3 con volumen testicular 20/20 cc y testosterona 275 ng/dl, velocidad de crecimiento 4 cm/año. En una ocasión se suspendió el tratamiento aumentando los niveles de prolactina y disminuyendo los de testosterona. Actualmente continúa con tratamiento.

Caso Clínico: 4. Mujer de 14 años y 6 meses con galactorrea y amenorrea secundaria. Tanner S5P5. Analítica hormonal: prolactina 273 ng/ml, gonadotrofinas, estradiol y hormonas tiroideas normales. Megatest con respuesta puberal de gonadotropinas: tras estimulación FSH 40 UI/l y LH 17 UI/l.TC hipotalamo-hipofisario: microprolactinoma. Se inició bromocriptina, los 2 meses de tratamiento presentó ciclos menstruales regulares y normalizó los niveles de prolactina, a los 12 meses se normalizó la RNM. Se suspendió el tratamiento tras 10 años manteniendo niveles de prolactina dentro de la normalidad, reglas regulares. La paciente ha presentado 2 gestaciones y partos normales.

Caso Clínico: 5. Varón de 15 años y 11 meses con microgenitalismo y ausencia de eyaculaciones. Tanner G1-2P2, volumen testicular 25/25 cc. Analítica hormonal: hormonas tiroideas normales, FSH 2,5 UI/l, LH 0,8 UI/l, testosterona 12 ng/dl, prolactina 546 ng/ml. Secreción nocturna de gonadotrofinas plana. RNM hipotalamo-hipofisaria: macroprolactinoma. Se inició bromocriptina, al mes normalizó los niveles de prolactina y aumentó la testosterona a 349 ng/dl, a los 10 meses presentó Tanner G4P4 volumen testicular 30/30 cc, velocidad de crecimiento 4 cm/año, y se normalizó la RNM. Actualmente continúa con tratamiento.

Conclusiones: *1.* Unicamente el paciente que presenta macroprolactinoma tiene disminuída la secreción de gonadotrofinas. *2.* El resto de pacientes presentan gonadotropinas dentro de la normalidad pero con clínica de trastornos gonadales. La clínica se normaliza al disminuír la secreción de prolactina.

101
RETRASO PUBERAL EN PACIENTE CON HIPERPROLACTINEMIA

M.P. Martín-Tamayo Blázquez, M. Nuñez Estevez y J.J. Cardesa García

Hospital Materno-Infantil Badajoz. Endocrinología Infantil. Badajoz.

Introducción: la hiperprolactinemia en la edad pediátrica es causa de amenorrea primaria, retraso puberal y galactorrea entre otras. Entre las principales causas de hiperprolactinemia destacan la medicamentosa, el hipotiroidismo primario, causas neurogénicas y enfermedades hipotalámicas e hipofisarias (entre las que se encuentra el prolactinoma) entre otras.

El prolactinoma es el adenoma hipofisario más frecuente en la población, sin embargo constituye una entidad rara en la edad pediátrica y puede manifestarse por síntomas propios de la hiperprolactinemia o por los efectos compresores de la neoplasia. El tratamiento de elección son los agonistas dopaminérgicos reservando la cirugía para aquellos casos sin respuesta al tratamiento médico o cuando este no es bien tolerado.

Caso clínico: Mujer de trece años y medio que es remitida a nuestra consulta por presentar estrías en glúteos. No refiere antecedentes de interés. La exploración es normal, con talla y peso en P25-50 de acuerdo con talla diana y tensión arterial normal. Se aprecian algunas estrías en glúteos poco pigmentadas y escaso desarrollo puberal (A1-2, P1-2, S1-2) por lo que se solicita hemograma, bioquímica general, edad osea, serología celiaca y estudio hormonal (T4, TSH, ACTH, cortisol, 17-OH-Progesterona, LH, FSH, estradiol y prolactina) siendo todos los estudios normales prepuberales salvo la prolactina que presenta niveles repetitivamente elevados (102 y 116 ng/ml) por lo que se realiza RMN en el que se visualiza un microadenoma hipofisario. Es diagnosticada de hiperprolactinemia y microadenoma hipofisario y se instaura tratamiento con agonista dopaminérgico con normalización progresiva de los niveles de prolactina e inicio posterior de desarrollo puberal.

Comentarios: nuestra paciente venía remitida para estudio suprarrenal por presentar estrías en glúteos, sin embargo debido al escaso desarrollo puberal que presentaba se decidió iniciar estudio por retraso puberal.

El retraso puberal puede ser debido a hipogonadismos, hiperprolactinemias, alteraciones suprarrenales y celiaquía entre otras.

Pensamos que la hiperprolactinemia puede ser una entidad infradiagnosticada en pediatría debido a la dificultad para detectar en esta etapa de la vida sus síntomas más característicos como son las alteraciones menstruales, por lo que nos parece importante la determinación de los niveles de prolactina ante cualquier sospecha de alteración o retraso del desarrollo puberal

102
POLIDIPSIA PRIMARIA EN LA EDAD PEDIÁTRICA

Y. Alins Sahun, W. Fayad, P. Czernichow

Hôpital Robert Debré. Endocrinologie et Diabétologie pédiatriques. Paris

Introducción: La polidipsia primaria, trastorno relativamente frecuente en psiquiatría, ha sido poco estudiada en la edad pediátrica. En esta enfermedad, la poliuria es debida al exceso de ingesta hídrica y provoca, secundariamente, una supresión fisiológica de la secreción de hormona antidiurética (ADH). Es un diagnóstico de exclusión, que obliga a descartar la existencia de enfermedad sistémica, patología neurohipofisaria o alteración renal, antes de considerar la posibilidad de un defecto primario de la regulación hídrica.

Objetivo: Describir la presentación clínica y la evolución de la polidipsia primaria infantil.

Material y métodos: Estudio prospectivo de 9 pacientes, de edades comprendidas entre 12 m y 15 aňos, referidos al Servicio de Endocrinología Pediátrica por polidipsia, entre noviembre de 1994 y Febrero de 1998. Tras descartar la existencia de una poliuria osmótica, un test de restricción hídrica fue realizado a todos los pacientes, asociando Desmopresina (DDAVP) intranasal en caso necesario.

Resultados: La edad media al diagnóstico fue de 5,6 (1-15) aňos, con un porcentaje similar de varones y mujeres (45 vs 55%). Todos los pacientes presentaban una auxología normal en el momento de su evaluación, independientemente de la duración previa de la sintomatología (entre 2 y 12 meses). La exploración clínica cuidadosa asociada a un test de restricción hídrica permitio el diagnóstico de polidipsia primaria en 6 pacientes (66% de los casos). El test de DDAVP intranasal fue

Tabla 1.

