ANALES DE PEDIATRÍA

ISSN 1695-4033

ANALES DE PEDIATRÍA

XXIX CONGRESO NACIONAL DE LA SOCIEDAD ESPAÑOLA DE ENDOCRINOLOGÍA PEDIÁTRICA

Jáen, 18-21 de abril de 2007

Publicación Oficial
de la Asociación Española
de Pediatría (A.E.P.)

Volumen 66 • Extraordinario 1
Abril 2007

ELSEVIER DOYMA

http://www.doyma.es/anpediatr

Volumen 66 • Extraordinario 1 • Abril 2007

ANALES DE PEDIATRÍA

PUBLICACIÓN OFICIAL DE LA ASOCIACIÓN ESPAÑOLA DE PEDIATRÍA (A.E.P.)
MIEMBRO DE LA ASOCIACIÓN INTERNACIONAL DE PEDIATRÍA (I.P.A.)
MIEMBRO DE LA ASOCIACIÓN LATINOAMERICANA DE PEDIATRÍA (A.L.A.P.E.)

Editor Jefe/
Editor-In-Chief
E. González Pérez-Yarza (San Sebastián)

Editores Asociados/
Associate Editors
F. Cabañas González (Madrid)
A. Moreno Galdó (Barcelona)

Consejo Asesor/
Assessor Board
Junta Directiva de la AEP

Consejo Editorial/*Editorial Board*
J. Argente Oliver (Madrid)
A. Blanco Quirós (Valladolid)
J. Boix Ochoa (Barcelona)
G. Buonocore (Siena)
I.M. Callís Bracons (Barcelona)
A. Carceller (Montreal)
J. Casado Flores (Madrid)
M. Casanova Bellido (Cádiz)
L. Castaño González (Bilbao)
M. Castro Gago (Santiago)
N. Cobos Barroso (Barcelona)
F. Cordero (Atlanta)
A. Delgado Rubio (Bilbao)
J. de Paul Ochotorena (San Sebastián)
J.M. Fraga Bermúdez (Santiago)
J. Frías (Tampa)
E. Galán Gómez (Badajoz)
M. García Fuentes (Santander)
A. Greenough (Londres)
J. González de Dios (Alicante)
P. Hüppi (Ginebra)
L. Ibáñez Toda (Barcelona)
D. Jaimovich (Chicago)
R. Jiménez Gonzalez (Barcelona)
J. Lucaya Layret (Barcelona)
L. Madero López (Madrid)
A. Martini (Génova)
J.M. Martinón Sánchez (Santiago)
J.A. Molina Font (Granada)
M. Moro Serrano (Madrid)
J.L. Olivares López (Zaragoza)
J.J. Ortega Aramburu (Barcelona)
I. Pascual Castroviejo (Madrid)
A. Pellicer Martínez (Madrid)
H. Peltola (Helsinki)
J. Pérez Fontan (St. Louis, Missouri)
I. Polanco Allué (Madrid)
J. Quero Jiménez (Madrid)
O. Ramilo (Dallas, USA)
J. Rigau (Puerto Rico)
M. Roig Quilis (Barcelona)
R. Rodríguez (Méjico)
F.J. Ruza Tarrio (Madrid)
X. Sáez-Llorens (Ciudad de Panamá)
P. Sanjurjo Crespo (Bilbao)
J.A. Tovar Larrucea (Madrid)
A. Ugazio (Roma)
A. Valls i Soler (Bilbao)
F. van Bel (Utrecht)

Directores honorarios: M. Bueno Sánchez • J. Rodríguez Soriano

Incluida en Index Medicus/MEDLINE, Excerpta Medica/EMBASE, Índice Médico Español y SCOPUS

ISSN: 1695-4033
Publicación mensual (12 números al año)

Secretaría editorial/*Editorial Office*
analespediatria@doyma.es

Normas de publicación:
www.doyma.es/anpediatr

© Copyright 2007 Asociación Española de Pediatría

ANALES DE PEDIATRÍA®
Asociación Española de Pediatría

Reservados todos los derechos. El contenido de la presente publicación no puede ser reproducido, ni transmitido por ningún procedimiento electrónico o mecánico, incluyendo fotocopia, grabación magnética, ni registrado por ningún sistema de recuperación de información, en ninguna forma, ni por ningún medio, sin la previa autorización por escrito del titular de los derechos de explotación de la misma.

ELSEVIER DOYMA

Travesera de Gracia, 17-21.
08021 Barcelona
Tel.: 932 000 711.
Fax: 932 091 136.

Infanta Mercedes, 90.
28020 Madrid.
Tel.: 914 021 212.
Fax: 914 250 424.

Suscripciones y atención al cliente:
Elsevier Doyma, S.L.
Travesera de Gracia, 17-21
08021 Barcelona
Teléfono 902 888 740
Correo electrónico:
suscripciones@doyma.es

Tarifa suscripción anual	IVA incluido
Personas físicas	154,93 €
Empresas e Instituciones	285,52 €

Precios válidos sólo para España

Protección de datos: Elsevier Doyma, S.L. declara cumplir lo dispuesto por la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal.

Miembro de la Asociación de Prensa Profesional.

Difusión controlada por

Impreso en España
Depósito legal: M-19-240-1968
Esta publicación se imprime en papel no ácido.
This publication is printed in acid-free paper.

ANALES DE PEDIATRÍA EN INTERNET
www.doyma.es/anpediatr

Buscador
Buscar IR

Acceso gratuito al texto íntegro de la publicación, disponible desde el año 2000.

PubMed National Library of Medicine NLM
Referencias bibliográficas con vínculos a Medline

Mail-Alert
Envío personalizado del sumario a su correo electrónico.
Requiere alta manual en www.doyma.es/mailalert

ANALES DE PEDIATRÍA

PUBLICACIÓN OFICIAL DE LA ASOCIACIÓN ESPAÑOLA DE PEDIATRÍA (A.E.P.)
MIEMBRO DE LA ASOCIACIÓN INTERNACIONAL DE PEDIATRÍA (I.P.A.)
MIEMBRO DE LA ASOCIACIÓN LATINOAMERICANA DE PEDIATRÍA (A.L.A.P.E.)

JUNTA DIRECTIVA DE LA A.E.P.

Presidente
A. Delgado Rubio

Vicepresidente 1º
M. Casanova Bellido

Vicepresidente 2º
M.L. Arroba Basanta

Secretaría General
I. Polanco Allué

Tesorero
C. Paredes Cencillo

Director de Anales de Pediatría
E. González Pérez-Yarza

Director página web A.E.P.
C. Díaz Vázquez

Presidente Comité Científico Ejecutivo de los congresos
J. Ardura Fernández

Sociedad de Cirugía Pediátrica
J Vázquez Estévez

Representantes de las Sociedades/Secciones de Especialidades
L. Aldámiz-Echevarría
J. Casas Rivero
J. Eiris Puñal
E. Galán Gómez
P. Jara Vega
L. Sancho Pérez
O. Vall Combelles
J.I. Zabala Argüelles

Presidentes de las Sociedades Regionales
J.J. Cardesa García
F. Domínguez Ortega
J. Elías Pollina
A. Muñoz Hoyos
V. García Nieto
J. Iglesias Solá
J.A. López Soler
J.M. Martín Arenós
V. Martínez Suárez
M.T. Muñoz Calvo
M. Oyarzabal Irigoyen
J. Sánchez Lastres
J.M. del Valle Millán

Presidentes de las Sociedades y Secciones de Especialidades de la A.E.P.

J. Santos de Soto
Cardiología Pediátrica

V. Martínez Ibáñez
Cirugía Pediátrica

A. Palomeque Rico
Cuidados Intensivos Pediátricos

R. Jiménez González
Educación Pediátrica

J. Argente Oliver
Endocrinología Pediátrica

D. González-Lamuño Leguina
Errores Innatos Metabolismo

F. Argüelles Martín
Gastroenterología y Nutrición Pediátrica

E. Guillén Navarro
Genética Clínica y Dismorfología

I. Badell Serra
Hematología Pediátrica

T. Hernández Sampelayo
Infectología Pediátrica

A. Martorell Aragonés
Inmunología Clínica y Alergología Pediátrica

G. Castellano Barca
Medicina del Adolescente

M. Navarro Torres
Nefrología Pediátrica

J.M. Fraga Bermúdez
Neonatología

E. González Pérez-Yarza
Neumología Pediátrica

J. Narbona García
Neurología Pediátrica

P. García-Miguel García-Rosado
Oncología Pediátrica

J. Ruiz-Canela Cáceres
Pediatría de Atención Primaria

J.L. Bonal Villanova
Pediatría Extrahospitalaria y Atención Primaria

J.A. Díaz Huertas
Pediatría Social

J.L. Pedreira Massa
Psiquiatría Infantil

M. Herrera Savall
Radiología Pediátrica

I. Calvo Penadés
Reumatología Infantil

M. de la Torre Espí
Urgencias de Pediatría

http://www.aeped.es

ANALES DE PEDIATRÍA

SUMARIO

XXIX CONGRESO NACIONAL DE LA SOCIEDAD ESPAÑOLA DE ENDOCRINOLOGÍA PEDIÁTRICA

Jaén, 18-21 de abril de 2007

Comité Organizador

Presidente:
Enrique Caro Cruz

Vocales:
Ramón Cañete Estrada
Juan Manuel Fernández García
José Luis Lechuga Campoy
Luis F. López-Canti Morales
Juan Pedro López Siguero
María José Martínez Aedo
Cristóbal Jorge del Valle Núñez

Comité Científico: Junta Directiva de la Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica

Presidente:
Jesús Argente Oliver

Tesorero:
Luis F. López-Canti Morales

Secretaría General:
Lidia Castro Feijóo

Vocales:
Rafael Ruiz Cano
Ramón Nosas Cuervo
Itxaso Rica Extebarría

ENCUENTROS CON EL EXPERTO

1 Radiología de las displasias óseas
I. Pastor

7 Actitud diagnóstica ante hiperglucemias asintomáticas
I. Rica, A. Vela, A. Aguayo y P. Martul

13 Tratamiento de la enfermedad de Graves en la edad pediátrica
R. Barrio Castellanos

18 Talla alta: un enfoque práctico
A. Oliver Iguacel y J. Guerrero Fernández

CONFERENCIAS

24 Metabolic effects of growth hormone
J.J. Kopchick y L. Sackmann-Sala

31 Kisspeptinas y pubertad
M. Tena-Sempere

MESA REDONDA. ENDOCRINOLOGÍA PERINATAL: NUEVOS CONCEPTOS

Moderadores: *L. Audí Parera y M. Pombo Arias*

38 Hipoglucemia neonatal
J. Barreiro, P. Cabanas, A. Fernández-Marmiesse, L. Castro-Feijóo, J.R. Fernández Lorenzo y M. Pombo

46 Metabolismo fosfocálcico
R. Díaz Naderi y L. Suárez Ortega

MESA REDONDA. IMAGEN EN ENDOCRINOLOGÍA PEDIÁTRICA

Moderadores: *A. Ferrández Longás y R. Gracia Bouthelier*

53 La RM en patología infantil del eje hipotálamo-hipofisario
A. Muñoz González y F. Menor

64 Utilidad de la gammagrafía tiroidea
G. Riesco Almarza

69 Valoración radiológica de gónadas y suprarrenales (estado actual)
J.M. Remírez López

COMUNICACIONES

75 Orales
93 Pósters

Radiología de las displasias óseas

Ignacio Pastor Abascal

Radiología Pediátrica. Hospital Universitario Infantil La Paz. Madrid. España.

Las displasias óseas ya se conocían desde la antigüedad. Los egipcios veneraban a las personas afectas a estas enfermedades, les daban educación y llegaban a ser escribas y hasta dioses, como en el caso del dios Path, hace 4.500 años, que correspondía a un acondroplásico.

En la actualidad, las displasias óseas son más infrecuentes por los hallazgos que se producen mediante la ecografía prenatal, que detecta la afectación ósea del feto, como son los acortamientos de miembros, deformidades en la columna y cráneo, lo que lleva al aborto de los fetos con alteraciones.

Tenemos que recordar que las displasias óseas como enfermedades son diferentes de un paciente a otro, y muestran una diferente expresividad dentro de la misma enfermedad o síndrome, con múltiples signos clínicos, debiendo recordar a Marañón, que hay enfermos y no enfermedades, no teniendo las displasias óseas siempre las mismas características clínicas y radiológicas, diferenciándose ampliamente en sus diferentes signos y variando notablemente los niños según van creciendo.

El diagnóstico radiológico de las displasias óseas puede darse por un hallazgo que presenta el niño antes de nacer en la ecografía materna o ser un hallazgo casual, por una *facies* peculiar, en una radiografía simple, por un proceso diferente al que se busca entrocolitis, distrés, atresia de ano, etc.

Vamos a describir cómo hay que enfocar el estudio de las displasias óseas, desde el punto de vista radiológico, qué terminología hay que utilizar, para describir los hallazgos que existen en la displasias óseas y por algunos signos radiológicos, cómo pueden ser las características de la escápula, giba de la columna lumbar, osificación fragmentada del calcáneo, displasias con huesos gráciles y qué enfermedades se describen al nacimiento, describiendo las enfermedades a las que afecta, sin querer describir todos los signos radiológicos y su diagnóstico diferencial.

Hay que tener en cuenta que es preferible no dar un diagnostico si no se conoce con exactitud que darlo equivocadamente, ya que posteriormente es difícil cambiarlo y la etiqueta que se ha puesto al niño, de una determinada enfermedad, es díficil quitarla.

CLASIFICACIÓN

La clasificación de las displasias es complicada porque no se sabe su patogenia, clasificándose por un sistema descriptivo de naturaleza clínica, genética o radiológica.

Han existido muchas clasificaciones de las displasias óseas. En 1964 Rubin ya efectuó una clasificación dinámica de las displasias óseas[1]; Taybi[2] ha reeditado su libro y, en nuestro país, F. Collado, en 1978, publicó otra clasificación, y en la actualidad según la "Nosology and Classification of Genetic Skeletal Disorders: 2006 Revision"[3].

Las alteraciones óseas se dividen en 2 grupos:

1. Osteocondrodisplasias (caracterizadas por alteraciones del hueso o del cartílago), habiéndose dividido en 33 grupos, y osteodistrofias (caracterizadas por alteraciones de la estructura del hueso o del cartílago de crecimiento). Las articulaciones y huesos no se afectan más de lo que están a lo largo de la vida del niño.

Correspondencia: Dr. I. Pastor Abascal.
Radiología Pediátrica. Hospital Universitario Infantil La Paz.
Paseo de la Castellana 261. 28046 Madrid. España.
Correo electrónico: valdicio2000@yahoo.es

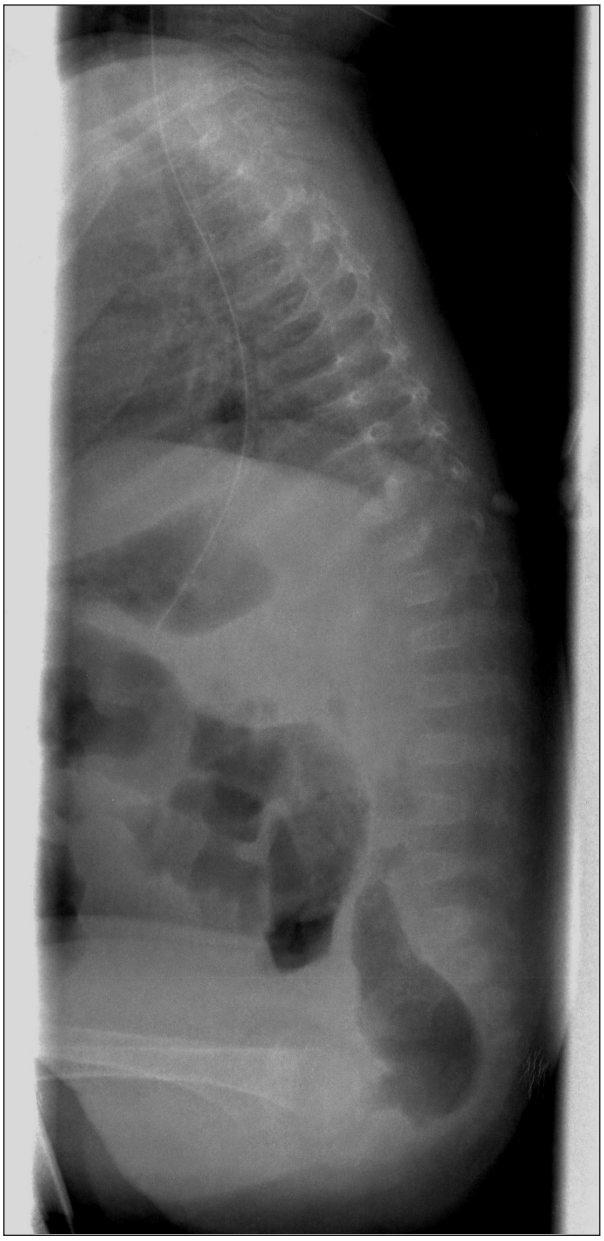


Figura 1. *Radiografía lateral de columna en niño osteopénico, con bajo peso al nacer: escasa densidad ósea, con vertebras aplanadas en forma de cuña anteroposteriormente y cifosis lumbar.*

2. Disóstosis, producidas por la blastogénesis en las 6 primeras semanas de vida fetal, no formándose el hueso correctamente, progresando las alteraciones a lo largo de la vida del niño. Se subclasifican en:

a) Afectación craneal.
b) Predominio axial.
c) Afectación predominantemente en manos y pies.