Características	Pac 1	Pac 2	Pac 3	Pac 4	Pac 5	Pac 6	Pac 7	Pac 8	Pac 9
Sexo	varones	mujeres	mujeres	mujeres	varones	varones	varones	varones	mujeres
Edad (aÀos)	$4^{9/12}$	$1^{3/12}$	1	$4^{10/12}$	12	$1^{6/12}$	8	15	26/12
Ingesta hídrica ml/dia	3.000	1.500	450	2.000	9.000	2.000	3.000	3.750	3.000
Evolución (meses)		3 m		12 m	2 m	12 m	>12 m	3 m	12 m
Restricción hídrica (h)	13	14	8	10	13	11	12	18	13
Osm urinaria post deprivac.	806	521	1.077	1.100	850	932	865	810	753
Osm urinaria tras DDAVP	No	996	No	No	No	No	No	877	753
Osm plasmat post deprivac.	292	285	normal	294	292	294			
Recuperación (meses)	2m	6 m	<1 m	1,5 m	Pérdida seguim	4 m	Mejoría parcial	Pérdida seguim	Fracaso tto.

necesario en 3 pacientes con concentración urinaria en los límites de la normalidad. En dos casos se realizó una Resonancia Magnética Nuclear cerebral para evaluar el área hipotálamo-hipofisaria. La señal hiperintensa de la neurohipófisis fue objetivada en ambos casos.

En el caso 2, la polidipsia resultó ser secundaria al tratamiento inadecuado del estreñimiento por parte de los padres. En el Paciente 7, con antecedentes de polidipsia en 2 generaciones, un factor comportamental ambiental podría estar implicado. En otros 2 casos (pacientes 5 y 6) se objetivaron dificultades psicológicas.

Conclusiones: *1*. La polidipsia primaria en la edad pediátrica se presenta, fundamentalmente, en edades tempranas (por debajo de los cinco años). *2*. El test restricción hídrica de fue diagnóstico en 8 pacientes. El paciente 2 requirió múltiples administraciones de DDAVP intranasal para inducir una concentración urinaria normal. *3*. Factores ambientales (comportamentales) o creencias erróneas de los padres pueden estar en la génesis de la polidipsia. *4*. La polidipsia primaria infantil es un trastorno autolimitado.

103
ESTATUS EPILÉPTICO Y SECRECIÓN INADECUADA DE ADH

C. del Castillo Villaescusa, A. Abeledo Gómez, A. Clement Paredes, P. Barona Zamora y J. Marín Serra
Hospital Universitario Dr.Peset. Pediatría. Valencia.

Introducción: El síndrome de secreción inadecuada de ADH (SSIADH) consiste en una excesiva secreción de ADH para los estímulos osmóticos o de volumen que recibe el paciente. La etiología es diversa, desde patología pulmonar, neurológica, tumoral, fármacos o tras postoperatorios neuroquirúrgicos. Dentro de la patología neurológica el estatus epiléptico es una causa poco frecuente de estímulo anómalo de ADH.

Caso clínico: *Anamnesis:* Escolar mujer de 10 años remitida por dolor abdominal, vómitos y somnolencia excesiva de dos días de evolución. No fiebre ni otros síntomas asociados.

Antecedentes personales: Perinatal normal. Retraso psicomotor detectado desde los 15 meses. No control de esfínteres.

Controlada en Neuropediatría desde los 3 años con diagnóstico de ausencias (EEG típico) y sospecha de síndrome de Landau-Kleffner. Tratamiento con ácido valproico en retirada por permanecer asintomática los dos últimos años. RNM a los 4 años normal.

Antecedentes familiares: Sin interés.

Exploración clínica: Peso 31 kg, Tª 36,2 ºC, PA 100/60 mmHg, FC 90 lpm, FR 14 rpm, Sat.O 2,97%

Regular estado general, desorientación espacial y lenguaje incoherente, deacaimiento, con el resto de exploración neurológica normal. Buena coloración e hidratación, no hay edemas periféricos, auscultación cardiopulmonar normal, abdomen blando y depresible sin masas ni hepatoesplenomegalia, con dolor difuso en hipogastrio y ambas fosas ilíacas sin defensa, ORL normal, no rigidez de nuca ni signos meníngeos.

Exploraciones complementarias:

En urgencias. Hemograma: hematíes 3.780.000, Hb 11,6 gr/dl, hematocrito 32,8%, leucocitos 13.200 (L18,6%, M8,6%, N72,5%, E0.1%), plaquetas 289.000.

Bioquímica: glucosa 170 mg/dl, urea 22 mg/dl, creatinina 0,5 mg/dl, GPT 12 UI/l, amilasa 48 UI/l, Na 130 mEq/l, K 4,3 mEq/l, Cl 94 mEq/l. PCR 5,3 mg/l.

Gasometría venosa: pH 7,29, pCO2 49,8, bicarbonato 23,7

Orina (anormales y sedimento): densidad 1007, pH 7, cetonuria 5 mg/dl, resto negativo.

RX tórax y ecografía abdominal normales.

Durante la evolución (tras la convulsión). Bioquímica: glucosa 130, urea 14, creatinina 0,4, Na 116, K 4, Cl 83, calcio 9,4, GPT 3, amilasa 159, proteínas totales 6,1.

Osmolaridad suero: 235 mOsm/kg.

Gasometría venosa: pH 7,35, bicarbonato 19, EB -5.

LCR: citobioquímica y cultivo normales. PCR para M.tuberculosis, varicela, herpes simplex, CMV, VEB y Toxoplasma negativa.

Amonio: 31 micromol/l.

TSH 2,53, T4 1,3.

Carnitina total y libre, ácidos orgánicos en orina, aminoácidos en sangre y aminoácidos en orina: normales.

RNM cerebral y TAC con contraste normales. Fondo de ojo normal.

Mantoux negativo.

Evolución: Ingresa ante la persistencia de vómitos, dolor abdominal y somnolencia. Tras 24 horas del ingreso y de forma brusca, presenta episodio de mirada perdida y movimientos tonico-clónicos de 3 minutos de duración que cede espontáneamente, presentando un segundo episodio diez minutos después que cede con tratamiento (diacepam rectal y bolo de ácido valproico iv). En la analítica practicada en ese momento presenta hiponatremia severa (116 mEq/l) verdadera (hipoosmolaridad plasmática) con sodio urinario elevado e

hiperosmolaridad urinaria (mayor que la plasmática) sin signos de deshidratación-hipervolemia (por falta de control urinario no tenemos diuresis). Se interpreta como SSIADH, pautándose bolo de cloruro sódico iv, furosemida iv y restricción de líquidos de mantenimiento hasta 40% de sus necesidades basales, con aporte de sodio según pérdidas urinarias horarias. Normalización de electrolitos plasmáticos en las siguientes 24 horas. Se descartan diferentes causas y se interpreta el SSIADH secundario a su estatus eléctrico junto con vómitos (probablemente debidos ya a su estatus eléctrico). El EEG muestra estatus eléctrico cerebral no convulsivo que mejora con ácido valproico a dosis progresivas y clonacepam.

Conclusiones: El SSIADH puede desarrollarse en multitud de patologías. Las alteraciones neurológicas son una de las muchas situaciones donde lo podemos encontrar, y en concreto el estatus epiléptico. Es importante tener siempre presente que las alteraciones hidroelectrolíticas pueden complicar cualquier patología, tanto por alteración en el contexto de la enfermedad como de forma iatrogénica en el tratamiento instaurado.

104
PSEUDOHIPOPARATIROIDISMO CON PUBERTAD ADELANTADA

R. Ruiz Cano, C. Sánchez González, G. Pérez de Nanclares**, A. Pérez Pardo y A. Vidal Company

S. Endocrinología Pediátrica. S. Pediatría. CHU Albacete. **Unidad de Investigación Hospital de Cruces. Baracaldo.

Introducción: Los pseudohipoparatiroidismos (PHPTH) se caracterizan por presentar una resistencia periférica a la acción de la parathormona (PTH), objetivándose unos niveles séricos de calcio bajo, aunque no siempre, con fósforo alto y PTH en suero elevada. Según presenten o no mutaciones del gen de la proteína G, osteodistrofia de Albright, respuesta a la PTH exógena (niveles de AMPc en orina) y de otras hormonas en suero los pseudohipoPTH se han clasificado en varios tipos (Ia, Ib, Ic, II y pseudopseudoHPTH). Presentamos un caso de PHPTH con normocalcemia y con mutación *de novo* del gen de la proteína G.

Caso Clínico: *Motivo de Consulta*: Niño de 13 años y 4 meses que es remitido desde su Centro de Salud, por talla baja y desarrollo sexual rápido. *Antecedentes personales*: Embarazo normal, parto a término finalizado mediante cesárea por SFA. PRN: 2800gr; LRN: 48 cm. Ingresó de RN por sospecha de sepsis. PLV desde el inicio, tuvo problemas con la alimentación en la lactancia. Calendario vacunal correcto. Desarrollo psicomotor: mal rendimiento escolar (repetidor de un curso), precisó tratamiento con logopeda. Pubarquia a los 10,5 años. *Antecedentes familiares*: Madre 39 años G/A/V: 2/0/2. Sana. T: 154,4 cm Mq 11,5 años. Padre 42 años sano. T: 173 cm. Hermana 17 años sana. T: 165 cm. Mq 11,5a. No pubertades precoces en la familia. No hirsutismos. *Exploración física*: Peso: 49 kg (p75). Talla: 146 (p3-10). Brazada: 143 cm. IMC: 23 (P 90-97) SI: 69 cm; SS/SI = 1,07 ↑ Extremidades cortas y frente prominente. Alteraciones dentarias con asimetría mandibular. 4º metacarpiano izquierdo y metatarsianos cortos. Genitales externos: pene normal, P 5; testes en bolsas de 20 ml. Resto de EF normal. *Exploraciones complementarias*: Perfil óseo: Ca 9,2 mg/dl (8,1-10,4). P 6,1 mg/dl (2,7-4,5). Mg: 1,95. PTH 230 pg/ml (10-65). Fosfatasa Alcalina 160 (98-279). 1-25 y 25 OH vitamina D: normales. Perfil hormonal: TSH 5,09, 8,1 y 8,2; T4 libre 1,13 ng/dl. Cortisol 6,1 mcg/dl (6-30). Testosterona: 10,4 ng/dl; FSH: 6,01 mU/ml; LH: 5,38 mU/ml; E2: 53 pg/ml. Test de estímulo de GH (ng / ml) tras hipoG insulínica: 3,8-0,6 - 21,4-34,3. IGF1: 221 ng/ml. Cortisol basal: 11,8 pg/ml; a los 60´ de hipoG: 26,6 pg/ml. Test de TRH: TSH 20´: 32,4; 30´: 26,4 y a los 60´: 18,4. ADH basal: 4,18 pg/ml; Osmol P: 290; Osmol O: 667. Otras: Cariotipo: 46 XY. Orina: Sistemático: normal. Ca en orina: 1,4 mg/dl; Ca/creatinina: 0,02. P en orina: 102 ml/dl; cociente P/Cr: 0.9. Pruebas de imagen: Edad ósea: 17,5 años (EC: 13,3 a). Serie ósea: Disminución del 4º meta mano izquierda con falanges, metacarpianos y metatarsianos cortos. No otras alteraciones displásicas. No calcificaciones subcutáneas. TAC craneal: normal, no se observan calcificaciones. Ecografía paratiroidea: normal. Estudio del gen de la proteína G (GNAS1) del cromosoma 20q13: mutación en el exón 5 en uno de los alelos, consistente en el cambio de metionina por isoleucina (Met110Ile). Los padres no presentan la mutación.

Evolución: Mantuvo los niveles de calcio en límites normales sin tratamiento. No creció más quedando con una talla de adulto de 146 cm, siendo su talla diana de 170,2 cm. Presenta mialgias intensas en muslos y brazos sin que se observen calcificaciones a esos niveles.

Discusión: La mutación del gen de la proteína G así como las alteraciones características de la osteodistrofia hereditaria de Albright (OHA) se observan en el PHPTH 1a y en el pseudopseudohipoparatiroidismo (pPHPTH) diferenciándolas de los otros tipos de pseudohipoPTH. Por la mutación en el gen que codifica a la proteína G, ambas formas pueden presentar resistencia a la acción de otras hormonas dependientes de la proteína G. En nuestro caso hay una elevación leve de la TSH con otras hormonas normales. El calcio puede ser normal, en ambas formas de pseudohipoparatiroidismo, en los primeros años de vida. Cuando la mutación la transmite la madre, en el hijo se desarrolla un PHPTH tipo 1a, pero si proviene del padre será un pPHPTH. En nuestro caso la mutación era de novo por lo que la única forma de diferenciarlos sería midiendo la AMPc en orina y la reabsorción tubular de fosfato tras la administración de PTH exógena, que no está disponible en nuestro país. La progresión rápida de la pubertad y la aceleración de la maduración ósea en nuestro paciente, se explican porque esta mutación es termodependiente, siendo inactivadora a 37 ºC y activadora a 33 ºC (temperatura testicular). Su grado de obesidad no es muy intenso porque el niño realiza mucho deporte.

Conclusiones: En los varones, por la mutación del gen de la proteína G, se activa la acción de la LH produciendo una pubertad rápida y corta empeorando aún más la talla de adulto. Como en nuestro caso, sería deseable disponer de PTH exógena para la confirmación del diagnóstico.

105
HIPOPARATIROIDISMO Y PSEUDOHIPOPARATIROIDISMO: EXPERIENCIA EN EL TRATAMIENTO CON ALFACALCIDOL

M. Clemente León, M. Gussinyer, D. Yeste, M.A. Albisu, R. Cebrián y A. Carrascosa

Hospital Materno-Infantil Vall d´Hebron. Pediatría. Barcelona.