Otro de los hallazgos que ha cambiando la perspectiva de las displasias óseas es el de saber cuál es el gen que la afecta, lo que dará con su utilización el diagnóstico más exacto, pudiendo clasificarse por el gen que induce la enfermedad.

Se suele decir que hay descritas unas 200 displasias óseas.

Terminología

Las displasias óseas suelen nominarse por:

– Epónimos, como el síndrome de Ellis-van Creveld.
– Por términos griegos que describen un hallazgo característico de una enfermedad, como diastrófico o girado o incurvado.
– Por términos que presumen la patogenia de una enfermedad, como en la osteogénesis imperfecta.

Como muchas de las enfermedades llevan a una talla excesivamente corta, se denominaban enanismos, pero como es un término peyorativo se ha sustituido por el de displasias óseas, así como no hay que decir malformación a los padres y demás familiares, siendo más sutil decir anomalía.

Técnica radiológica

Vamos a describir los hallazgos encontrados en las radiografías simples, que es donde se efectúa el diagnóstico, aunque actualmente, por medio de la ecografía, escáner y la resonancia magnética, se estudia con mayor exactitud a los pacientes con displasias y las complicaciones que tienen.

Se suele realizar una radiografía de esqueleto completo, que debe incluir:

– Radiografía anteroposterior y lateral de cráneo.
– Radiografía de tórax y abdomen anteroposterior y lateral, sin diafragmar y en un solo disparo si es un neonato, para observar toda la columna, costillas, clavículas, omoplato y pelvis (fig. 1).
– Radiografía anteroposterior de ambos miembros superiores e inferiores (fig. 2).
– Radiografía de ambas manos con los dedos estirados.
– Radiografía anteroposterior de ambos pies.

También conviene efectuar radiografías a los ancestros afectos a una enfermedad, si se sospecha que es hereditaria y si se sabe el diagnóstico, a los familiares que puedan estar afectos, hermanos, hijos, primos, tíos, etc. Si el diagnóstico no se ha efectuado, se puede repetir la radiografía de esqueleto, aunque no es necesario repetir el estudio radiológico en menos de un año.

En mortinatos se suele efectuar una radiografía anteroposterior y lateral de todo el cuerpo, con los brazos, piernas y las manos estiradas, incluyendo el cráneo.

Figura 2. Radiografía anteroposterior del brazo derecho en niño osteopénico, con bajo peso al nacer: escasa densidad ósea, con corticales finas, fractura proximal de húmero y distal del radio.

Qué mirar en la radiografía

Se puede seguir la regla nemotécnica de:

Anatomía afectada.
B huesos (*bones*).
Complicaciones.
Deceso o vivo.

Clasificación dependiendo de la localización anatómica

Cráneo: craneal.
Cara: facial.
Mandíbula: mandíbulo-.
Clavícula: clavícula o cleido-.
Costilla: costo-.
Columna: espóndilo-.
Pelvis: isquio-, ilio- o púbico.
Localización: epifisis, metáfisis o diáfisis.
Acortamiento de las extremidades:
Rizo- el proximal.
Meso- o medial.
Acro- o distal.

Sindactilia es la fusión ósea, de partes blandas y/o óseas, de los dedos.

Clinodactilia corresponde a incurvación del dedo, siendo muy frecuente en la falange medial del quinto dedo, por acortamiento de la falange, pudiendo considerarse fisiológica, si no existe otra anomalía.

Huesos afectados

Se sigue la regla de los 5 signos radiológicos.

Estructura.
Forma.
Tamaño.
Conjunto.
Partes blandas.

Estructura ósea

Dependiendo de la densidad ósea:

Esclerosis o aumento de la densidad ósea.
Generalizada, osteopetrosis.
Asociada a osteoporosis apendicular, como en tricotiodistrofia.
En islotes óseos, en la osteopoiquilia.
Estriada en las metáfisis, osteopatía estriada y esponastrismo.
Osteoporosis, como en la osteogénsesis imperfecta.
Exostosis o encondromas, si existe crecimiento tumoral.

Forma

Dependiendo de la forma que se afecten los huesos:

Metáfisis, llama.
Epífisis.
Puntiformes, en las condrodisplasias punteadas.
Falanges en cono, en el síndrome trico-rino-falángico.
Cuerpos vertebrales.
Platiespondilia o aplanados.
Excavación posterior, en la acondroplasia y neurofribromatosis.

Falta de osificación superior y anterior del cuerpo, enfermedades de depósito.

Hendidura sagital.

Hendidura coronal.

Pelvis

Tridente, acondroplasia, Ellis Van Creveld, tanatóforo.

Pequeña.

Lazo, Dygve-Melchior-Clausen.

Tamaño

Se explican por su nombre:

Alto, para los cuerpos vertebrales.

Corto, peroné en displasia campomélica.

Ancho, ensanchamiento metafisario.

Largo, como el peroné mayor que la tibia, hipocondroplasia.

Hipoplásico, menor tamaño de lo normal.

Siempre hay que relacionarlo con la edad del niño y si es prematuro de bajo peso, compararlo con la edad corregida.

Conjunto

Múltiples

Dientes supernumerarios, en la displasia condroectodérmica.

Centros epifisarisos en: rótula en la displasia diastrófico y epifisaria múltiple recesiva.

Calcáneo, en el síndrome de Larsen, epífisis punteadas.

Ausente, su osificación, al existir restos fibrosos que provocan incurvación.

Osificación de rótula, en el síndrome de Fong.

Osificación del radio, síndrome de trombocitopenia y Holt-Oram.

Fusión

Huesos del carpo en el Síndrome de Ellis Van Creveld

Polidactilia con más dedos de lo normal

Preaxial, si ocurre por delante del pulgar.

Postaxial, en caso de que se localicen por detrás del quinto dedo.

Partes blandas

Se entiende por partes blandas a lo que no corresponde a hueso o articulación en las extremidades o donde existan huesos, pudiendo estar:

Aumentadas (por procesos vasculares), disminuidas o ausentes (bridas).

Contracturas.

Calcificaciones.

Afectación de las partes blandas, puede no sólo cambiar el diagnóstico, sino el pronóstico, como cuando existen múltiples encondromas y flebolitos, ya que pasa de ser una enfermedad de Ollier a un síndrome de Maffucci, aumentando el riesgo de degeneración tumoral en un 30% en el síndrome de Maffucci.

Movilidad reducida ocurre en el síndrome de Bruck (osteogénesis imperfecta con contracturas articulares), mientras que en la osteogénesis imperfecta la movilidad no esta tan reducida.

Complicaciones

Fracturas pueden ocurrir en:

– Osteoporosis como en osteogénesis imperfecta.

– Osteoesclerosis, en la osteopetrosis y hay que diferenciar ambas de la osteopenia neonatal con platiespondilia y fracturas (fig. 1).

Extremidades con discrepancia en su longitud.

– Epífisis punteadas.

– Displasia epifisária hemimélica.

– Enfermedad de Ollier.

– Exostosis cartilaginosa múltiple.

Vamos a describir los hallazgos que se producen en algún hueso afectado como la escápula o por un dato clínico específico, cifosis, osificación fragmentada del calcáneo, displasias con huesos gráciles o displasias que pueden detectarse al nacimiento, que dada la frecuencia, así como el desconocimiento de la afectación, creemos útil conocerlas, describiendo someramente el diagnóstico diferencial desde el punto de vista radiológico.

Escápulas

Embriológicamente, Ogden indica que la escápula se desarrolla como un hueso, que crece a lo largo, aunque de una forma diferente, comportándose el borde cartilaginoso vertebral, como la epífisis distal de un hueso largo y el conjunto de la cavidad glenoidea, acromio y coracoides, como el extremo proximal de las epífisis, porque el borde distal metafisario de la escápula es similar a las displasias óseas tipo Bent, caracterizadas por tener campomelia en el fémur como en la displasia campomélica, displasia kifomélica y en la displasia de Stuve Wiedemann y el extremo metafisario de los huesos tubulares largos, de los síndromes de costilla corta polidactilia. El borde vertebral de la escápula (región metafisaria distal) y la cavidad glenoidea (metáfisis proximal), son más redondeadas, con escotadura interna marcada en el tipo Majewski y Beemer. Mientras que en el tipo III correspondiente al de Verma-Naumoff el ángulo inferior de la escápula es irregular e indentado, como ocurre en el extremo metafisario con espiculaciones laterales de los huesos tubulares[5].

En el síndrome de Saldino-Noonan, la escápula es más hipoplásica, puntiaguda e irregular.

Se afectan de la misma forma que la pelvis, al tener el mismo desarrollo embriológico, pero no suelen observarse ya que es más sencillo ver la pelvis, y suelen es-

tar superpuestas a las costillas, por lo que se suele olvidar su visualización.

Si se observa en la pelvis la existencia de un acetábulo con tres espículas, lo que se denomina pelvis en tridente, la escápula, también presentan una cavidad glenoidea en tridente, como suele ocurrir en múltiples síndromes como acondroplasia, enanismo tanatóforo, Ellis-van-Creveld, síndromes de costilla corta polidactilia, etc.

Cuando la pelvis es de poca altura, las escápulas también tienen poca altura al faltar el cuerpo de la escápula, llegando al grado máximo de acortamiento en el enanismo campomélico, que falta la osificación de los dos tercios inferiores, pudiendo no estar osificado algún pedículo vertebral, además de la displasia kifomélica, que no tiene defecto de la parte distal de la escápula, por lo que se diferencian por esta peculiaridad.

Suelen tener poca altura en las enfermedades por depósito.

En el síndrome de Antely-Bixler (osteodisginesia multisinostósica), el defecto de la escápula es menos severo, teniendo una forma de U invertida.

Sí existen dos espículas en el ángulo inferior de la escápula, puede tratarse de una displasia platiespondílica letal (tipo Luton) y están ausentes estas espículas en el tipo San Diego y en el tipo d del tipo Torrance.

La cavidad glenoidea es frecuente que esté afectada en las displasias letales.

En los años 70, el enanismo tanatóforo se diferenció de 3 displasias con platiespondilia y miembros cortos, como son la espondilodisplasia letal tipo San Diego, tipo Torrance y tipo Luton, diferenciándose por su morfología condro-ósea más que por sus características radiográficas

Cifosis o giba lumbar

Cifosis del latín y giba del griego. Es la incurvación anterior de la columna lumbar superior, a nivel del cono medular, con desplazamiento posterior de las vertebras, pudiendo provocar herniación anterior del disco intervertebral en el vértice de la curva, produciéndose gran deformidad que lleve a su reparación quirúrgica, como ocurre en la acondroplasia y en la enfermedad de Morquio, debido a su larga supervivencia. En algunos niños puede haber afectación neural, al comprimirse el cono medular con parestesias, claudicación y paraplegia. Suele ser progresiva. La deformidad se acentúa al sentarse o ponerse de pie. Afectación neurológica ocurre en las mucopolisacaridosis IV[6].

Las enfermedades de depósito, suelen tener una incurvación más acentuada de lo normal de la columna lumbar al nacer, pero por su incapacidad para desarrollar musculatura para mantener el cuerpo, desarrollan la cifosis y la deformidad se acentúa por la herniación anterior del disco, como indica Swischuk[7].

Displasias con cifosis lumbar:

Mucopolisacaridosis III (Sanfilipo D).
Mucopolisacaridosis IV (Morquio A y B).
Mucopolisacaridosis VI (Maroteaux-Lamy).
Mucopolisacaridosis VII (Enfermedad Sly).
Fucosidosis.
Manosidosis.
Aspartil-glucosaminuria.
Sialidosis.
Enfermedad de depósito del ácido siálico.
Galactosidosis.
Mucosulfatasidosis.
Mucolipidosis II, III y IV.
Meningomielocele.
Hipotonía.
Tuberculosis.
Ausencia del cuerpo vertebral.
Regresión caudal.
Hipotiroidismo.

Osificación fragmentada del calcáneo

Ocurre en[8]:
Condrodisplasias punteadas.
Displasia tanatofórica tipo I.
Acondroplasia.
Síndromes de costilla corta polidactilia.
Tipo I (Saldino. -Noonan).
Tipo II (Majewski).
Tipo III (Verma. Naumoff).
Tipo IV (Beemer-Langer).
Displasia torácica asfixiante.
Elis Van Creveld.

En la displasia de Osebold-Remondini, que se caracteriza por tener estatura corta, mesomelia, anomalías del carpo y del tarso, con falanges medias hipoplásicas, calcáneo puntiforme, aunque puede considerarse una condrodisplasia punteada.

En las condrodisplasia punteadas, el borde anterior del calcáneo apenas está configurado, estando osificado parcialmente de una forma puntiforme, al existir un retraso en la osificación que ocurre en forma de islotes óseos (puntiforme), estando estos islotes óseos en la periferia de la epífisis no osificada; con el crecimiento se osifica el resto del calcáneo, ocurriendo hacia los dos años, aunque no llega a alcanzar una longitud normal.

Alteraciones en la osificación del calcáneo ocurre en:
Fentoina.
Warfarin.
Alcohol.
Rubéola.
Déficit vitamina K.
Trisomía 21.
Mucolipidosis tipo II.
Gangliosidosis.

Smith-Lemli-Opitz.
Condrodisplasias punteadas.
Displasia tanatofórica tipo I.
Displasia costilla corta polidactilia tipos I y III.
Displasia condroectodérmica.
Displasia torácica asfixiante.
Síndrome de Larsen.
Displasia Osebold Remondini.

Displasias con huesos gráciles

Son las displasias óseas con huesos largos, clavículas y costillas, muy finos, que pueden estar fracturados o no. No suelen sobrevivir por la hipoplasia pulmonar que asocian[9].

Pueden diagnosticarse de osteogénesis imperfecta, por las fracturas múltiples, pero suele tener la osteogénesis, osteopenia y huesos wormianos.

Tipos:
Post aquinesia.
Secundario a enfermedad neuromuscular.
También pueden tener fracturas y huesos finos:
Hipofosfatasia.
Enfermedad por I-cell.
Hallermann-Streiff.

En el período neonatal inmediato se suele reconocer

Saldino Noonan.
Tanatóforo.
Acondroplasia.

Síndrome de Jarcho-Levin, al observar la deformidad corporal, en la radiografía de tórax-abdomen, suele apreciarse ausencia de costillas uni o bilateralmente, estando fusionadas con existencia de múltiples anomalías vertebrales, con fusiones de los cuerpos, hemivertebras, asociado a anomalías pulmonares por hipoplasia y secuestro.

Bibliografía

1. Rubin P. Classification of Bone Dysplasias. Chicago, Yeat Book Medical Publishers, 1964.
2. Taybi H and Lachman RS. Radiology of síndromes, metabolic disorders, and skeletal dysplasias, 4th edn. Mosby-Year Book, St. Louis. 1996.
3. Superti-Furga A, Unger S, and the Nosology and Classification of Genetic Skeletal. Displasia Society. (2007) Am J Med Genet part A 143ª:1-18 Nosology and Classification of Genetic Skeletal Disorders: 2006 Revision".
4. Offiah AC, Hall CM. Radiological diagnosis of the constitunional disorders of bone. as easy as A, B, C? Pediatr Radiol. 2003;33:153-61.
5. Mortier GR, Rimoín DL, Lachman RS. The scapula as a window to the diagnosis of skeletal dysplasias. Pediatr Radio. 1997;27:447-51.
6. Levin TL, Verdón WE, Anyane-Yeboa K, et al. Lumbar gibbus in storage disease and bone dysplasias. Pediatr Radiol. 1997;27:289-94.
7. Swischuk LE. The beaked, notched or hooked vertebra. Radiology. 1970;95:661-4.
8. Cormier Daire V, Savarrirayan R, Unger S, et al. "Duplicate calcaneus": a rare developmental defect observed in several skeletal dysplasias. Pediatr Radio. 2001;31:38-42.
9. Kozlowski K, Masel J, Arbuckle, et al. Gracile bone dysplasias. Pediatr Raiol. 2002;32:629-34.

Actitud diagnóstica ante hiperglucemias asintomáticas

I. Rica, A. Vela, A. Aguayo y P. Martul

Servicio de Endocrinología Pediátrica. Hospital de Cruces. Barakaldo. Bizkaia. España.

La hiperglucemia es un motivo frecuente de consulta en endocrinología pediátrica. Puede ser la primera manifestación de una enfermedad crónica de gran morbilidad, como lo es la diabetes mellitus tipo 1, pero también puede deberse a otro tipo de patologías menos severas, o incluso no constituir ninguna situación de riesgo. Es importante establecer unas pautas de conducta ante la hiperglucemia que permitan descartar o confirmar la presencia de patología, sin causar angustia a una familia ni someter al niño a exploraciones complementarias innecesarias. A la hora de decidir cuál debe ser nuestra actitud diagnóstica es importante diferenciar aquellas hiperglucemias detectadas de forma accidental, estando el niño en situación basal, de otras que aparecen en el contexto de un *stress*, dado que el riesgo que conllevan de patología es diferente.

En esta ponencia nos vamos a ocupar de la valoración de una hiperglucemia en un niño previamente sano, que no presenta ninguna sintomatología derivada de la misma, dejando por lo tanto a un lado la detección de una hiperglucemia en el debut de una diabetes tipo 1.

HIPERGLUCEMIA. CONCEPTO

La hiperglucemia es la presencia de niveles plasmáticos de glucosa por encima de los límites de la normalidad. Según los criterios de la Asociación Americana de Diabetes, entendemos por glucemia plasmática normal una cifra < 110 mg/dl en ayunas o < 140 mg/dl, a las 2 horas de realizar una sobrecarga oral de glucosa (OGTT)[1]. Toda glucemia superior a estos límites, en principio, debe considerarse patológica y tenemos que investigar su causa.

En general se acepta que los límites normales de glucemia en la infancia son los mismos que en la edad adulta. Hay pocos autores que lo hayan estudiado. Gabbay M et al[2] muestran la clasificación percentilar de glucemias en ayunas en una población sana de 300 niños (percentil 5:77 mg/dl; percentil 50:90 mg/dl; percentil 95:106 mg/dl). Según sus datos, es posible que cifras situadas entre 105 y 110 mg/dl estén discretamente elevadas para la población infantil. Otra definición utilizada para hiperglucemia, aunque no consensuada, es una cifra de glucosa plasmática > 150 mg/dl en cualquier momento del día. En ocasiones, las determinaciones analíticas no se hacen en ayunas, ni tras una OGTT, sirviéndonos este límite para poder separar la normalidad de la patología[3-5].

Tras conocer el concepto de hiperglucemia hay que valorar las circunstancias que rodean a la misma, que son de gran importancia a la hora de establecer el riesgo que tienen de deberse a una patología severa. Hay que descartar la ingesta de una medicación hiperglucemiante y, en caso de que exista este antecedente, pensar en esta opción como primera posibilidad etiológica.

Tenemos que conocer si la glucemia elevada se ha detectado en situación basal o si ha coincidido con la presencia de una enfermedad aguda u otra causa de *stress*. En el caso de que sea en condiciones basales, antes de iniciar otros estudios complementarios debemos confirmar que la alteración persiste, dado que esta posibilidad conlleva mayor riego de ser debida a una enfermedad que las hiperglucemias constatadas en el curso de una intercurrencia. Ante un *stress*, lo más frecuente es que una hiperglucemia sea transitoria y no conlleve riesgo de patologías, aunque en un pequeño

Correspondencia: Dra. I. Rica.
Servicio de Endocrinología Pediátrica.
Hospital de Cruces.
Plaza de Cruces, s/n. 48903 Barakaldo. Bizkaia. España.

porcentaje de casos puede deberse a una prediabetes tipo 1 o ser el primer hallazgo de una diabetes tipo Mody (*Maturity Onset Diabetes in the young*). Cuando la hiperglucemia se detecta en un niño obeso, nos tenemos que plantear que se trate de una diabetes tipo 2.

PATOLOGÍAS SUSCEPTIBLES DE CAUSAR UNA HIPERGLUCEMIA

Las enfermedades que con más frecuencia pueden manifestarse con una hiperglucemia asintomática en la infancia y adolescencia son la diabetes tipo Mody, la prediabetes tipo 1 y la diabetes tipo 2.

Diabetes tipo Mody

La diabetes tipo Mody es un grupo heterogéneo de diabetes monogénica caracterizado por seguir un patrón de herencia autosómica dominante y diagnosticarse en las 3 primeras décadas de la vida, en ausencia de autoinmunidad antipancreática y, en general, en ausencia de obesidad. Los primeros casos de pacientes compatibles con un Mody fueron descritos en 1960 por Fajans SS et al[6]. Desde el punto de vista epidemiológico, se estima que la diabetes tipo Mody constituye el 2-5% del total de la diabetes[7,8].

Es un grupo heterogéneo de trastornos. Se han descrito 6 genes conocidos cuya mutación causa una diabetes tipo Mody[9]. Existe un porcentaje de casos, cada vez menor, clínicamente compatibles con un Mody, en los que no se encuentra ninguna causa genética, hecho que apunta a que puedan existir otros genes, hoy desconocidos, implicados en esta enfermedad.

Los genes implicados en la diabetes tipo Mody son el gen de la glucokinasa y 5 genes que codifican factores de trascripción de la célula β que intervienen en la síntesis y secreción de insulina. El mecanismo inicial de esta enfermedad se origina por una disfunción de la célula β pancreática. La gravedad de la alteración varía en función del tipo de trastorno genético, y por ello las manifestaciones clínicas de los subtipos de diabetes tipo Mody son diferentes.

La proporción de los subtipos de diabetes Mody varía en las series publicadas. Este hecho, si bien pudiera estar influenciada por las diferencias genéticas de las poblaciones estudiadas, más parece deberse a otras características de estas poblaciones y en concreto a la edad de los pacientes. Cuando se incluyen pacientes adultos diagnosticados de Mody, es mayor la prevalencia de los subtipos 1 y 3[10]. Cuando la población es pediátrica, se incrementa mucho la proporción de Mody 2[11]. En un estudio multicéntrico coordinado en el Hospital de Cruces que incluye 94 pacientes diagnosticados de esta afección, mayoritariamente en edad pediátrica, la prevalencia de Mody 2 alcanza el 80,9%[12].

En relación con esta enfermedad y la presencia de una hiperglucemia asintomática, tenemos que detenernos en el Mody 2, que es el subtipo más prevalente en la edad pediátrica. Está originada por mutaciones en el gen de la glucokinasa, es una enfermedad leve que se caracteriza por la presencia de niveles discretamente elevados de glucemia en ayunas desde el nacimiento. La enfermedad no progresa con la edad, salvo en aquellos pacientes que con el paso del tiempo asocien la presencia de otros factores diabetogénicos, como pudiera ser la obesidad.

En el Mody 2, la función de la glucokinasa está alterada. Esta enzima que cataliza la fosforilación de glucosa a glucosa-6 fosfato, actúa como sensor de la célula β para la glucosa. En dicha afección la glucokinasa responde formando insulina ante glucemias inadecuadamente elevadas[13,] hecho que provoca un estado crónico de hiperglucemia leve. Estudios funcionales de las diferentes mutaciones de glucokinasa muestran que la deficiencia de síntesis de insulina en ocasiones alcanza el 60%, pero la manifestación clínica de la enfermedad no es severa, hecho que hace pensar en que existan algunos mecanismos fisiológicos de compensación en la célula β en estos pacientes[14].

En lo que se refiere a diabetes tipo Mody e hiperglucemia casual, no existen muchos datos en la bibliografía. Massa et al[11] publicaron un trabajo en el que comunicaron las mutaciones encontradas en el gen de la glucokinasa en 54 pacientes pediátricos diagnosticados de Mody 2. La media de sus glucemias basales fue tan sólo de 122 mg/dl y el 50% tuvieron una respuesta de intolerancia hidrocarbonada tras la OGTT.

En un estudio multicéntrico italiano publicado por Lorini R et al[15] en el que estudiaron 748 niños sanos, no obesos con hiperglucemia accidental (dos glucemias en ayunas > 100 mg/dl), encontraron un 30% de diabetes tipo Mody.

El estudio multicéntrico español de diabetes tipo Mody[12] incluye a 76 pacientes pediátricos. La media de sus glucemias basales fue 124 mg/dl y la mayoría tuvieron una intolerancia a los hidratos de carbono. El 18% de ellos tuvo como la única manifestación de la enfermedad una hiperglucemia transitoria, y su respuesta a la OGTT fue normal.

Ante una hiperglucemia leve pero mantenida en un niño sano, debemos descartar como primera posibilidad un Mody 2. Apoya esta sospecha clínica el hecho de que podamos comprobar la presencia de una herencia autosómica dominante de diabetes en la familia del niño, pero que no exista este antecedente, no la descarta por completo. Es posible que alguno de los progenitores del niño tengan un Mody 2 sin que haya sido diagnosticado y tampoco podríamos descartar una mutación de novo.

Prediabetes tipo 1

La diabetes tipo 1 es una enfermedad autoinmune que se desarrolla en personas con una genética de ries-

go para padecerla. Cuando se diagnostica clínicamente, el páncreas ha sido destruido casi en su totalidad, pero el proceso autoinmunitario, en general, se ha iniciado años antes. Conceptualmente es posible que durante este tiempo, en el cual progresivamente se va perdiendo función pancreática (fase de prediabetes), ante una situación de *stress*, el páncreas sea insuficiente y podamos detectar niveles elevados de glucemia que se normalicen posteriormente. Por ello, desde hace años se ha estudiado el riesgo de diabetes tipo 1 que conlleva la detección de una hiperglucemia aislada. En general se acepta que este riesgo es menor si la hiperglucemia se constata en una situación de *stress* que si se trata de una hiperglucemia objetivada en situación basal.

Los estudios publicados en la bibliografía muestran resultados variables. Herskowitz-Dumont et al[16] estudiaron el riesgo de diabetes tipo 1 que tenían 63 niños con una hiperglucemia en ayunas. Se les practicaron estudios de autoinmunidad antipancreática y de función pancreática. El seguimiento a 2 años mostró que el 32% de los que habían tenido la hiperglucemia en condiciones basales desarrollaron una diabetes tipo 1. Sin embargo, sólo el 2,5% de aquellos en los que la hiperglucemia se había detectado en una situación de *stress* desarrollaron la enfermedad. Herskowitz et al, en un estudio previo, también publicaron que un 27% de niños que habían tenido una hiperglucemia aislada desarrollaron una diabetes tipo 1 en un breve periodo de tiempo. Todos ellos tuvieron autoanticuerpos antipancreáticos positivos y una secreción precoz de insulina tras la sobrecarga intravenosa de glucosa inferior al percentil 1 para su edad[17].

Shehadeh N et al[3] estudiaron a 36 niños que habían tenido una hiperglucemia en situación de *stress* (valor > 150ml/dl). En un seguimiento a 3 años, ninguno desarrolló una diabetes tipo 1. Inicialmente hubo un 8% de niños con anticuerpos antiinsulina positivos y un 22% con una insulinemia precoz inferior al percentil 1 para su edad. Dichas alteraciones no se confirmaron al realizar los estudios unos años después. Schatz et al[18] concluyeron en otro estudio de seguimiento que en ausencia de genética de riesgo para diabetes tipo 1 o de anticuerpos antipancreáticos positivos, una hiperglucemia casual no conlleva riesgo de diabetes tipo 1.

Valerio et al[4] controlaron durante 4 años a niños que habían presentado una hiperglucemia que coincidía con una situación de *stress* (glucemia = a 150 mg/dl), y concluyeron que ninguno evolucionó a diabetes tipo 1.

Bhisitkul et al[5], en un estudio de autoinmunidad antipancreática en 30 niños que habían tenido una hiperglucemia (valor > 150 mg/dl) en el contexto de una enfermedad, sólo encontraron 1 niño con valores positivos de anticuerpos antiinsulina. En 3 años de evolución ninguno desarrolló una diabetes tipo 1.

Lorini L et al[15] realizaron estudios de antígenos de histocompatibilidad (HLA), autoinmunidad antipancreática y OGTT a 748 niños y adolescentes que habían tenido en 2 ocasiones una glucemia en ayunas > 100 mg/dl. La conclusión de su seguimiento a 4 años fue que estos niños tienen un riesgo de desarrollar diabetes tipo 1 superior al de la población general, que se asemeja al que tienen los familiares de primer grado de pacientes con diabetes tipo 1.

En un trabajo realizado por nuestro grupo, cuyos datos iniciales fueron publicados por Vela et al[19], se estudió a 38 niños que tuvieron una glucemia > 140 mg/dl en el curso de una enfermedad aguda. La media de las hiperglucemias fue 230 mg/dl. Los niños fueron controlados en la consulta de endocrinología infantil. Se les practicó un estudio de autoinmunidad antipancreática y de función pancreática, con sobrecarga oral y/o intravenosa de glucosa. Un 15% de los niños presentó positividad para un autoanticuerpo; 1 paciente mostró 2 autoanticuerpos positivos y otro, 3 determinaciones positivas. En 10 años de evolución sólo este paciente ha desarrollado una diabetes mellitus tipo 1.

No es fácil resumir el resultado de todos estos trabajos. La metodología de cada uno de ellos es diferente. El tipo de hiperglucemias, los estudios que se han realizado y el número de años de seguimiento son variables. Como conclusión, ante un niño en el que se detecte una hiperglucemia (valor > 150 mg/dl), aun siendo en el contexto de una situación de *stress*, es necesario descartar una prediabetes tipo 1. La prevalencia de este trastorno es baja, pero el riesgo sí es superior al de la población general, quizás superponible al que tienen los familiares de primer grado de diabéticos tipo 1.

Como propuesta diagnóstica, en estos casos hay que determinar anticuerpos antipancreáticos. Si más de uno de ellos son positivos, el riesgo de diabetes tipo 1 aumenta. Antes de informar a la familia en este sentido hay que comprobar que el niño tiene un HLA de riesgo de diabetes tipo 1; en otra circunstancia la interpretación de la autoinmunidad positiva sería diferente. Si se confirma el HLA de riesgo, hay que valorar la función pancreática con una sobrecarga intravenosa de glucosa y controlar la evolución de los niños; dado que posiblemente desarrollará una diabetes tipo 1 a medio plazo.

Diabetes tipo 2

La diabetes tipo 2, por lo regular ha sido considerada una enfermedad propia de la edad adulta. En la última década, debido al incremento de la obesidad exógena en la infancia y adolescencia, estamos asistiendo de forma secundaria a un aumento de la diabetes tipo 2. Ya hay estudios epidemiológicos que muestran esta tendencia en algunas poblaciones específicas[20,21]. Pinhas-Hamiel et al comunicaron que la diabetes tipo 2 constituye el 33% de los nuevos casos de diabetes diagnosticados

en población urbana de Cincinnatti de 10 a 19 años de edad, en el año 1994[22].