Introducción: En el hipoparatiroidismo existe una deficiente conversión renal de 25-OH-vitamina D3 en su forma activa 1,25-$(OH)_2$-D3. El tratamiento requiere la administración de dosis altas de vitamina D o la utilización de sus metabolitos hidroxilados en posición 1 (1,25-$(OH)_2$-D3 y 1α (OH) D). La reciente aparición del metabolito alfacalcidol (1α (OH) D) de fácil dosificación (dosis mínima administrable en gotas 0.1 µg/día) y manejo ha permitido mejorar el control de los niveles de calcio y fósforo de algunos pacientes.

Objetivo: Evaluar la respuesta al tratamiento con vitamina D de los casos de hipoparatiroidismo y pseudohipoparatiroidismo tratados en nuestra unidad.

Pacientes y métodos: Estudio retrospectivo en 16 pacientes (8 niños y 8 niñas) diagnosticados de hipoparatiroidismo (tiroidectomía, n =6; DiGeorge, n = 2, sr. poliglandular autoinmune, n = 2; alteración del sensor del calcio, n = 2; asociación CHARGE, n = 2; hemocromatosis, n = 1; idiopático, n = 1) y en 4 pacientes (2 niños y 2 niñas) diagnosticados de pseudohipoparatiroidismo (3 tipo Ia y 1 sin fenotipo de Albright). Valoración de calcio y fósforo en plasma y de calciuria antes y después del tratamiento con vitamina D. Se consideró calciuria patológica la superior a 5 mg/kg/día o el cociente Ca/cr orina > 0,2.

Resultados: Cinco pacientes recibieron tratamiento inicial con vitamina D2 o D3 a dosis de 1.000-15.000 UI/día, 12 recibieron tratamiento con calcitriol (10 como tratamiento inicial y 2 de segunda opción) a dosis de 0,25-1,5 mcg/día y 8 con alfacalcidol (2 inicialmente y 6 de segunda opción) a dosis de 0,2-1,8 mcg/día. Motivo de cambio de calcitriol a alfacalcidol: mal control (n = 4), calciuria patológica (n = 2). No se observaron diferencias significativas ($p < 0.05$) en el incremento del calcio ni en el descenso del fósforo entre el tratamiento con calcitriol y con alfacalcidol. Cinco pacientes presentaron calciuria patológica, 4 durante el tratamiento con calcitriol a dosis de 1-1,5 µg/día y 1 con alfacalcidol a dosis de 1 µg/día. Ningún paciente presentó nefrocalcinosis.

(Tabla pie de página)

Conclusión: el alfacalcidol es una buena opción terapéutica para el tratamiento del hipoparatiroidismo y del pseudohipoparatiroidimo. Frente al calcitriol presenta como ventajas su fácil dosificación y el menor riesgo de intoxicación, no observando diferencias en su eficacia.

106
PSEUDOHIPOALDOSTERONISMO TIPO I. FORMA MÚLTIPLE

J.M. Martos Tello, E. Muñoz, Aranzazu, C. Vicente Calderón, A. Gutierrez Macías y S. Gracia Manzano

Hospital virgen de la arrixaca. Pediatria. Murcia.

Introducción: El término Pseudohipoaldosteronismo se utiliza para designar la falta de respuesta del túbulo renal a la Aldosterona. El tipo I se caracteriza clínicamente por síndrome pierde sal. Existen dos formas de esta entidad, la forma renal (AD) y la múltiple (AR) y que afecta a varios órganos. Presentamos un caso de forma múltiple.

Caso clínico: Neonato mujer de 9 días de vida remitida desde Hospital Comarcal tras parada cardiorrespiratoria. Antecedentes familiares: Madre 38 años, GAV 8/2/6. Padre sano. Origen magrebí. Consanguinidad. 2 hermanos fallecidos entre el 1er y el 3er mes de vida por causas no aclaradas.

Antecedentes Personales: Gestación controlada, sin incidencias. Parto; cesárea por desproporción a las 42 semanas. Apgar 9/10. Peso al nacimiento: 3.000g. Ingresado en hospital de origen desde los 6 días por episodio de apnea, rechazo de alimentación y vómitos.

Exploración física: FC 130 lpm, FR 30 rpm, SatO2: 100%. (FiO2 0.5). Intubado por vía nasotraqueal. Mal estado general. Regular hidratación. Buena ventilación sin soplos. Ruidos transmitidos de vías altas. Abdomen sin organomegalias. Genitales externos femeninos normales. Resto sin hallazgos.

Exploraciones complementarias destacables:

Hemograma: 18280 leucocitos (72%N, 21%L), Hb/HCT: 18,3/49%. *Coagulación normal*. *Bioquímica:* Glu 58, Creat 0,59, U 7, Ca 9,9, Na 118, K 9,5, Cl 91. *Gasometría:* PH 7,11, PCO2 44, HCO3 13,7, EB -13,9, Lact 4,9. *Bioquímica orina:* Na_u117 (?), K_u (?) FENA 1,5%. *Determinaciones hormonales:* ACTH 107 pg/ml (16,2-79), ARP 23,7 ng/ml (3,14-16,05), Aldosterona basal > 2000 (43,5-1460), 17OH-P 49,9 ng/ml (2,60-18,94), DEAHS 1,95 mcg/ml (0,15-2-1), Cortisol.0,8 (VN. 0-8) *Test del sudor:* ClNa 100 mEq/l (↑). Pendiente de resultados de estudio de mutaciones del canal de Na (remitidas muestras de ambos progenitores y del caso)

Evolución y tratamiento: Ingresa en UCI-neonatal. Ante la situación de acidosis metabólica con hiponatremia e hiperpotasemia se inician medidas terapéuticas para insuficiencia suprarrenal con hidrocortisona, fluorhidrocortisona y terapia antipotasio precisando diálisis peritoneal y administración de lidocaina por arritmias. Tras conocer resultados de niveles hormonales y establecer sospecha diagnóstica de Pseudohipoaldosteronismo Tipo I se suspenden progresivamente, glucocorticoides y mineralcorticoides. Ha precisado varios ingresos de larga duración por descompensación metabólica. En la actualidad 6 meses de vida, presenta discreto retraso psicomotor e infecciones respiratorias de repetición. Tratamiento de mantenimiento con suplementos de Na, HCO3 y Resín Calcio.