El mecanismo fisiopatológico inicial de la diabetes tipo 2 es una resistencia a la acción de la insulina, que se traduce en una menor capacidad de la insulina para facilitar el uso de glucosa por los tejidos muscular y adiposo. La resistencia insulínica en el hígado favorece la producción hepática de glucosa. Durante las fases iniciales de esta enfermedad la glucemia se mantienen normal a expensas del aumento de la síntesis de insulina pero con el paso del tiempo, el páncreas llega a ser insuficiente y aparece la diabetes. Hay factores que se relacionan con insulinoresistencia, destacando aspectos genéticos y raciales, la pubertad, la obesidad exógena o el peso al nacer, entre otros.

La edad media del diagnóstico de esta patología en la infancia y adolescencia es cercana a los 13 años, y coincide habitualmente con un estadio III de Tanner. En general los pacientes están asintomáticos durante un periodo de tiempo prolongado por lo que el 50% de ellos son referidos al especialista por la detección de una hiperglucemia o una glucosuria[2]. Existe un porcentaje menor de pacientes cuyo debut puede remedar una diabetes mellitas tipo 1. La mayoría de los pacientes con diabetes tipo 2 tienen una obesidad severa. En el estudio de Pinhas-Hamiel et al[22] los pacientes tenían un IMC medio de 38 kg/m^2.

Cuando detectemos una hiperglucemia en un adolescente obeso, aunque no exista ninguna sintomatología asociada, hay que realizar una OGTT con el fin de objetivar la fase del trastorno en la que se encuentra: insulinorresistencia, intolerancia hidrocarbonada o diabetes. Además hay que comprobar que tiene reserva pancreática y descartar autoinmunidad antipancreática. En función de todo ello, se podrá determinar el tipo de tratamiento a seguir: dieta, ejercicio o farmacoterapia.

Hiperglucemia secundaria a *stress*

El *stress* que acompaña a enfermedades agudas severas causa la activación del eje hipotálamo-hipofiso-adrenal con la consiguiente elevación de los niveles de cortisol, como respuesta esencial para la adaptación del organismo a la enfermedad y para el mantenimiento de la homeostasis interna. Así mismo, se produce un aumento del tono simpático con elevación de los niveles de adrenalina y noradrenalina, y un incremento del glucagón y de la hormona de crecimiento[23]. Todo ello favorece el aumento de la gluconeogénesis con el secundario incremento de los niveles de glucosa en plasma, hecho que en principio es necesario para poder garantizar la demanda incrementada de glucosa por el organismo.

Existen otros factores secundarios al *stress* que facilitan la hiperglucemia como son cierta resistencia periférica a la acción de la insulina, y una disminución de su síntesis favorecida por la activación de los receptores α pancreáticos[24]. Además algunas citoquinas propias del proceso inflamatorio en concreto la interleuquina-1 y el factor de necrosis tumoral, tienen capacidad de disminuir la secreción de insulina[25]. Hay otros factores coadyuvantes al tratamiento que favorecen la hiperglucemia, como son la administración de drogas vasoactivas, corticoides exógenos, sueros glucosados y alimentación enteral. Por todo ello, en el contexto de enfermedades críticas es frecuente detectar niveles de glucosa elevados sin que en general, esta circunstancia constituya un estado prediabético. En el ámbito de la medicina intensiva por lo general se considera hiperglucemia a un nivel de glucosa plasmática superior a 200 mg/dl[26].

Se están desarrollando ensayos clínicos en pacientes adultos en situación crítica, para valorar la repercusión que puede tener un control más estricto de la glucemia plasmática en su morbi/mortalidad. El Leuven Intensive Insulin Theraphy Trial[27] fue diseñado para comparar un tratamiento insulínico intensivo, manteniendo niveles de glucosa entre 80 y 110 mg/dl, con el tratamiento convencional para corregir glucemias superiores a 200 mg/dl, en 1548 pacientes críticos. Los resultados han demostrado un descenso de la morbi/mortalidad en el grupo de tratamiento intensivo.

La glucosa tiene una acción proinflamatoria demostrada[28]. El control estricto de sus valores en cifras inferiores a 110 mg/dl en pacientes críticos produce un efecto antiinflamatorio. La hiperglucemia también tiene una acción protrombótica; reduce los niveles de óxido nítrico en las células endoteliales causando una reactividad vascular y perfusión tisular, alteradas. La insulina tiene un potente efecto agudo antiinflamatorio así como acción antitrombótica y fibrinolítica, quizás por revertir los niveles de óxido nítrico endoteliales. Estos son algunos aspectos que pueden explicar la mejoría de estos pacientes con insulinoterapia intensiva y un estricto control de su glucemia[29].

El conjunto de los estudios que han valorado el riesgo de diabetes tipo 1 en niños que han tenido una hiperglucemia en una situación de *stress*, muestra que aunque teóricamente este riego existe, en la mayoría de los casos la hiperglucemia es transitoria y posteriormente no aparece ninguna enfermedad del metabolismo hidrocarbonado[3-5,16,17,19,20]. Hay algunas situaciones que conllevan mayor riesgo de hiperglucemia, como son la fiebre elevada (> 39,5º C) y la determinación analítica en el contexto de un politraumatismo o de una convulsión febril[4].

Otra circunstancia que facilita la aparición de una hiperglucemia en niños es el tratamiento intensivo de las crisis asmáticas. El asma es una enfermedad muy prevalente en la infancia. En los últimos años se ha intensificado el tratamiento médico de las crisis siendo habitual la administración de dosis altas de corticoides por vía

oral y de broncodilatadores inhalados. Ambos fármacos son hiperglucemiantes, hecho que sumado a la hiperglucemia secundaria a la situación de *stress* que conlleva la propia crisis de asma hace frecuente que se detecten glucemias elevadas en estos niños. En ocasiones se acompañan de glucosuria y no es inhabitual que puedan asociar cetonuria, derivada del ayuno de horas previas. Todo ello hace dudar de si se trata del debut de una diabetes tipo 1. En ausencia de síntomas derivados de la hiperglucemia, lo más razonable es esperar la evolución espontánea del paciente dado que en la mayoría de las ocasiones las alteraciones desaparecen de forma espontánea. En nuestro estudio[12] ninguno de los niños asmáticos tuvo autoanticuerpos positivos.

Propuesta diagnóstica ante una hiperglucemia

Hiperglucemia en ayunas. Ante una hiperglucemia en ayunas confirmada en un niño no obeso, hay que investigar, como primera posibilidad, si se trata de una diabetes Mody 2. En el caso de que los antecedentes familiares no muestren una herencia autosómica dominante, sería aconsejable hacer una glucemia a ambos progenitores. Ante una sospecha de Mody 2, se debe solicitar un estudio genético para la confirmación de la misma. Para definir cuál es el grado de alteración del metabolismo hidrocarbonado del niño hay que hacer una sobrecarga oral de glucosa y una determinación de HbA1c. Por último hay que solicitar un estudio de autoanticuerpos antipancreáticos con el fin de comprobar la negatividad de los mismos.

Hiperglucemia en situación de stress. Aunque se haya tratado de una hiperglucemia transitoria y la glucemia basal del niño sea normal, tenemos que hacer una determinación de autoanticuerpos antipancreáticos. Si los éstos son negativos, el niño no precisa de otras exploraciones complementarias.

Si el resultado de más de un autoanticuerpo es positivo deberíamos determinar el HLA del niño. Si estamos ante un HLA de genética de riesgo de diabetes tipo 1, hay que hacer un seguimiento periódico de su función pancreática realizando sobrecargas intravenosas de glucosa, dado el riesgo aumentado que tiene de debutar con esta enfermedad en un plazo medio. Si obtenemos sólo un autoanticuerpo positivo es recomendable hacer un seguimiento periódico de autoanticuerpos antipancreáticos en el niño, pero de momento no debemos alarmar a la familia en lo que a riesgo elevado de diabetes tipo 1 se refiere.

Hiperglucemia y obesidad. Aunque es cierto que un niño obeso puede tener una diabetes tipo 1 o un Mody, si se detecta una hiperglucemia en situación basal o en una intercurrencia habría que pensar que puede ser secundaria a la obesidad exógena. Es necesario valorar su metabolismo hidrocarbonado con una OGTT, con el fin de conocer si existe una insulinorresistencia, una intolerancia hidrocarbonada o una diabetes. A pesar de la sospecha de diabetes tipo 2, hay que solicitar una determinación de autoanticuerpos antipancreáticos para descartar la presencia de autoinmunidad.

Para concluir, son dos las circunstancias más frecuentes para estudiar una hiperglucemia asintomática en la consulta de endocrinología infantil: una hiperglucemia transitoria detectada en una situación de *stress* o niveles discretamente elevados de glucemia en ayunas, en condiciones basales. La actitud diagnóstica inicial es diferente. En la primera situación, lo más probable es que no se detecte ninguna patología, aunque hay que descartar una prediabetes tipo 1. En la segunda circunstancia, lo más frecuente es que exista una patología que hay que diagnosticar. Hay que descartar una diabetes tipo Mody, fundamentalmente el Mody 2. En el caso de que la hiperglucemia se detecte en un niño obeso hay que plantearse que se trate de una diabetes tipo 2 y estudiar por lo tanto la posible repercusión de la obesidad exógena en su metabolismo hidrocarbonado.

Bibliografía

1. The Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus: Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Diabetes Care. 1999; (Suppl 1):S5-S19.
2. Gabbay M, Cesarini PR, Dib SA. Type 2 diabetes in children and adolescents : literature review. J Pediatr (Rio J). 2003;79:201-8.
3. Shehadeh N, On A, Kessel I, Perlman R, Even L y cols. Stress Hyperglycemia and the risk for development of Type 1 Diabetes. J Ped Endocrinol & Metab. 1997;10:283-6.
4. Valerio G, Franzese A, Carlin E, Pecile P, Perini R and Tenore A. High prevalence of stress hyperglycaemia in children with febrile seizures and traumatic injuries. Acta Paediatr. 2001;90:618-22.
5. Bhisitkul Dm, Vinik AI, Morrow AL; Jin-Xiong S, Shults J, Powers A, Maclaren. Prediabetic markers in children with stress hyperglycemia. N. Arch Pediatr Adolesc Med. 1996;150:936-41.
6. Fajans SS, Floyd JC, Pek S and Conn JW. The course of asymptomatic diabetes in young people, as determined by levels of blood glucose and plasma insulin. Trans Assoc Am Physicians. 1969;82:211-24.
7. Ledermann HM. Is maturity onset diabetes at young age more common in Europe than previously assumed? Lancet. 1995;345:648.
8. Velho G, Frogel P. Genetic, metabolic and clinical characteristics of maturity onset diabetes of the young. Eur J Endocrinol. 1998;138:233-9.
9. Giuffrida F, Reis A. Genetic, and clinical characteristics of maturity-onset diabetes of the young Diabetes, Obesity and Metabolism. 2005;7:318-26.
10. Johansen A, Ek J, Mortensen HB, Pedersen O, Hansen T 2005 Half of clinically defined maturity-onset diabetes of the young patients in Denmark do not have mutations in HNF4A, GCK and TCF1. J Clin Endocrinol Metab 2005;90:4607-14.

11. Massa O, Meschi F, Cuesta-Muñoz A, Caumo A, Cerutti F, Toni S, et al. High prevalence of glucokinase mutations in Italian children with Mody. Influence on glucose tolerance, first-phase inulin response. Insulin sensitivity and BMI. Diabetología. 2001;44:898-905.

12. Estalella I, Castaño L, Martul P, Vázquez JA y Rica I. Análisis del gen de la glucokinasa en diabetes tipo Mody. An Esp Ped. 2002;56:132.

13. Froguel P, Zouali H, Vionnet N et al. Familial hyperglycemia due to mutation in the glucokinase. N Eng J med. 1993;328:697-702.

14. Byme MM, Sturis J, Clement K et al. Insulin secretory abnormalities in subjects with hyperglycaemia due to glucokinase mutations. J Clin Invest. 1994;93:1120-30.

15. Lorini R, Alibrandi A, Vitali L, Klersy C, Martinetti M and cols. Risk of type 1 diabetes development in children with incidental hypergllycemia. Diabetes Care. 2001;24:1210-6.

16. Herskowitz-Dumont R, Wolfsdorf JI, Jackson RA, Eisenbarth GS. Distinction between transient hyperglycaemia and early insulin-ependent diabetes mellitus in childhood: a prospective study of incidence and prognostic factors. J Pediatr. 1993;123: 347-54.

17. Herskowitz RD, Wolfsdorf JI, Ricker AT, Vardi P, Dib S and Eisenbarth GS. Transient hyperglycemia in childhood: identification of a subgroup with imminent diabetes mellitus. Diabetes Research. 1988;9:161-7.

18. Schatz DA, Kowa H, Winter WE, Riley WJ. Natural history of incidental hyperglycemia and glycosuria of childhood. J Pediatr. 1989;115:676-80.

19. Vela A, Rica I, Castaño L, Bilbao R, MartulP. Estudio de hiperglucemia transitoria en niños. Ann Es Ped. 1998; suppl 111:S85.

20. Rosembloom AL; Joe JR, Young RS, Winter WE. Emerging epidemic of type 2 diabetes in youth. Diabetes Care. 1999;22:345-54.

21. Fagot-Campagna A, Pettitt DJ; Engeugau MM, Rios-Burrows N and cols. Type 2 diabetes among North American children and adolescents. J Pediatr. 2000;136:664-72.

22. Pinhas-Hamiel O, Dolan LM, Daniels SR, Standford D y cols. Increased incidence of non-insulin-dependent diabetes mellitus among adolescents. J Pediatr. 1996;128:608-15.

23. Van den Berghe. Neuroendocrine pathobiology of illness. Crit Care Clin. 2002;18:509-28.

24. Mizock BA. Alterations in fuel metabolism in critical illness hyperglycemia. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 2001; 15:533-51.

25. Mehta VK, Hao W, Brooks-Worrell BM, Palmer JP. Low dose interleukin 1 and tumornecrosis factor individually stimalete insulin release but in combination cause suppression. Eu J Endocrinol. 1994;130:208-14.

26. McCowen KC, Malhotra A, Bistrian BR. Stress-induced hyperglycemia. Crit Care Clin. 2001;17:107-34.

27. Van den Berghe G, Wouters P, Weekers F and cols. Intensive insulin therapy in critically ill patients. N Eng J Med. 2001; 345:1359-67.

28. Dandona P, Aljada A, Bandyopadhyay A. The potential therapeutic role of insulin in acute myocardial infarction in patients admitted to intensive care and in those with unspecified hyperglycemia. Diabetes Care. 2003;26:516-9.

29. Marik PE, Raghavan M. Stress-hyperglycemia, insulin and immunomodulation in sepsis. Intensive Care Med. 2004;30:748-56.

Tratamiento de la enfermedad de Graves en la edad pediátrica

R. Barrio Castellanos

Servicio de Endocrinología Pediátrica. Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid. España.

INTRODUCCIÓN

El hipertiroidismo es una patología infrecuente en la infancia y en la adolescencia[1]. La causa más frecuente de tirotoxicosis en la edad pediátrica es la enfermedad de Graves (EG)[2]. Su incidencia varía del 0,1/100.000 en el niño al 3/100.000 en el adolescente[3].

Hay que considerar a la EG pediátrica una entidad específica, diferente de la de los adultos. Los pacientes pediátricos son más refractarios al tratamiento médico y requieren la administración de antitiroideos (AT) durante períodos más prolongados para conseguir la remisión.

Para el tratamiento de la EG contamos con 3 modalidades terapéuticas, los antitiroideos (tionamidas), la cirugía y el I^{131}. Ninguna de estas tres opciones terapéuticas ha demostrado ser la ideal o ser superior a las otras, por lo que hoy en día todavía existe una gran controversia sobre el tratamiento idóneo para la enfermedad de Graves infantil[4,5]. La elección del tratamiento inicial varía notablemente entre los distintos países.