	Al diagnóstico (n = 20)	Inicio calcitriol (n = 12)	En tratamiento con calcitriol (n = 12)	Inicio alfacalcidol (n = 8)	En tratamiento con alfacalcidol (n = 8)
Edad (años)	7,46 ± 6,75	12,1 ± 5,5	14,2 ± 5,0	10,6 ± 6,2	12,2 ± 5,8
Calcemia (mg/dl)	6,2 ± 0.76	6,8 ± 0,43	8,2 ± 1,51	7,9 ± 1,02	9,0 ± 0,77
Fosforemia (mg/dl)	8,2 ± 1,4	7,5 ± 1,56	5,6 ± 1,31	6,0 ± 1,25	5,7 ± 1,01

Discusion: Si bien la situación bioquímica inicial de este paciente orienta hacia patología suprarrenal, la no virilización de genitales externos limita el diagnóstico a trastornos de mineralorticoides. Los niveles hormonales de aldosterona y renina (muy elevados) confirman el diagnóstico de Pseudohipoaldosteronismo tipo I. La existencia de consanguinidad en progenitores, la clínica respiratoria de repetición y los niveles de ClNa en sudor dirigen hacia la forma múltiple de esta entidad aunque el diagnóstico de certeza se obtendrá con el estudio molecular.

Conclusiones: *1.* El Pseudohipoaldosteronismo tipo I es una entidad rara, hereditaria caracterizada por la falta de respuesta renal a los mineralcorticoides, pérdida salina, hiponatremia, hipernatriuria hipercaliemia y acidosis metabólica. *2.* El diagnóstico se establece ante situaciones de pérdida salina con niveles muy elevados de aldosterona.y renina. *3.* El diagnóstico diferencial debe establecerse con situaciones de hipofunción mineralcorticoide. *4.* El tratamiento se basa en aporte sódico, y medidas antipotasio.

107
SÍNDROME DE BECKWITH WIEDEMANN Y REPRODUCCIÓN ASISTIDA

P. Lapunzina Badia, L. Magano, A. Delicado, M.L. de Torres, M.A. Mori, I. Vallcorba, L. Fernández, M. Palomares, M. Segovia, C. Perandones, I. Lopez Pajares, S. Pasqualini y R. Gracia

Hospital Universitario La Paz. Madrid. Centro Nacional de Genética y Halitus. Buenos Aires. Servicio de Genética y Endocrinología Infantil. Madrid.

Sobre 67 pacientes con Síndrome de Beckwith-Wiedemann con datos completos en el Registro, 8 niños han nacido mediante técnicas de reproducción asistida.

En la tabla se exponen las características principales de estos pacientes:

# Pac.	Tipo de embarazo	Gemelaridad	Concordancia de enfermedad en el otro gemelo	Estudios moleculares
1	FIV	Doble	No	UPD
2	ICSI	Doble	No	Hipometilación de LIT1
3	ICSI	Doble	No	Hipometilación de LIT1
4	ICSI	Doble	No	Hipometilación de LIT1
5	ICSI	Simple	-	Hipometilación de LIT1
6	ICSI	Doble	No	Hipometilación de LIT1
7	ICSI	Triple	Uno si otro no	Pendiente
8	ICSI	Triple	Uno si otro no	Pendiente

Los datos que observamos confirman las comunicaciones realizadas por otros registros e investigadores en poblaciones de pacientes con SBW en la que se ha observado un incremento de la gemelaridad y de pacientes nacidos con técnicas de reproducción asistida.

Estos datos orientan a mecanismos epigenéticos intrínsecos probablemente asociados tanto a las técnicas de reproducción asistida como al proceso biológico de gemelaridad.

108
SÍNDROME DE NOONAN: FAMILIA CON MUTACIÓN N308D GEN PTPN11 EN TRES MIEMBROS

M. Zapico Álvarez-Cascos, A. Gutierrez, B. Ezquieta, L. Ruiz, I. Martin y J. Flores

Hospital Universitario General Alicante. Unidad Endocrinolgia Infantil. Alicante.

Introducción: El síndrome de Noonan es un síndrome malformativo congénito, autosómico dominante, caracterizado por distintos defectos cardiacos, talla baja y anomalías faciales. Su diagnóstico se basa en una serie de criterios clínicos mayores y menores. Algunos estudios han encontrado una mutación en el gen PTPN11 en el 100% de los casos de transmisión familiar y en el 50% de los casos de aparición esporádica. En la actualidad se han descrito 19 diferentes mutaciones, siendo la más frecuente N308D. En relación con esta mutación se ha observado un mayor índice de estenosis valvular pulmonar.

Material y métodos: Se realizó examen clínico, estudio cardiológico y genético en una mujer afecta de S.Noonan (caso índice), sus 7 hermanos (4 varones y 3 mujeres) y su madre. Para el estudio genético se realiza extracción de DNA por procedimientos estándar a partir de sangre entera en EDTA. PCR y secuenciación directa de las regiones codificantes y de fronteras intrón/exón del gen PTPN11 (descrito por Kosaki et al, J Clin Endocrinol Metab 2002).

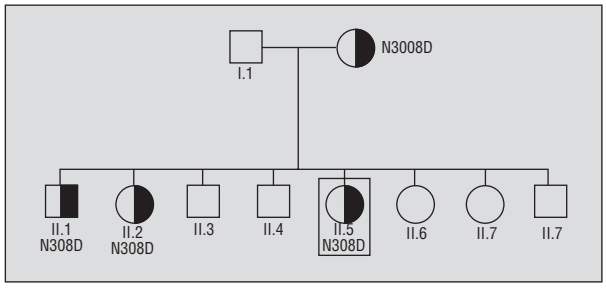
Resultados: Aspectos clínicos de los miembros que presentan la mutación N308D del gen PTPN11:

Caso índice (II.5 hija): Talla baja, rasgos faciales típicos, cubito valgo, CIA, insuficiencia valvular pulmonar con estenosis funcional pulmonar y dilatación aorta ascendente.

Madre: Talla baja, no cardiopatía, ni rasgos faciales típicos..

II.1 hijo: Talla baja, no cardiopatía, rasgos faciales típicos y cubito valgo.

II.2 hija: Talla baja, rasgos faciales característicos, válvula aórtica bicúspide, prolapso mitral y dilatación aorta descendente. Estudio gen PTPN11



Conclusiones: En la familia estudiada la mutación N308D es trasmitida por la madre cuyo fenotipo es menos sugestivo del S. Noonan que en el caso de los tres hijos con dicha mutación (trasmisión madre:padre 3:1). La correlación fenotipo-genotipo en todos los hermanos con la mutación N308D del gen PTPN11 es alta, si bien con expresión fenotípica variable. Sólo un miembro de la familia con la mutación N308D estudiada presenta valvulopatía pulmonar (caso índice), descrita en la literatura como la cardiopatía más frecuente asociada a dicha mutación. Los hermanos que no muestran la mutación N308D no presentan cardiopatía congénita ni rasgos característicos del S.Noonan.

109
SÍNDROME DE TURNER. NUESTRA CASUÍSTICA

M.P. Martín-Tamayo Blázquez, M. Nuñez Estevez y J.J. Cardesa García
Hospital Materno-Infantil. Endocrinología Infantil. Badajoz.