Las tres opciones terapéuticas se asocian a efectos adversos. Las drogas antitiroideas, que tienen un bajo índice de remisiones (30-40%) a pesar del tratamiento prolongado[6], se asocian en un 20-30% de los casos a reacciones adversas[7]. La tiroidectomía, indicada sobre todo en caso de bocios grandes, lleva a índices altos de curación (90%) con un control del hipertiroidismo muy rápido, pero es un proceso quirúrgico complejo que puede llevar a hipoparatiroidismo o alteración del nervio recurrente. Con el I^{131}, que consigue también un alto índice de curaciones (> del 90%) a bajo coste, no se conoce totalmente su seguridad a largo plazo.

TRATAMIENTO MÉDICO CON TIONAMIDAS

Es la forma de terapia inicial más frecuentemente utilizada en la edad pediátrica, sobre todo en Europa[4,8], en donde el radioiodo y la cirugía se consideran tratamientos alternativos.

Con los AT la normalización de la función tiroidea se consigue en una media de 4-6 semanas. Los AT (carbimazol/metimazol [MTZ] o propiltiouracilo [PTU]), además del efector inhibidor de la síntesis de hormonas tiroideas parecen tener también un efecto inmunosupresor. Basado en este efecto dual algunos autores recomendaban la utilización concomitante de AT y tiroxina. Sin embargo, en nuestra experiencia[6] y en la de otros autores[3,9,10] no se ha evidenciado diferencias en las recaídas de la enfermedad. El PTU, además, inhibe la conversión periférica de T4 en T3.

Laurberg[11] apunta que las remisiones con AT se asocian principalmente a la restauración del estado eutiroideo y que no es un efecto especial de la droga AT, por lo que enfatiza la necesidad de conseguir y mantener el estado eutiroideo en los pacientes con EG.

Excepto en la EG neonatal, en la que el tratamiento de elección es el PTU, el AT de elección es el carbimazol, que hay que dar inicialmente en 3 dosis al día a 0,5 mg/kg/día[8] y cuando se obtiene el eutiroidismo reducir la dosis, en general, a la mitad o dos tercios en una dosis al día. Se puede añadir beta bloqueantes (propanolol) en dosis e 1 a 6 mg/kg/día a intervalo de 8 a 12 horas para controlar los síntomas cardiovasculares hasta que se consigue el eutiroidismo.

Las remisiones con AT a largo plazo son, en general, menores del 30 al 40%[3,6]. Algunos autores en-

Correspondencia: Dra. R. Barrio Castellanos.
Servicio de Endocrinología Pediátrica. Hospital Universitario Ramón y Cajal.
Ctra. De Colmenar, km. 9,1. 28034 Madrid. España.
Correo electrónico: rbarrio.hrc@salud.madrid.org

cuentran que estas remisiones son inferiores en la edad prepuberal[12] pero no lo es en nuestra experiencia ni en la de Lazar[13]. Ningún estudio ha establecido cuál es la duración mínima del tratamiento médico en la edad pediátrica para prevenir la recaída después de retirarlo. En nuestra experiencia obtenemos un 40% de remisiones tras una media de 5 años de tratamiento AT[6].

Los efectos adversos oscilan entre el 17-30% en las distintas series[2,4,6]. En general, en la edad pediátrica, los efectos adversos son leves y no requieren retirar el tratamiento. Aunque éstos pueden ocurrir durante todo el tiempo del tratamiento, en general, ocurren en los 2 a 3 primeros meses del mismo. La agranulocitosis y la hepatitis se han evidenciado en el 0,4% de los pacientes adultos pero no hay datos en la edad pediátrica[3]. Los efectos adversos graves requieren la retirada rápida del AT.

No se han encontrado claros factores predictivos sobre qué pacientes van a presentar remisión completa con AT. Se ha propuesto datos como la edad, el tamaño del bocio, los niveles iniciales de T3, T4 y anticuerpos antitiroideos[10,14] y la dosis necesarias de AT para mantener el eutiroidismo[6].

Cuando falla el tratamiento antitiroideo está discutido cuál es la mejor opción terapéutica. Algunos abogan por seguir con AT y otros sugieren la utilización de la cirugía o el I^{131}.

Tratamiento con I^{131}

El I^{131} es la primera opción terapéutica en los adultos con EG en USA desde hace 60 años ya que tiene baja morbilidad y bajo costo. Sin embargo, en Europa tan sólo el 22% de los pacientes adultos con EG son tratados con I^{131}. Más de 2 millones de personas han recibido este tipo de terapia en todas las edades[15], habiéndose observado que también es eficaz en la EG infantil[16]. Aun así, en la edad pediátrica hay una gran controversia sobre la utilización del I^{131}.

Mientras que las tionamidas suele ser el tratamiento inicial en Europa[17] y en caso de fallo terapéutico se plantea el uso de cirugía o el radioiodo, en USA el I^{131} es usado cada vez con mayor frecuencia para el tratamiento de la EG en la edad pediátrica, en algunos centros como terapia inicial y en otros cuando hay efectos adversos del tratamiento con tionamidas. Ello es debido a su simplicidad, bajo coste económico y seguridad, ya que no se ha demostrado incremento en el riesgo de neoplasia tiroidea, alteración gonadal o anomalías congénitas en los descendientes de los pacientes tratados con radioiodo durante la infancia. El escape de Chernobyl, con el incremento del cáncer tiroideo en los niños expuestos a la irradiación en su infancia, ha apoyado la actitud de recelo que se tiene en Europa a su utilización en la edad pediátrica[18].

Calculo de la dosis de I^{131}

Todavía está discutido si se debe dar en dosis suficientes para producir ablación y llevar al hipotiroidismo o dosis más bajas para intentar conseguir el eutiroidismo, aunque en la actualidad hay mayor consenso en la utilización de radioiodo a dosis ablativas. Existe controversia sobre la dosis óptima de I^{131} para la ablación de la glándula tiroidea. La cantidad de iodo captado por el tiroides refleja el tamaño de la glándula tiroides y la actividad de la enfermedad. Aunque es mejor individualizar la dosis según el tamaño de la glándula tiroidea y su capacidad de captar radioiodo, algunos autores sugieren dar dosis fijas de 5 mCi (185 MBq) para los pacientes con bocio pequeño, 10 mCi (370 MBq) para aquellas glándulas de tamaño medio y 15 mCi (555 MBq) para los de bocios grandes. El tamaño tiroideo normal está entre 0,5 y 1 g por año de edad, llegando a 15 a 20 g en los adultos, pero lo mejor manera de determinar el tamaño es mediante ecografía. Rivkees y Cornelius[19] demuestran que para una dosis segura de ablación del tejido tiroideo se necesitan dosis superiores a 300 µCi I^{131} por gramo de tejido, sobre todo si el tiroides es grande.

Las dosis altas de I^{131} curan el hipertiroidismo en un 90% pero causan hipotiroidismo en, al menos, un 80%[20]. Es mejor utilizar las dosis más altas para minimizar el riesgo de que persista el hipertiroidismo. En los niños tratados con una dosis entre 150 y 200 µCi I^{131} sólo persiste el hipertiroidismo en el 5 al 20% y el 60 al 90% se hacen hipotiroideos[21].

El éxito de tratamiento con radioiodo es influenciado, no sólo por el tamaño de la glándula tiroidea sino, además, por el nivel de los anticuerpos estimulantes tiroideos[22]. La respuesta es menor cuanto mayor sea el nivel de los mismos. Cuando falla un primer tratamiento con I^{131} se puede dar una nueva dosis de 2 a 6 meses después.

Efecto del tratamiento previo con tionamidas

Hay evidencias que demuestran que la respuesta al I^{131} es menor tras el tratamiento con el PTU[23,24]; en estas situaciones se precisan dosis más altas de I^{131} y se obtienen una menor tasa de curaciones. En contraste, dos estudios prospectivos randomizados con tratamiento previo con MTZ retirándolo de 4 a 6 días antes de la administración no tienen efecto sobre la eficacia comparado con el grupo no tratados previamente con antitiroideos[25].

Aunque los pacientes con hipertiroidismo leve pueden ser tratados con beta-bloqueantes mientras se espera el efecto del I^{131}, muchos pacientes son tratados previamente con PTU o MTZ hasta que se consigue el eutiroidismo. Estas drogas deben de ser retiradas antes del tratamiento con I^{131} para evitar una alteración en la captación de radioiodo y pueden ser reintroducidas después del tratamiento. Se aconseja retirar el MTZ 3

días antes y reinstaurarlo 3 días después de dar el radioiodo.

Además, la administración previa de drogas antitiroideas es cuestionada pues no protege del empeoramiento de la tirotoxicosis tras el I^{131}.

Estudios retrospectivos sugieren que la terapia con tionamidas después del I^{131} se asocia a un nivel mas bajo de hipotiroidismo pero a un nivel más alto de recidiva de hipertiroidismo. Sin embargo, en un ensayo randomizado con 149 pacientes con hipertiroidismo tratados o no con MTZ 7 días después del tratamiento con I^{131} no se encontraron diferencias después de un año en la frecuencia de recurrencias o del desarrollo de hipotiroidismo[26].

Efectos secundarios del tratamiento con I^{131}

Entre las complicaciones del tratamiento con I^{131} está el hipotiroidismo, que es el efecto adverso más frecuente. Ocurre en el 20 al 40% de los niños después de un año del tratamiento y su incidencia se incrementa del 2 al 3% por año, de manera que la mayoría de los niños terminan hipotiroideos. El hipotiroidismo que se desarrolla en el primer año puede ser transitorio aunque la mayoría de ellos, años más tarde, de 2 a 11 años después[27], desarrollan un hipotiroidismo permanente. Esto ocurre por el efecto tardío de la irradiación y la infiltración linfocítica, un proceso similar al de la tiroiditis linfocitaria crónica. El porcentaje de hipotiroidismo el primer año depende de la dosis de I^{131} pero ésta no influye en los años posteriores.

Otro de los efectos secundarios es la tiroiditis inducida por la radiación, que se produce en menos del 1% de los pacientes y suele desarrollarse en las primeras semanas después del tratamiento. Se manifiesta por dolor importante en la zona tiroidea durante 2 a 3 semanas y puede acompañarse de exacerbación del hipertiroidismo, a menos que las reservas de hormonas tiroideas hayan sido eliminadas con el tratamiento previo con tionamidas. El tratamiento del dolor suele ser suficiente con antiinflamatorios no esteroideos pero en los casos más graves pueden requerir esteroides.

La recurrencia del hipertiroidismo suele ser secundaria al crecimiento del tiroides remanente en pacientes que permanecen eutiroideos por el estímulo continuado de los anticuerpos estimulantes tiroideos.

La alteración de la función paratifoidea puede ser secundaria a la exposición de las glándulas paratiroideas a dosis significativas de radiación. El hipoparatiroidismo, que cuando ocurre suele ser transitorio, es muy poco frecuente tras el uso de I^{131}. Por otro lado, la exposición de las paratiroides a la radiación puede predisponer, a largo plazo, al desarrollo de un hiperparatiroidismo por lo que se recomienda el control de la calcemia cada 5 años tras este tipo de terapia. Sin embargo, el único estudio[28] en pacientes tratados con I^{131} por enfermedad de Graves que ha tenido en cuenta la edad y sexo comparado con controles no ha detectado un incremento de incidencia de hiperparatiroidismo.

Se ha evidenciado un incremento del riesgo de adenomas benignos tiroideos en los adolescentes tratados con radioiodo pero no del cáncer tiroideo[29]. Este riesgo es mayor en los pacientes que reciben dosis menores de I^{131}. En el análisis realizado por Ron et al[30] de 7 estudios sobre el riesgo de desarrollar carcinoma tiroideo después de la irradiación, se evidenció que el riesgo en los menores de 5 años es dos veces superior que en niños tratados entre los 5 y 9 años y cinco veces mayor que en los niños tratados entre los 10 y los 14 años. El riesgo de cáncer tiroideo no es significativo por encima de los 15 años de edad en el momento de la exposición[31], por lo que muchos endocrinólogos pediátricos sugieren que pueda ser utilizado como terapia de segunda línea en adolescentes. La alta susceptibilidad del niño pequeño al efecto carcinogenético de la radiación en el tiroides contrasta con la susceptibilidad muy baja en los adultos. Esto es debido al mayor efecto de la irradiación en los periodos de rápida proliferación celular, como se observa en el periodo de desarrollo de la glándula tiroidea.

La experiencia en niños y adolescentes con hipertiroidismo tratados con I^{131} es de unos 1.000 individuos y la duración del seguimiento en los distintos estudios va de 5 a 36 años[16]. En el estudio retrospectivo de Read et al se analizan los datos a 26 y 36 años de 116 pacientes menores de 20 años que fueron tratados con I^{131} y que en el momento del tratamiento tenían entre 3 y 19 años. Ninguno de los pacientes desarrolló cáncer tiroideo o leucemia. Al principio daban dosis más bajas de I^{131} y la necesidad de nueva dosis fue alta; al incrementar la dosis inicial los resultados fueron mejores pero todos menos 2 se hicieron hipotiroideos. Estos estudios no revelan incremento de patología maligna tras el tratamiento con I^{131} en la edad pediátrica[15]. Sólo se han referido en la literatura 4 casos de cáncer tiroideo en niños previamente tratados con I^{131}, tres tratados con dosis bajas y uno con dosis moderadas. Estos hallazgos justifican que se utilicen dosis altas de I^{131} para el tratamiento de la enfermedad de Graves infantil.

El objetivo del tratamiento con I^{131} debe ser desde el principio la ablación de la glándula tiroidea y conseguir el hipotiroidismo. Si no queda tiroides remanente el riesgo de cáncer es muy bajo o nulo. Rivkees recomienda una dosis de 250 a 300 µCi/gr de tejido tiroideo[32].

En la literatura hay datos de más de 500 descendientes nacidos de sujetos tratados con I^{131} por hipertiroidismo durante la infancia o adolescencia, y en ellos[32] no se observó un incremento de malformaciones congénitas ni de abortos espontáneos.

Está discutido que el radioiodo afecte al desarrollo o progresión de la oftalmopatía de la EG. Los primeros estudios mostraron inicio o progresión de la oftalmopatía

durante o después del tratamiento de la EG pero no encontraron un incremento del riesgo con radioiodo[33], sin embargo, dos estudios randomizados posteriores sugieren relación entre la terapia con radioiodo y desarrollo o empeoramiento de la misma[34]. El empeoramiento que ha sido observado en adultos no se ha evidenciado en la edad pediátrica[35]. En 87 niños[33] tratados con I^{131} por enfermedad de Graves los signos oculares mejoraron en el 90% de los niños, no cambiaron en el 7,5% y empeoraron en el 3% después del tratamiento.

El tratamiento con I^{131} se asocia a un alto índice de curaciones, en general superior al 90%. Este tipo de tratamiento debe ser evitado por debajo de los 5 años ya que en ellos es mayor el riesgo de cáncer tiroideo; este riesgo declina con la edad. Los resultados del tratamiento son peores en los pacientes con bocio grande que en los que tienen bocio pequeño.

Tratamiento quirúrgico

La cirugía es una alternativa de segunda línea aunque algunos autores la han propuesto como la primera elección[2,36,37]. La tiroidectomía casi total es un procedimiento quirúrgico complicado, la frecuencia de complicaciones y la recurrencia del hipertiroidismo depende de la experiencia del cirujano[1,8]. Se propugna dejar menos de 3 g de tiroides para prevenir la recurrencia del hipertiroidismo[38]. Los efectos secundarios son el hipotiroidismo entre el 6 y el 80%[39], el hipopararioidismo y la lesión del nervio recurrente.

Con la tiroidectomía total sólo el 3% de los pacientes pediátricos con hipertiroidismo muestran recurrencia[40].

Los datos a favor del tratamiento quirúrgico son la existencia de un bocio grande, no poder alcanzar la remisión con drogas AT y estar presente una oftalmopatía grave. Rivkees, en 1998[15], en un metaanálisis analiza las complicaciones quirúrgicas de 2.000 niños y encuentra hipocalcemia transitoria en el 10% de los pacientes e hipoparatiroidismo en el 2% de los niños. La parálisis del nervio recurrente se evidenció en el 2% y muerte en < 0,1%.

En conclusión, con nuestra experiencia propugnamos el tratamiento de la EG inicialmente con AT durante un periodo prolongado, con la que se obtiene remisión en alrededor del 40% de los pacientes. En caso de no remisión indicamos cirugía si el bocio es grande o hay oftamopatía severa, y en los demás casos, al llegar la pubertad, proponemos tratamiento definitivo con I^{131}.

Bibliografía

1. Kraiem Z, Newfield RS. Graves' disease in childhood. J Ped Endocrinol Metab. 2001;14:229-43.
2. LaFranchi S, Mandel S. Graves' disease and other forms of hyperthyroidism in infants and children. Curr Opin Endocrinol Diab. 1996;3:101-9.
3. Dotsch J, Rascher W, Dorr HG. Graves disease in childhood: a review of the options for diagnosis and treatment. Pediatr Drugs. 2003;5:95-102.
4. Raza J, Hindmarsh PC, Brook CGD. Thyrotoxicosis in children: thirty years' experience. Acta Paediatr. 1999;88:937-41.
5. Rivkees SA. The treatment of Graves'disease in children. J Pediatr Endocrinol Metab. 2006;19:1095-111.
6. Barrio R, López-Capapé M, Martinez-Badás I, Carrillo A, Moreno JC, Alonso M. Graves's disease in children and adolescents: response to long-term treatment. Acta Paediatr. 2005;94:1-7.
7. Cooper DS. Antithyroid drugs. N Engl J Med. 2005;352:905-17.
8. Bergman P, Auldist AW, Cameron F. Review of the outcome of management of Graves'disease in children and adolescents. J Paediatr Child Health. 2001;37:176-82.
9. Ginsberg J. Diagnosis and management of Graves' disease. CMAJ. 2003;168:575-85.
10. Nedrebo BG, Holm PI, Uhlving S, Soeheim JI, Skeie S, Eide GE, et al. Predictors of outcome and comparison of different drug regimens for prevention of relapse in patients with Graves´disease. Eur J Endocrinol. 2002;147:583-9.
11. Laurgerg P. Remission of Graves´disease during anti-thyroid drug therapy. Time to reconsider the mechanism? Eur J Endocrinol. 2006;155:783-6.
12. Shulman DI, Muhar I, Jorgensen EV, Diamond FB, Bercu BB, Root AW. Autoimmune hyperthyroidism in prepubertal children and adolescents: comparison of clinical and biochemical features at diagnosis and responses to medical therapy. Thyroid. 1997;7:755-60.
13. Lazar L, Kalter-Leibovici O, Pertzelan A, Weintrob N, Josefsberg Z, Phillip M. Thyrotoxicosis in prepubertal children compared with pubertal and postpubertal patients. J Clin Endocrinol Metab. 2000;85:3678-82.
14. Glaser NS, Styne DM. Predictors of early remission of hyperthyroidism in children. J Clin Endocrinol Metab. 1997;82:1719-26.
15. Rivkees SA, Sklar C, Freemark M. Clinical review 99: the management of Grave's disease in children, with special emphasis on radioiodine treatment. J Clin Endocrinol Metab. 1998;83:3767-76.
16. Read Ch, Tansey M, Menda Y. A 36 year retrospective analysis of the efficacy and safety of radioactive Iodine in treating young Graves' patients. J Clin Endocrinol Metab. 2004;89:4229-33.
17. Krassas GE. Treatment of juvenile Graves' disease and its complication: The European way. Eur J Endocrinol. 2004;150:407-14.
18. Williams D Editorial: Thyroid cancer and the Chernobyl accident. J Clin Endocrinol Metab. 1996;81:6-8.
19. Rivkees SA, Cornelius EA. Influence of iodine-131 dose on the outcome of hyperthyroidism in children. Pediatrics. 2003;111:745-9.
20. Alexander EK, Larsen PR. High dose of 131I therapy for the treatment of hyperthyroidism caused by Graves' disease. J Clin Endocrinol Metab. 2002;87:1073-7.
21. Levy WJ, Schumacher OP, Gupta M. Treatment of childhood Graves's disease. A review with emphasis on radioiodine treatment. Cleveland Clinic Journal of Medicine. 1988;55:373-82.
22. Chiovato L, Fiore E, Vitti P, Rocchi R, Rago T, Dokic D, et al. Outcome of thyroid function in Graves´ patients with radioiodine: Role of thyroid-stimulating and thyrotropin-blocking antibodies and of radioiodine-induced thyroid damage. J Clin Endocrinol Metab. 1998;83:40-6.
23. Hancock LD, Tuttle RM, LeMar H, Bauman J, Patience T. The effect of propylthiouracil on subsequent radioactive iodine therapy in Grave's disease. Clinical Endocrinology. 1997;47:425-30.

24. Imseis RE, Vanmiddlesworth I, Massie JD, Bush AJ, Vanmiddlesworth NR. Pretreatment with propilthiouracil but not metimazole reduces the therapeutic efficacy of iodine-131 in hyperthyroidism. J Clin Endocrino Metab. 1998;83: 685-7.

25. Braga M, Walpert N, Burch HB, Solomon BL, Cooper DS. The effect of methimazole on cure rates after radioiodine treatment for Graves' hyperthyroidism: a randomizaded clinical trial. Thyroid. 2002;12:135-9.

26. Bonnema SJ, Bennedbaek FN, Gram J, Veje A, Marving J, Hegedus L. Resumption of methimazole after I131 therapy of hyperthyroid diseases: effect on thyroid function and volume evaluates by a randomizaded clinical trial. Eur J Endocrinol. 2003;149:485-92.

27. Aizawa Y, Yoshida K, Kaise N, Fukazawa H, Kiso Y, Sayama N, et al. The development of transient hypothyroidism after iodine-131 treatment in hyperthyroid patients with Graves' disease: prevalence, mechanism and prognosis. Clin Endocrinol. 1997;46:1-5.

28. Fjalling M, Dackenberg A, Hedman I, Tisell LE. An evaluation of the risk of developing hyperparathyroidism after 131 I treatment for thyrotoxicosis. Acta Chir Scand. 1983;149:681-6.

29. Dobyms BM, Sheline GE, Workman JB, et al. Malignant and benign neoplasms of the thyroid in patients treated for hyperthyroidism: a report of the Cooperative Thyrotoxicosis Therapy Follow-up Study. J Clin Endocrinol Metab. 1974; 38:976.

30. Ron E, Lubin JH, Shore RE, Mabuchi K, Modan B, Potreen LM, et al. Thyroid cancer after exposure to external radiation: a pooled analysis of seven studies. Radiation Research. 1995, 141:259-77.

31. Schlumberger M, Pacini F. Thyroid tumors after external irradiation to the neck. In Thyroid tumors. Pp243-255. Eds Schlumberger M, Pacini F. Paris: Nucleon, 2003.

32. Safa AM, Schumacher OP, Rodríguez-Antúnez A. Long-term follow-up results in children and adolescents treated with radioactive iodine for hyperthyroidism. N Engl J Med 1975;292:167-71.

33. Bartley GB, Fatourechi V, Kadrmas EF, Jacobsen SJ, Ilstrup DM, Garrity JA, Gorman CA. The chronology of Graves' ophthalmopathy in an incident cohort. Am J Opgthalmol. 1996;121:426-34.

34. Tallstedt L, Lundell G, Torring O, Walling G, Ljunggren JG, Blomgren H, Taube A. Occurrence of ophthalmopathy after treatment for Graves' hyperthyroidism. N Engl J Med. 1992;326:1733-8.

35. Bartalena L, Marcocci C, Bogazzi F, Manetti L, Tanda ML, Dell-Unto E, et al. Relation between therapy for hyperthyroidism and the course of Graves' ophthalmopathy. N Engl J Med. 1998;338:73-8.

36. Palit TK, Miller CC 3rd, Miltenburg DM. The efficacy of thyroidectomy for Graves´disease: A meta-analysis. J Surg Res 2000;90:161-5.

37. Sherman J, Thompson GB, Lteif A, Schwenk WF, Heerden J, Farley DR, et al. Surgical management of Graves disease in childhood and adolescent: an institutional experience. Surgery. 2006;140:1056-62.

38. Sugino K, Ito K, Mimura T, Fukunari N, Nagahama M, Ito K. Thyroid. 2004;14:447-52.

39. Grüters A. Treatment of Graves' disease in children and adolescents. Horm Res. 1998;49:255-7.

40. Rudberg C, Johansson H, Åkerström G, Tuvemo T, Karlsson. Graves' disease in children and adolescents. Late results of surgical treatment. Eur J Endocrinol. 1996;134:710-5.

Talla alta: un enfoque práctico

A. Oliver Iguácel y J. Guerrero Fernández

Servicio de Endocrinología. Hospital Infantil La Paz. Madrid. España.

INTRODUCCIÓN

El crecimiento pre y postnatal presenta una variabilidad importante, existiendo un amplio rango de valores dentro de la normalidad. La talla alta representa un grupo heterogéneo con etiología diversa, genética, endocrinológica, metabólica y cromosómica. Esta talla alta puede deberse a un incremento en el número de células (*hiperplasia*), su tamaño *(hipertrofia*) a un incremento en el intersticio, o a una combinación de los tres factores.

Las manifestaciones del hipercrecimiento pueden afectar al cuerpo en su totalidad, influyendo sobre el crecimiento lineal, dando lugar a una talla adulta elevada, o puede afectar a una parte, región o sistema del organismo, como una *hemihipertrofia, macrocefalia, obesidad, etc.* En otras ocasiones, esta talla alta puede ser transitoria durante el periodo de crecimiento y representar, incluso, una talla adulta baja, como ocurre en la pubertad precoz[1].

DEFINICIÓN

Se entiende por talla alta la expresada a una determinada edad cronológica que supera en mas de 2 DS la media de la población, o bien cuando la velocidad de crecimiento para la edad es superior al percentil 75. Aunque una situación de este tipo puede representar a un individuo normal, debemos descartar la posibilidad de un proceso patológico, sobre todo si no existe una causa que lo justifique, si no se corresponde con la media familiar o cuando el crecimiento es desproporcionado o dismórfico.

CLASIFICACIÓN Y ETIOPATOGENIA DE LA TALLA ALTA

Podemos realizar una clasificación según la talla alta se manifieste en el periodo prenatal y postnatal.

Talla alta prenatal:

1. Hijo de madre diabética.

2. Lipodistrofia.

3. Síndromes de Perlman, Nevo, Elejalde y Marshall-Smith).

4. Algunos síndromes como Sotos, Weaver, Simpson Golabi, Beckwith, dan manifestación prenatal[2].

Talla alta postnatal:

1. Variantes normales (talla alta familiar).

2. Nutricional (obesidad).

3. Exceso de hormona de crecimiento.

4. Exceso de factores de crecimiento (hipertiroidismo, hiperinsulinismo, exceso de hormonas sexuales).

5. Deficiencia o insensibilidad de las hormonas sexuales (hipogonadismos, resistencia a estrógenos y andrógenos).

6. Deficiencia glucocorticoidea familiar.

7. Genética por alteración cromosómica (exceso gen SHOX).

8. Genético sindrómico (Marfan, Beals, Homocistinuria, Sotos, Weaver, Simpson Golabi, Beckwith, etc.).

9. Alteración de genes supresores (neurofibromatosis tipo I, síndrome Bannayan-Riley-Ruvalcaba, etc.).

SISTEMÁTICA DE ESTUDIO ANTE LA TALLA ALTA

Los parámetros de estudio comprenderán: *a)* anamnesis, *b)* exploración física y *c)* exploraciones complementarias (analíticas, estudio de genética molecular, hormonal, técnicas de imagen, etc.).

Anamnesis

Al interrogar sobre los *antecedentes familiares,* debemos constatar la talla de ambos progenitores, lo cual

Correspondencia: Correspondencia: Dr. A. Oliver Iguácel.
Servicio de Endocrinología. Hospital Infantil La Paz.
Pº de la Castellana, 261. 28046 Madrid. España.

permite determinar si el paciente se ajusta al contexto familiar o excede a las expectativas familiares. Igualmente, hacer hincapié en la existencia de consanguinidad o la existencia en ellos, o en sus antecesores, de rasgos fenotípicos asociados a los síndromes o patologías que cursan con talla alta, ya que algunos de ellos se transmiten de modo autonómico dominante (Marfan, Bannayan-Riley-Ruvalcaba), o ligados al cromosoma X (Simpson-Golabi).

Se recogerá una descripción detallada de la progresión somática del paciente desde el periodo intrauterino, peso y talla al nacimiento y velocidad de crecimiento en los años previos a la consulta; de esta manera, se podrá intuir si la talla alta es de inicio prenatal o postnatal.

Exploración física

Se determinará la talla en bipedestación y sedestación, segmentos corporales y la envergadura, y así poder establecer si el crecimiento es proporcionado o desproporcionado. Debe detectarse la existencia de rasgos dismórficos propios de los síndromes malformativos, así como los signos clínicos de las patologías endocrinas y metabólicas, y el estadio puberal que presenta.

Exploraciones complementarias

Estas pruebas complementarias estarán en relación a la sospecha diagnóstica por la anamnesis y exploración física, junto con el fenotipo característico armónico y disarmónico. En cualquier caso, un estudio de edad ósea y un pronóstico de talla serán imprescindibles, y una valoración posible de IGF-1, IGFBP3, GH tras estímulo, técnicas de imagen como RM, cariotipo, gonadotropinas hipofisarias y de los esteroides gonadales[3].

Diagnóstico diferencial y enfoque ante la talla alta

Separaremos en este enfoque si la talla elevada se manifestó en el momento del nacimiento o posteriormente**.**

Valoración ante RN con talla alta

Además de los signos clínicos característicos de cada cuadro sindrómico, la presencia de hipoglucemia, edad ósea y perímetro cefálico normal o aumentado, asociado a una relación peso/talla, nos ayudan a hacer un enfoque de la talla alta neonatal.

Ante *una hipoglucemia*, debemos descartar la presencia de una diabetes gestacional o un hijo de madre diabética. Una sintomatología de macroglosia, visceromegalia y onfalocele, asociada o no a hipoglucemia, debe hacernos descartar un síndrome de Wiedemann-Beckwith.

El *perímetro cefálico* es un signo que puede ayudarnos a orientarnos en un diagnóstico determinado. Si el perímetro cefálico está normal y tiene un peso bajo, podemos pensar en un S. de Marshall, y si el perímetro cefálico esta normal y tiene un peso apropiado a su talla, nos orienta hacia un S. de Simpson-Golabi o un S. de Novo.

Otro signo que nos ayuda en el diagnóstico es la *edad ósea*. La edad ósea se encuentra adelantada, con un perímetro cefálico aumentado en el S. de Weaver y en el de Sotos; además, en este último otros signos como *facies* tosca y dolicocefalia. Si el perímetro cefálico está aumentado y la edad ósea es normal, pensar en S. de MOMO o en S. de Bannayan; en éste ver si se asocia con hemangiomas y máculas.

Si se presenta talla alta, pero no existen dismorfias ni alteraciones funcionales, es posible que el diagnóstico sea de talla alta familiar, aunque la mayoría de ellos expresan la talla en el periodo postnatal4.

Valoración de la talla alta en el periodo postnatal

En primer lugar es preciso descartar las variantes normales del crecimiento, con la curva de crecimiento y los antecedentes familiares.

En segundo lugar realizamos el estudio de las proporciones corporales, armónicas o disarmónicas, hábito marfanoide y eunucoide, y todo ello relacionarlo con la edad ósea (EO), retraso mental, aracnodactilia, para poder realizar un nuevo enfoque de los posibles diagnósticos.

Proporciones corporales armónicas y EO normal

Si la talla se sitúa dentro de la talla diana, con velocidad de crecimiento (VC) normal, pensar en talla alta familiar. Si la talla es superior a la diana familiar y la VC esta acelerada, realizaremos estudios analíticos de IGF-1, IGFBP3, GH tras estímulo, para descartar hipersecreción de GH. La presencia de la misma nos orienta a posible adenoma hipofisario, neurofibromatosis tipo I y S. de McCune-Albright. La RM cerebral se realizará para descartar adenomas hipofisarios. Si no existe hipersecreción de GH, es conveniente realizar un cariotipo para descartar polisomías del X o Y (varón XYY, mujer XXX).