Introducción: el síndrome de Turner (ST) es aquel caracterizado por monosomía total o parcial del gonosoma X, disgenesia gonadal, fenotipo turneriano, retraso del crecimieno e infantilismo sexual.
Objetivo: conocer las características de los pacientes diagnosticados en nuestro hospital de ST y compararlas con los resultados obtenidos en la literatura.
Paciente y métodos: revisamos retrospectivamente 17 pacientes con diagnóstico de ST controlados en los servicios de endocrino y genética del Hospital Materno-Infantil de Badajoz. Se excluyen 3 de ellos por dificultades en la recogida de datos. Analizamos las siguientes variables: motivo de consulta inicial, edad al diagnóstico, cariotipo, fenotipo, patología asociada, desarrollo puberal y velocidad de crecimiento.
Resultados: el motivo de consulta inicial más frecuente de estas pacientes fue la talla baja (50%). La edad media de diagnóstico fue de 4 años y 2 meses. Respecto al genotipo el 43% tienen una monosomía completa, el 21% una monosomía parcial y el 36% mosaicismos. El 85% de los pacientes presentaban fenotipo turneriano. Así mismo también el 85% presentaban patología asociada, siendo las más frecuentes las enfermedades autoinmunes (64%) y dentro de estas la tiroiditis linfocitaria crónica. El desarrollo puberal apareció de forma espontanea en el 14% de las pacientes mientras que el 43% precisó tratamiento hormonal para su desarrollo encontrándose el resto aún en edad prepuberal. En cuanto al crecimiento el 78% de las pacientes recibió tratamiento con GH y el total de pacientes se encuentra actualmente en P75-90 en las gráficas de crecimiento para niñas con ST.
Conclusiones: debido a la alta prevalencia del ST consideramos importante conocer sus características fundamentales para poder realizar un diagnóstico precoz del mismo y con ello mejorar el abordaje clínico-terapeútico de estas pacientes. Nuestros resultados se muestran concordantes con la literatura revisada.

110
SÍNDROME DE PRADER-WILLI EN PRETÉRMINO DE 33 SEMANAS DE GESTACIÓN

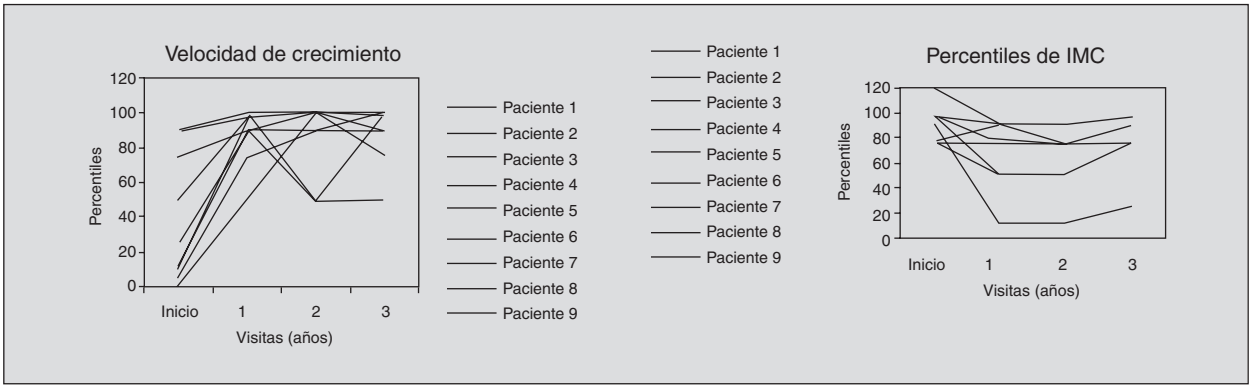
I. Leiva Gea, E. García-Triviño, V. Esteban Marfil, M.D. Gámez Gómez, E. Caro Cruz y J. de la Cruz Moreno
Complejo Hospitalario de Jaen. Pediatria. Jaen.

Introdución: El síndrome de Prader-Willi (SPW) se trata de un desorden neuroendocrino descrito por primera vez en 1956 por Prader, Labhart y Willi. Su incidencia global se estima entre 1/10.000 y 1/25.000 recien nacidos vivos. Se trata de recién nacidos de ambos sexos que se caracterizan por hipotonía, hiporreflexia, escasez de movimientos y alteraciones deglutorias. Su diagnóstico resulta difícil en el periodo neonatal ya que el fenotipo dismorfológico y conductual típico no está presente hasta años posteriores. Los datos más recientes en relación con la alteración genética que subyace en el SPW señalan que el 65% de los casos deben a delecciones de la región 15q 11-13 de procedencia paterna, hasta el 25% de los casos disomías uniparentales del cromosoma 15 materno y entre 2 y 5% de los pacientes restantes muestran un patrón de metilación alterado que podría corresponder a la existencia de una mutación en el centro de "imprinting" que regule la desmetilación (activación) de la región 15q 11-13 de origen paterno. Afecta en la mayoría de los casos al gen SNRPN responsable de la expresión de diversos polipéptidos que puede ser diagnosticado por técnicas de hibridación PCR y FISH.
Presentamos un caso de SPW neonatal con estudio genético complementario.
Caso clínico: Pretérmino de 33 semanas de gestación. Antecedentes perinatales: Madre de 26 años de edad. Séptima gestación, 5 abortos anteriores y un hijo varón sano. Gestación actual finalizada en cesárea electiva por polihidramnios y escasos movimientos fetales. RN afecto de hipotonía generalizada, defectos de succión, hipogenitalismo con criptorquidia bilateral y bolsas escrotales hipoplásicas. Se evidencia mejora de hipotonía asi como de la succión. Se realizan las siguientes pruebas complementarias: eco cerebral y abdominal normal. Perfil tiroideo normal. EMG con disminución de la velocidad motora. Cariotipo 46 XY. A las 3 semanas de vida se solicita FISH SPW que evidencia delección paterna de novo 15q 11-13. El diagnóstico temprano permitió una planificación del alta orientada al seguimiento multidisciplinario.
Conclusiones: *1*. Presentación de un caso de SPW en un pretérmino de 33 semanas de gestación diagnosticado al mes de vida. Destacamos la importancia del diagnóstico diferencial incluyendo SPW ante hipotonía neonatal acompañada de defecto de succión e hipogenitalismo. El diagnostico temprano mejora el pronóstico al favorecer una actitud psicopedagógica y terapéutica precoz. *2* Importancia del estudio genético y su aplicación en el consejo de gestaciones posteriores. En el caso presentado debido a una delección, al igual que ocurre en los casos de disomía uniparental, el riesgo de recurrencia en otro hijo se estima inferior al 1%. A diferencia de los casos de mutaciones en el centro del "imprinting", en los cuales el riesgo que puede alcanzar es del 50% en embarazos siguientes, con una probabilidad de portadores de un 25%.