Proporciones corporales normales con EO adelantada

Se determinará una valoración analítica de gonadotropinas y esteroides gonadales. Si la FSH y LH están elevadas, así como los esteroides gonadales, corresponde probablemente a una pubertad precoz verdadera y debe buscarse su etiología; aunque deben descartarse endocrinopatías paraneoplásicas productoras de HCG. Si los esteroides gonadales y las gonadotropinas se encuentran en valores normales, puede corresponder a una aceleración constitucional del crecimiento, a una obesidad o un posible Berardinelli. Para ello veremos si se asocia ausencia de tejido subcutaneo e hipertrofia muscular. Si la FSH y LH son prepuberales, y los este-

roides sexuales elevados, parece corresponder a una pubertad precoz periférica (tumores gonadales y suprarrenales, hiperplasia suprarrenal congénita, síndrome de McCune Albright)[1,4].

Aspecto disarmónico con hábito marfanoide, sin retraso mental

El hábito marfanoide está determinado cuando la envergadura de los brazos supera en 8 cm a la altura, con un índice metacarpiano superior a 8,5. Dentro de este grupo podemos encontrar el síndrome de Marfan, el NEM-2B, el síndrome de Beal y la homocistinuria, que a veces asocia retraso mental. Ante el síntoma de luxación del cristalino y homocistinuria elevada, pensamos en homocistinuria; para el síndrome de Marfan, determinar la presencia de defectos cardiacos y la existencia de antecedentes familiares, asociada a la luxación del cristalino. Para la neoplasia endocrina múltiple 2B la asociación de neuromas mucosos en lengua y parpados, con antecedentes de tumores endocrinos, y para ello realizar determinación de calcitonina y gammagrafia tiroidea y, por último, para el síndrome de Beal la asociación de contracturas articulares, pabellones auriculares grandes y cifoescoliosis.

Aspecto disarmónico con hábito marfanoide y retraso mental

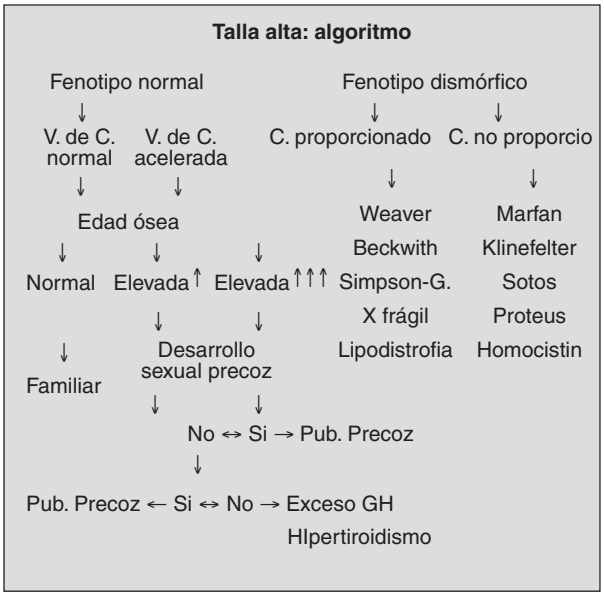
En estas situaciones hay que buscar siempre un síntoma guía que nos ayude al diagnóstico. Las anomalías craneales las presenta el síndrome de Archard, Lupian y Houlston, las alteraciones oculares el síndrome de Mirhosseini y el de Saul, y contracturas musculares en el síndrome de Tamminga con una *facies* especial en el síndrome de Fragoso[4].

Aspecto eunucoide

Una envergadura de los brazos aumentada para la talla, y extremidades inferiores largas con tronco normal es el aspecto eunucoide. A veces es difícil separarlo del hábito marfanoide, pero generalmente en el aspecto eunucoide no existe aracnodactilia. Normalmente el aspecto eunucoide se manifiesta a partir de la edad en la que debe iniciarse la pubertad. Si la maduración sexual está retrasada, debe descartarse un síndrome de Klinefelter, que asocia hipogonadismo hipergonadotropo, ginecomastia y atrofia testicular; y si la maduración sexual es normal, el diagnóstico posible es la resistencia a estrógenos o alteraciones del gen de la aromatasa.

Gigantismo regional

Pensar en un síndrome de Proteus ante un hipercrecimiento regional, sobre todo si se asocia con macrodactilia y engrosamiento verrucoso de las plantas de los pies[2-4].



VARIANTES NORMALES DEL CRECIMIENTO: TALLA ALTA FAMILIAR Y ACELERACIÓN CONSTITUCIONAL DEL CRECIMIENTO

Talla alta familiar

Las variantes normales del crecimiento representan un 95% aproximadamente dentro de la talla alta. Es muy característico que la edad ósea sea similar a la edad cronológica, y en general siguen el patrón de crecimiento de uno o ambos padres, sus proporciones corporales son armónicas, e inician su pubertad a la edad normal. Al nacimiento, en general, presentan una talla superior al percentil 75, y su talla se coloca por encima del percentil 90 en los 4 primeros años de vida; mantienen a partir de entonces una velocidad de crecimiento normal en su percentil, y vuelven a manifestar una nueva aceleración del crecimiento en la pubertad. El diagnóstico se establece por exclusión, con todos los cuadros de talla alta y valorando principalmente los antecedentes familiares. Los estudios realizados en relación a la secreción de hormona de crecimiento, y a los factores de crecimiento similares a la insulina tipo I (IGF-1), no han permitido llegar a ninguna conclusión. El pronóstico de talla final nos determinará si tenemos que realizar un tratamiento en su momento oportuno[3].

Aceleración constitucional del crecimiento

Se trata de niños normales que pueden ser altos durante la niñez. La edad ósea está adelantada y se corresponde con la estatura que presentan; de esta manera, la talla adulta se sitúa dentro de los valores normales ya que termina su crecimiento unos años antes que el resto de la misma población y, generalmente, existen antecedentes familiares del mismo proceso clínico. El

diagnóstico se establece por exclusión, habiendo descartado pubertad precoz verdadera, hiperproducción de andrógenos suprarrenales o gonadales, causantes de seudopubertad precoz, aunque en estos casos la edad ósea muy acelerada da un pronóstico de talla final baja[3].

Anomalías cromosómicas con talla alta: Trisomía X, Klinefelter, varones XYY y síndrome del cromosoma X frágil

Síndrome XXX

El fenotipo es femenino, sus proporciones corporales no son eunucoides y su desarrollo puberal es normal. La etiología es debida a fenómenos de no disyunción meiótica materna, y la razón de presentar una talla alta se encuentra asociada a la existencia de un cromosoma X adicional.

Síndrome de klinefelter (XXY)

Su causa es debida a falta de no disyunción de los cromosomas sexuales durante la primera o segunda división meiótica en cualquiera de los padres, y un factor importante es la edad materna avanzada. Clínicamente presentan proporciones eunucoides, y se hace evidente generalmente en la adolescencia con alteraciones esqueléticas tipo sinóstosis radiocubital y ginecomastia. Se asocian, en ocasiones, retraso psicomotor y conducta agresiva y antisocial. Su virilización es imperfecta con testículos pequeños de consistencia firme con hialinización de los túmulos seminíferos y agregación o fusión de las células de Leydig e incremento en la excreción urinaria de gonadotropinas. El tratamiento, se aconseja iniciarlo a la edad de 11 a 12 años con testosterona depot, para poder iniciar la pubertad y prevenir las complicaciones del hipogonadismo. La dosis es progresiva, iniciando con 50 mg al mes de un preparado depot de testosterona, y cuando la edad ósea llegue a los 14 años incrementar a 200 mg mensuales. El diagnóstico se establece mediante el cariotipo[5].

Síndrome del cromosoma X frágil

El síndrome del X frágil corresponde a la forma más frecuente de retraso mental. Clínicamente se caracterizan por su aspecto craneofacial, con orejas grandes, frente y mandíbula prominente y perímetro craneal aumentado. Su conducta es hiperactiva, con rabietas, y en ocasiones con alteraciones psiquiátricas. Los varones presentan macroorquidismo. Su etiología se relaciona con el gen Xq27.3, denominado FMR-1 (*fragile mental retardation*), localizado en el cromosoma X. Los segmentos de ADN del gen muestran repetición de de trinucleótidos. En los sujetos normales el rango de copias oscila entre 4 y 45, y en el síndrome varían entre 50 y 230[6].

Síndromes genéticos con talla alta: Marfan, homocistinuria, Beals, Wiedemann-Beckwith, Simpson-Golabi, Weaver

Síndrome de Marfan

Enfermedad autonómica dominante con variabilidad de expresión, y en un 20% con presentación esporádica. Enfermedad del tejido conjuntivo que afecta al sistema esquelético, al sistema cardiovascular y al sistema ocular. Las manifestaciones del sistema esquelético incluyen talla alta, brazos y piernas delgadas y largas (dolicoestenomelia), aracnodactilia (dedos de araña), aumento de la braza, escoliosis y cifosis en un 70%. Las anomalías del tejido conectivo incluyen laxitud articular y hernias, y las manifestaciones oculares son: subluxación del cristalino, por defecto del ligamento suspensorio, y desprendimiento de retina. Muchos pacientes presentan defectos cardiovasculares congénitos y progresivos (prolapso mitral y dilatación de la aorta ascendente).

La anomalía del síndrome ha sido localizada en un defecto del gen de fibrilina (FBN1) en el cromosoma 15 (15q21.1). Esta fibrilina, elemento del tejido elástico, contribuye junto a otras proteínas, a la estabilización de las microfibrillas de la matriz extracelular. La fibrilina forma parte de una familia de proteínas, distintas genéticamente y localizadas en lugares distintos; así, mutaciones distintas a las del gen FNB1 pueden dar lugar a manifestaciones similares al S. de Marfan, como la contractura congénita aracnodactilica (CCA) o síndrome de Beals[7].

Síndrome de Beals

Trastorno autonómico dominante, con un fenotipo parecido al S. de Marfan, y debido a alteraciones de la fibrilina 2, codificada por la región autonómica 5q23-31. La diferencia con el S. de Marfan es que existen contracturas articulares, en lugar de laxitud, y que el ojo y la aorta no se encuentran afectados.

Homocistinuria

Trastorno autosómico recesivo debido a la deficiencia de la enzima cistationina β sintetasa (CBS), que da lugar a elevación de los niveles séricos de homocisteína con excreción urinaria elevada. Las manifestaciones clínicas son similares al S. de Marfan, con las diferencias de mayor afectación de los sistemas ocular, esquelético, vascular y nervioso central. La subluxación del cristalino es hacia abajo y, por tanto, diferente al Marfan, las alteraciones vasculares son episodios tromboembólicos, en pequeños y grandes vasos por el efecto tóxico de la homocisteína en el endotelio vascular y suponen la complicación de mayor riesgo y es el causante de las alteraciones en el sistema nervioso central. El tratamiento dietético previene el retraso mental, y la administración de piridoxina produce mejoría en un 50%[8].

Síndrome de Wiedemann-Beckwith

La mayoría de los casos son de presentación esporádica, aunque un porcentaje significativo presentan una duplicación de la región cromosómica 11p15, donde está situado el gen IGF-II. Aparecen copias supernumerarias transmitidas por el padre (uniparental o disomía uniparental), o mutaciones en el gen materno. De esta manera, parece que el fenotipo del cuadro se manifiesta ante la expresión aumentada de los genes promotores del crecimiento expresados paternalmente y la perdida de genes inhibitorios del crecimiento expresados maternalmente.

Estos pacientes son grandes para su edad gestacional, presentan un desarrollo de la masa muscular y del tejido graso subcutáneo, con edad ósea acelerada. En el 40% de los casos presentan hiperinsulinismo e hipoglucemia neonatal grave, que se manifiesta en las primeras semanas de la vida, debido a un páncreas hipertrófico con exceso de islotes. Además, asocian macroglosia, onfalocele, visceromegalia, fisuras características en la superficie anterior del pabellón auricular y hemihipertrofia corporal. Existe un riesgo importante de desarrollar tumores (carcinoma suprarrenal, hepatoblastoma, Wilms, gonadoblastoma, pancreoblastoma, etc.) y este riesgo aumenta si existe hemihipertrofia[9].

Síndrome de Simpson-Golabi-Behmel

El hipercrecimiento de este síndrome es de manifestación prenatal y postnatal, con unos signos clínicos faciales característicos, descritos en el pasado como "síndrome de bulldog". El peso al nacer es elevado, entre 4.000 a 5.000 g, con macroglosia, visceromegalia, pliegues en el lóbulo de la oreja, hipoglucemia neonatal debida a hiperplasia de las células de los islotes, asociando un mayor riesgo de tumores embrionarios. Todos estos elementos son muy similares al S. de Wiedemann. Como característica primordial, el aspecto facial con macrocefalia, nariz ancha, boca amplia, labios gruesos, anomalías del paladar, etc.

Es un trastorno de herencia recesiva ligado al cromosoma X, y es debido a microdeleciones del gen gilipicano-3 (GPC-3), localizado en el brazo corto del cromosoma X (Xq26)[10].

Síndrome de Sotos

También denominado gigantismo cerebral. Es de presentación esporádica, aunque existen casos familiares con un patrón autonómico dominante. Al nacer presentan una talla elevada, perímetro craneal aumentado, prominencia frontal, *facies* tosca, hendiduras palpebrales antimongoloides, macrognatia y prognatismo. Desde el punto de vista neurológico, asocian retraso psicomotor, retraso en el desarrollo del lenguaje, mala coordinación muscular e hipotonía[5,11].

Con técnicas de imagen, se observa con frecuencia aumento de tamaño de los ventrículos cerebrales. Su presentación es esporádica, y en otras ocasiones existen alteraciones cromosómicas de herencia AD.

Síndrome de Weaver-Smith

Cuadro de etiología desconocida, esporádico, y en algunos casos con patrón de herencia autonómico recesivo. Su clínica hace recordar al S. de Sotos, con algunos aspectos diferentes; presentan macrocefalia, hipertelorismo, micrognatia con mentón prominente, orejas grandes y occipucio plano, uñas pequeñas, metáfisis distales de cúbito y fémur anchas. El coeficiente intelectual oscila entre 45 y 75.

Síndrome de Nevo

Gigantismo cerebral con patrón de herencia autonómica recesiva. Presentan talla alta al nacer, con hipotonía, edad ósea adelantada, cifoescoliosis grave y edema de manos pero, a diferencia del S. de Sotos, sin macrocefalia.

Síndrome de Perlman

Herencia autosómica recesiva, caracterizada por gigantismo prenatal, nefroblastoma bilateral y *facies* inusual. Su clínica es muy semejante al Wiedemann, pero no presenta macroglosia ni onfalocele.

Alteración de genes supresores: S. de Bannayan-Ruvalcaba

Síndrome de Bannayan-Ruvalcaba

Consiste en una anomalía autonómica dominante, con clínica de macrocefalia, hamartomas múltiples u otros tumores, macrosomía al nacimiento, perímetro cefálico aumentado, maculas pigmentadas en el cuerpo y en el glande del pene. La velocidad de crecimiento está aumentada en los primeros años, pero la talla final, en general, suele ser normal.

El gen responsable del síndrome se localiza en el cromosoma 10q23, por mutación del gen supresor PTEN. Éste desempeña una función muy relevante en los procesos malignos del ser humano. Se han observado delecciones y mutaciones del mismo en líneas celulares del cáncer de mama, cerebro, próstata y riñón. Estos pacientes presentan, además, una marcada predisposición para desarrollar la enfermedad tiroidea autoinmune[12].

Hemihipertrofia aislada

La hemihipertrofia aislada, idiomática o congénita, es una patología definida por crecimiento unilateral del cuerpo incluyendo estructuras del tronco, los miembros o la cabeza de causa desconocida. El riesgo de tumoración es de un 6%.

Síndrome de Proteus

Es un sobrecrecimiento hamartomatoso caracterizado por gigantismo parcial de manos y pies, asimetría de los miembros, sobrecrecimiento óseo, nevus, hemangiomas, linfangioma, macrocefalia e hiperostosis craneal. Aun cuando puede confundirse con un S. de Klippel-Trenaunay, signos como los engrosamientos verrucosos de las plantas de los pies son patognómonicos de la entidad.