111
SÍNDROME DE PRADER-WILLI Y TRATAMIENTO CON GH EXÓGENA

A. Jordán Jiménez, A. Oliver Iguacel, M. Orio Hernandez M.T. García Ascaso, E. Palomo Atance, E. Villasevil Llanos y R. Gracia Bouthelier
Hospital Infantil La Paz. Endocrinología Infantil. Madrid.

Introducción: Desde 2001 está aprobado el tratamiento con GH en niños con SPW. Con la hormona de crecimiento exógeno el crecimiento y las proporciones corporales de los niños con SPW sufren una gran mejoría tendiendo a la normalidad.El efecto promotor de crecimiento con la GH exógena, excede incluso al descrito con el déficit clásico de GH.
Objetivo: Evaluar los efectos del tratamiento con GH en pacientes diagnosticados de Síndrome de Prader-Willi.
Material y métodos: Se incluyen en el estudio 9 pacientes, 8 varones y una mujer, con edades comprendidas entre 3 y 16 años. La edad media al diagnóstico fue a los 4 meses de vida (rango de recién nacido hasta los 6 años). La talla media al na-



cimiento es de 48 cm (45-50,5). El peso medio al nacer de 2.885 gr. (2.150-3.000). La alteración genética del total de los pacientes era una microdelección intersticial del cromosoma 15. La edad media de inicio del tratamiento con GH es de 6 años y 2 meses. Las dosis de GH empleadas fueron 0,21-0,25 mg/kg/sem. Se analiza la variación de la velocidad de crecimiento, el peso, la talla, el IMC, la masa magra y masa grasa, previo al tratamiento y durante el mismo. También se valora la progresión de la cifoescoliosis, la función tiroidea y el metabolismo hidrocarbonado.

Resultados: Tras un periodo medio de tratamiento de 3 años y seis meses (rango 2,5 de a 6 años) , el tratamiento con GH modificó la velocidad de crecimiento de 5,7 cm/ año a 11,1 cm/año con una p = de 0,006; los percentiles medios de la velocidad variaron del p10 al p97 (p = 0,044). Las variaciones de los percentiles de peso y talla no fueron estadísticamente significativas. El percentil medio del IMC descendió de p75 a p50, pero tampoco se han evidenciado diferencias estadísticas. No se han observado cambios en la alteración en el metabolismo de la glucosa. En un caso se ha observado hiperinsulinismo después de seis meses de tratamiento. No alteraciones en la función tiroidea. Sólo en un caso se ha observado progresión de la escoliosis tras un año de tratamiento.

Conclusiones: El tratamiento con GH aumenta de manera estadísticamente significativa la velocidad de crecimiento en nuestros pacientes. El IMC y la composición corporal mejoran aunque los resultados no son significativos, seguramente por el escaso número de pacientes.

No hemos observado efectos secundarios al tratamiento con GH.

112
TRATAMIENTO CON ALENDRONATO DE LA OSTEOPOROSIS IDIOPÁTICA JUVENIL, A PROPÓSITO DE 2 CASOS

M.E. Gallego, J. Sanchez del Pozo, J. Cruz Rojo y G. LLedó Valera
Hospital doce de Octubre. Endocrinología pediátrica. Madrid.

La osteoporosis (OP) se define como una reducción de la masa o de la densidad ósea debida a una disminución de la formación y/o a un aumento de la resorción ósea, junto con una alteración de la arquitectura del esqueleto. Estas 2 alteraciones suponen un aumento del riesgo de fracturas. En el adulto, según la OMS, se define OP a los valores de densidad mineral ósea (DMO) inferiores a -2,5 DS comparado con la media de la población adulta joven sana de esa misma raza y sexo (t-score < 2,5 DS). En niños aun no existe una definición de consenso, aunque se suele usar para su estimación la comparación de los valores de DMO con los de la población de la misma edad, raza y sexo (z-score). La osteoporosis idiopática juvenil (OIJ) es un proceso infrecuente, generalmente transitorio, caracterizado por una disminución de la DMO que se da en la edad prepuberal en niños previamente sanos. Las formas de presentación pueden ser variadas (dolores óseos, fracturas vertebrales o de metáfisis de los huesos largos) y la clínica suele mejorar con la pubertad. A diferencia de la OI, en la OIJ normalmente no hay antecedentes familiares de OP, no suelen tener fracturas en la infancia o en el periodo preescolar, ni presentan las alteraciones en la dentición ni las escleras azuladas típicas de algunos tipos de OI. El tratamiento actual de la OIJ comprende el uso de suplementos de calcio y vitamina D, y en casos seleccionados se han empleado bifosfonatos, no existiendo aún mucha experiencia con estos fármacos en esta enfermedad. Nosotros recogemos 2 casos de OIJ que presentan mejoría franca con el tratamiento con alendronato sin presentar efectos adversos relevantes.

Caso clínico: 1. Adolescente varón de 13 años sin antecedentes personales de interés, remitido a la consulta de endocrinología por presentar fístulas espontáneas de LCR en oído y nariz (4 intentos de cierre quirúrgico; una de las reaperturas fue secundaria a un traumatismo de mínima intensidad), fractura espontánea de antebrazo y dolores poliarticulares. Exploración física: Talla 150 cm (p25); peso 47,5 kg (p50), estadío Tanner I, no dismorfias, escleras azuladas ni alteraciones en la dentición. Pruebas complementarias (en la primera visita): Hemograma, bioquímica, coagulación, IGF-1, PTH, 25-OH-Vit D, ACTH, cortisol, FSH, LH, Testosterona, hormonas tiroideas, PRL y estudio de función renal (incluyendo excreción de calcio en orina) normales; estudio de malabsorción negativo; Telopéptido N-Terminal del procolágeno I (NTX): 491 (10 veces límite superior); Osteocalcina: 21 (alta), FA osea: 42 (alta); Densitometría: t-score = -4,6 DS y z-score = -2 DS. El paciente fue tratado con suplementos de calcio y vitamina D durante 3 meses sin mejoría en los valores de densitometría, por lo que se inició tratamiento con alendronato oral (70 mg a la semana). Tras 7 meses de tratamiento con alendronato, desaparecieron los dolores poliarticulares y mejoraron en un 50% los valores de z-score (t-score = -3,5 DS y z-score = -1 DS). No se presentaron efectos adversos a la medicación salvo molestias digestivas leves.

Caso clínico 2: Niño de 9 años remitido a la consulta de endocrinología por haber presentado fractura de la 6ª vértebra dorsal tras haber sufrido una caida, y por fractura-aplastamiento de las vértebras T-12 a L-2 tras cuadro de tos. Antecedentes familiares de osteoporosis en la abuela paterna (aplastamientos vertebrales a los 60 años) sin otros antecedentes personales de interés. Exploración física: Talla 145,8 cm (p > 97); peso 53,3 kg (p > 97), IMC = 25, acantosis nigricans en axilas, estadío Tanner I, no dismorfias, escleras azuladas ni alteraciones en la dentición. Pruebas complementarias (en la primera visita): Hemograma, bioquímica, IGF-1, PTH, 25-OH-Vit D, ACTH, cortisol, Testosterona, PRL, hormonas tiroideas y estudio de función renal (incluyendo excreción de calcio en orina) normales; estudio de malabsorción negativo; edad ósea normal; gammagrafía osea: con aplastamientos vertebrales y escasa actividad osteoblástica; Telopéptido N-Terminal del procolágeno I (NTX): 254 (5 veces límite superior); Osteocalcina: 21 (alta), FA osea: 64 (alta); Densitometría: t-score = -6 DS y z-score = -2,5 DS. El paciente comenzó tratamiento con suplementos de calcio y vitamina D, a los que se asoció un mes más tarde tratamiento con alendronato a 70 mg/semana, dosis que tuvo que ser disminuida a 40 mg/semana por presentar dolores oseos. A los 6 meses de tratamiento se incrementaron en un 37% los valores de z-score (t-score = -5,2; z-score = -1,7) y no ha vuelto a presentar fracturas óseas.

113
OSTEOPOROSIS IDIOPÁTICA JUVENIL VS HIPERPARATIROIDISMO. UNA LLAMADA DE ATENCIÓN SOBRE LA RELATIVIDAD DE ALGUNOS ESTUDIOS HORMONALES

R.M. Yang Lai, A. Rubira Tobaruela y I. Gordo

Hospital de La Serranía de Ronda. Málaga. Centro de Salud Villamartin. Cádiz. Pediatría. Rehabilitación. Ronda. Málaga.

Introducción: La Osteoporosis no es un proceso frecuente en la edad pediátrica, como pone de manifiesto la escasez de casos publicados en la literatura. No obstante, el caso que nos ocupa ilustra sobre la necesidad de pensar en ella, aún en ausencia de fracturas óseas, y sobre las dificultades que puede plantear su diagnóstico etiopatogénico.

Caso clínico: Motivo de consulta: Niña de 13 años y 8 meses de edad que consultó por primera vez en el Servicio de Traumatología por dorsolumbalgia intermitente, de años de evolución y por torpeza motora (más al caminar y correr), siéndole diagnosticados isquiotibiales cortos, por lo que fue remitida al Servicio de Rehabilitación, donde se confirma retracción de isquiotibiales. En estudios radiológico y analítico solicitados por Rehabilitación se le detectaron osteopenia/osteoporosis generalizada, vértebras dorsales bicóncavas (7ª a 9ª) y PTH intacta elevada (97,7 pcg/mL), con Ca, P y FA normales, por lo que fue remitida al Servicio de Pediatría con diagnóstico de sospecha de hiperparatiroidismo. A.F.- Madre: esclerosis múltiple; hermana: labio leporino; talla diana: 160,1 cm (Pc 50-25). A.P.- Estrabismo convergente OI intervenido; torpeza motora al caminar "desde siempre"; dorsolumbalgia intermitente desde su primera infancia; ausencia de fracturas óseas; no menarquia. Exploración física: Peso: 54,2 kg (Pc 75-50): sobrepeso. Talla: 157,1 cm (Pc 50-25): acorde con su TD. Locomotor: leve cifosis dorsal. . Dolor dorsolumbar a la palpación vertebral. Isquiotibiales cortos o retraídos. Carrera con tronco en flexión y apoyando toda la planta del pie. Desarrollo puberal: S2-3. No axilarquia ni pubarquia. Resto, sin hallazgos resaltables. Exploraciones complementarias 1: Hematimetría: N. VSG: discretamente elevada (42 mm 1ªh). Ca: N (9,22, 9,11 y 9,51 mg/dL). P: N (4,40, 4,46 y 4,41 mg/dL). Mg: N (2mg/dL). FA: N (157, 146 y 155UI/L). Colesterol T: elevado (187 y 194 mg/dL). LDL-C: elevado (126 mg/dL). HDL-C: N. Osteocalcina: discretamente elevada (40,7 ng/mL) (r 4-17). Exploraciones complementarias 2: TSH, T4-L, Cortisol, Prolactina, FSH, LH, E-2 y TST: N (prepuberales). Insulina y Péptido C: N. 25 (OH) D: N (19 ng/mL) (r 9-37). 1,25 $(OH)_2$ D: N (91pmol/L) (r 28-110) PTH intacta:

– mayo 04 (Hospital A): 97,7 pg/mL (r 7-53)
– febrero 05 (Hospital A): 76,1 pg/mL
– febrero 05 (Hospital B): 27 pg/mL (r 15-60)
– marzo 05 (Hospital A): 55,5 pg/mL
– marzo 05 (Hospital B): 32 pg/mL
– marzo 05 (Hospital C): 57,1pg/mL (r 7-53)

(Nota aclaratoria: Las muestras enviadas a los hospitales A y B en febrero de 2005 procedían de la misma extracción. Las muestras enviadas a los hospitales A, B y C en marzo de 2005 procedían de la misma extracción).

Exploraciones complementarias 3: Orina elemental: N. Orina de 24 h: Hidroxiprolina: N (59,74 mg/g creatinina) (r < 190). Calciuria: N (2,4 mg/k/día). Fosfaturia: N (13,1 mg/k/día). Índice Ca/Creatinina: N (0,13) Filtrado glomerular: N (116 mL/minuto/1,73m^2) Exploraciones complementarias 4: Rx columna dorsolumbar: osteopenia/osteoporosis. Vértebras aplastadas y bicóncavas (7ª-9ª D) Rx caderas: osteopenia/osteoporosis. Mala definición de la articulación sacro-iliaca. Rx rodillas: osteopenia/osteoporosis. Rx lateral de cráneo: moteado en "sal y pimienta". Rx mano izda: EO entre 11 y 12 años (EC 13-4/12 años) y osteopenia difusa leve. Ecografía de paratiroides: N. Ecografía abdominal: N. Densitometría ósea (DXA): DMO < -2 DS.

Juicio Clínico: Osteoporosis Idiopática Juvenil. Evolución: Al cabo de un año, tras instaurar tratamiento con Calcio, vitamina D3 y bifosfonato (pamidronato disódico iv en ciclos semestrales) se apreció una mejoría evidente, tanto clínica como radiológica. No ha presentado ninguna complicación.

Conclusión: Con este caso clínico, que sin ser excepcional, tampoco es frecuente en pediatría, queremos llamar la atención sobre la necesidad de la colaboración entre Servicios y sobre la relatividad del valor diagnóstico de algunas determinaciones hormonales, como la PTH intacta en el caso que nos ocupa