Tratamiento

La terapéutica se debe dirigir a la causa cuando es conocida, como los adenomas hipofisarios, los tumores productores de HCG, HSC, pubertad precoz, hipertiroidismo. Igualmente tratar los trastornos secundarios a la talla alta, tanto físicos, como trastornos posturales o de columna, como psíquicos, por inadaptación social o fracaso escolar.

La talla alta familiar en las mujeres se trata con estrógenos a dosis de 0,3 a 0,5 mg/día de etinil-estradiol, durante 2 años aproximadamente, aunque autores consiguen resultados aceptables con dosis menores 0,1 a 0,2 mg al día. En los varones dosis media de 500 mg de testosterona depot cada 3 semanas, con una duración de 1 a 1,5 años. Este tratamiento aplicado a la talla alta familiar puede ser aplicado en el síndrome de Marfan, gigantismo cerebral, insensibilidad androgénica, neurofibromatosis, disgenia gonadal XY y otros trastornos[4].

Bibliografía

1. Allen DB, Rose SR, Reiter EO. Normal growth amd growth disorders. In: Kappy MS, Allen DB, Geffner ME, eds. Principles and practice of Pediatric Endocrinology. Springfield: Charles C. Thomas, 2005. p. 77-216.
2. Sotos JF, Argente J. Hipercrecimientos (I y II)- En: Argente , Carrascosa A, Gracia R y Rodríguez F. Tratado de endocrinología pediatrica y de la adolescencia (2ª ed). Barcelona: DOYMA SL; 2000. p. 479-541 .
3. Calzada R, Ruiz ML, Altamirano N. Hipercrecimiento- En: Pombo. Tratado de Endocrinología pediátrica (3ª ed.) Mc Graw-Hill, 2002. p. 377-99.
4. Allen W. Root, Frank B. Diamond,Jr. Overgrowth syndromes: Evaluation and management of the child with excessive linear growth. In: Pediatric Endocrinology (5ª ed.), (vol 2). Ed. Fima Lifshitz, 2007. p. 163-94.
5. Sotos JF, Argente J. Postnatal non-endocrine overgrowth. En: Martini L. Encyclopedia of Endocr. Dis.- San Diego, CA Ac. Press, 2004;4:7-23.
6. Willemsen R, Oostra BA, Bassell GJ, Dictenberg J. The fragile X syndrome: from molecular genetics to neurobiology. Ment Retard Dev Disabil Res Rev. 2004;13:60-7.
7. Handford PA, Downing AK, Reinhardt DP, et al. Fibrillin: from domain structure to supramolecular assembly. Matrix Biol. 2000;19:457-70.
8. Topaloglu AK, Sansaricq C, Snynderman SE. Influence of metabolic control on growth in homocystinuria or proliferation due to cystathionine b-synthase deficiency. Pediatr Res. 2001;49:796-8.
9. Cytrymbaum CS, Smith AC ,Rubin T ,Weksberg R. Advances in overgrowth syndromes: clinical classification to molecular delineation in Sotos syndrome and Beckwith-Wiedemann syndromes. Curr Opin Pediatr. 2005;17:740-6.
10. Song HH, Shi W, Xiang YY, Filmus J. The loss of glypican-3 induces alterations in Wnt signalling. J Biol Chem. 2005;280:2116-25.
11. Faravelli F, NSD1 mutations in Sotos syndrome. Am J Med Genet Part C. 2005;137C:24-31.
12. Waite KA, Eng C. Protean PTEN: form and function Am J Med Genet. 2002;70:829-44.

Metabolic effects of growth hormone

John J. Kopchick,[a,b,d] and Lucilaa Sackmann-Sala,[c,d]

[a]Molecular and Cellular Biology Program, Ohio University, Athens, Ohio. 45701
[b]Department of Biomedical Sciences, College of Osteopathic Medicine, Ohio University, Athens, Ohio 45701.
[c]Department of Biological Sciences, College of Arts and Sciences, Ohio University, Athens, Ohio. 45701
[d]Edison Biotechnology Institute, Ohio University, Athens, Ohio. 45701

SUMMARY

Human growth hormone (hGH) is a key 'player' in the regulation of growth and metabolism. Several disease conditions, mostly involving growth retardation or GH deficiency, have been approved for recombinant hGH replacement therapy. The focus of this review centers on the metabolic effects of GH on carbohydrates, lipids and proteins. Current knowledge of GH signaling pathways and metabolic attributes of GH deficient and GH excess (acromegaly) states are described. Mouse models commonly used for the study of GH action also are compared to further illustrate the metabolic role of GH. Finally, the metabolic effects of a GH receptor antagonist (Pegvisomant) used for the treatment of acromegaly are mentioned.

BACKGROUND ON GH

hGH is a 22 kDa. protein (191 amino acids) secreted by the somatotropic cells of the anterior pituitary lobe. The pattern of secretion is pulsatile, with more pronounced patterns in males than females[1]. Although GH plays a central role in the regulation of body growth, it displays various biological effects, such as nitrogen retention, enhanced production of milk, lipolysis and anti-lipogenesis, and other diabetogenic-like effects (reviewed previously[22]).

To exert its action, one molecule of GH binds to two pre-dimerized GH receptors (GHRs) on the membrane of target cells[3]. Two distinct sites on the GH molecule recognize two unique sites on each of the GHRs[4,5]. GH binding promotes a change in the receptor's conformation with subsequent activation of intracellular signaling systems[3].

The biological actions of GH are mediated through direct signaling in cells of the target organ (direct action), or via stimulation of expression of insulin-like growth factor-1 (IGF-1), which is also a growth promoting molecule (indirect action) (reviewed previously[2]). This dual-effector theory of GH action was proposed in 1985 by Green et al.[6]. The theory states that GH promotes cellular differentiation directly, whereas cell proliferation is induced by IGF-1[6]. Intriguingly, attempting to discern the direct effects of GH from those of IGF-1 is a major challenge.

CLINICAL USES APPROVED FOR ADMINISTRATION OF RECOMBINANT HGH

Recombinant hGH may be administered in a number of clinical scenarios, and the indications of hGH therapy continue to expand with time. The guidelines for hGH use in adults and children were reviewed in 2003 by the American Association of Clinical Endocrinologists[7]. Current uses of hGH, as approved by the FDA, are for treatment of several conditions related to growth retardation in children including GH deficiency (GHD), chronic renal disease, Turner syndrome, Prader-Willi syndrome, children born small for gestational age (intrauterine growth retardation), and idiopathic short stature. In adults, hGH administration has been approved for GHD associated with a history of hypothalamic pituitary disorders and, more recently, for human immunodeficiency virus (HIV)-associated wasting[7].

The benefits of the administration of hGH in adult patients who have reached a normal adult height are based on the various metabolic actions of GH including (1) increases in bone density, lean body mass, cardiac

Correspondence: John J. Kopchick, Ph.D., Goll-Ohio Professor of Molecular Biology.
Edison Biotechnology Institute, Konneker Research Laboratories,
25 Water Tower Drive, The Ridges, Ohio University, Athens, Ohio 45701, USA.
emailE-mail: kopchick@ohio.edu

contractility, and exercise capacity; (2) decrease in adipose tissue content; (3) recuperation of vitality[7,8]. Additionally, the effects of GH on cardiac performance have been extensively studied by Colao and coworkers[9-12]. Heart failure can develop both in GH deficiency and GH excess (acromegaly), however the pathogenesis in these two settings is different: hypertension, glucose intolerance and dyslipidemia are linked to hypertrophy in acromegalic heart disease[10], whereas GHD is related to endothelial dysfunction, atherosclerosis and coronary disease, leading to ischemic cardiomyopathy[9]. Colao et al.[11,12] found a significant correlation between severity of GHD and disturbance of cardiac performance and dyslipidemia in GHD adults. GH replacement therapy in GHD, and GHR antagonist (Pegvisomant, see below) administration in acromegaly have been shown to revert heart failure[9,10,13]. Also, significant effects of GH replacement therapy and Pegvisomant treatment were found on cholesterol levels of GHD and acromegalic patients respectively[14,15].

In any case of hGH administration, a clinical endocrinologist should supervise the therapy and be on the lookout for side effects including the development of insulin resistance[7]. Further indications for hGH treatment require additional testing to eliminate controversies about the benefits of the treatment against safety issues[7]. For instance, effects of hGH therapy administered to healthy elderly individuals have been recently evaluated by Liu *et al*.[16] They conclude that hGH therapy in the healthy elderly produces little benefits compared to high rates of adverse effects[16].

The diabetogenic effects of GH – antagonism of insulin action

In 1936, Houssay[17] reported that hypophysectomy caused animals to develop hypoglycemia, often leading to death. He also demonstrated that injection of extracts from the anterior pituitary lobe increased insulin resistance in normal and hypophysectomized animals[17]. Thus, the anterior pituitary lobe was suggested to contain anti-insulin activity.

For years now, GH has been known to elicit such diabetogenic effects[18-25]. In tissues that are sensitive to both GH and insulin, GH signaling can induce insulin resistance. Such an effect has been found to occur in muscle[26-30], liver[31,32] and white adipose tissue (WAT)[26,30,33,34].

Related to this diabetogenic activity of GH are patients with active acromegaly, who show insulin resistance and impaired glucose tolerance[25]. In contrast, children with GHD have higher insulin-sensitivity and sometimes develop fasting hypoglycemia, similar to the animals studied by Houssay[17,25]. In addition, administration of hGH in supraphysiological doses can induce insulin resistance similarly to that observed in acromegaly; whereas treatment of acromegalic patients with a GHR antagonist (Pegvisomant) can help restore glucose tolerance and insulin sensitivity to normal values[25,35,36]. As opposed to insulin, which functions post-prandially (promoting glucose uptake and oxidation, and lipogenesis), the metabolic action of GH is related to fasting periods, during which this hormone promotes lipid oxidation, protein conservation and inhibits glucose uptake and utilization[37]. Finally, increased insulin-sensitivity is also observed in mice carrying a deletion of the GH receptor/binding protein gene (GHR/BP$^{-/-}$ mice), which are GH insensitive[38].

In this article, we will describe the current understanding of GH's effects on carbohydrate, lipid and protein metabolism. For this, we will refer to clinical data as well as data obtained from different mouse models widely used for the study of GH action. These models include GHR/BP$^{-/-}$ mice that are dwarf and have no GHRs such that GH signaling and action are void; giant mice carrying a bovine GH transgene (bGH mice) such that their levels of GH are constitutively increased; and dwarf mice that express a GHR antagonist (GHA mice), which have normal levels of GHRs but decreased GH signaling due to competitive inhibition by the GHA. The phenotypes of the three mouse models with a wild type control are[16] shown in figure 1.

Effect of GH on carbohydrate metabolism

The liver, the main glycogen store in the body, is critical for the maintenance of adequate blood glucose levels. This organ can produce glucose through glycogenolysis and gluconeogenesis, metabolic pathways that are regulated by insulin. When blood glucose levels increase (inducing the secretion of insulin by the pancreas), insulin travels through the portal vein to the liver, reaching this organ before any other. The inhibitory effect of insulin on hepatic glycogenolysis and gluconeogenesis is, therefore, crucial for the maintenance of normal glycemia. Because the liver is also responsive to GH action, and given that GH antagonizes insulin activity, signaling of GH can affect glucose metabolism in the liver, allowing glycogenolysis and gluconeogenesis to occur in spite of high levels of insulin in the bloodstream[19,39,40].

In skeletal muscle, insulin promotes the translocation of the glucose transporter GLUT4 from the cytoplasm to the plasma membrane, allowing for glucose uptake. The presence of GH antagonizes insulin's action, so that glucose cannot enter the muscle cells and instead remains in the bloodstream. Studies by Rabinowitz et al.[26] in the 1960s revealed GH diabetogenic activity when they showed that GH reduces glucose uptake not only in muscle but also in adipose tissue. Insulin resistance stimulated by GH has been linked to a

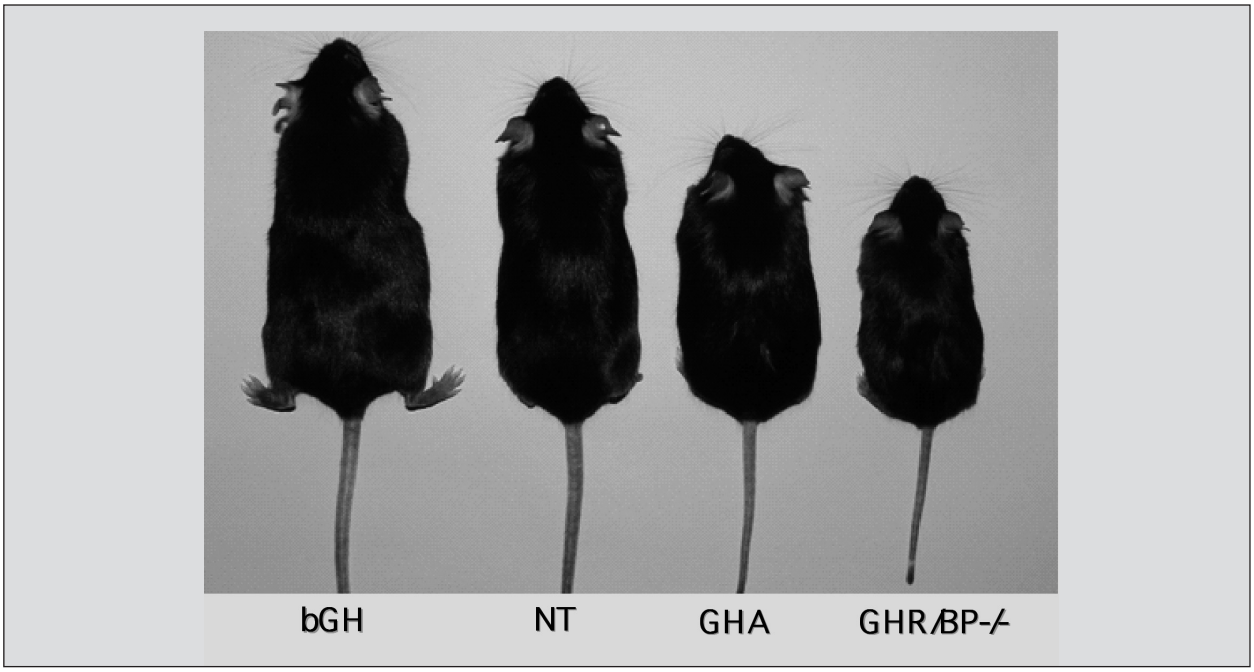


Figura 1. *Phenotype of different transgenic mouse models used for the study of growth hormone (GH) action. From left to right, mice carrying a bovine GH transgene (bGH); wild type, nontransgenic mice (NT); mice that express a GHR antagonist transgene (GHA); and GH receptor/binding protein gene disrupted or 'knockout' mice (GHR/BP-/-). (Adapted from Kopchick, JJ, Okada, S, and Coschigano, KT (2001). Lessons from growth hormone (GH) antagonist and GH receptor 'knockout' mice. In Targets for growth hormone and IGF-1 action, R. Bouillon, ed. (Bristol, BioScientifica Ltd.)*

reduction in the activity of muscle glycogen synthase, but insulin binding and insulin receptor kinase activity seem to be unaffected[41]. Recently, Jorgensen et al.[30] have shown that GH action affects intracellular signaling of insulin in skeletal muscle. In addition, Barbour et al.[29] found that excess of GH in this tissue is related to an increase in the regulatory subunit (p85a) α) of phosphatidylinositol-3 (PI3) kinase, which decreases insulin signaling and leads to insulin resistance. Similar results were obtained in WAT by del Rincon et al.[42] Higher p85a α levels were measured in WAT in conditions of GH excess, whereas lower p85a α were found in GH deficiency; these data correlate respectively with the low and high insulin sensitivity detected in each condition[42].

Glucose and insulin levels have been evaluated in the different mouse models used for the study of GH action. Blood glucose levels are normal to low in GHR/BP$^{-/-}$ mice, with significantly decreased fasting glucose and insulin levels; thus, impaired GH signaling results in increased insulin sensitivity[38,43]. On the contrary, bGH mice are hyperinsulinemic with normal fasting glycemia. Thus, overexpression of GH results in insulin resistance[44,45]. Finally, GHA mice display normal levels of glucose and insulin[43].

A hypothesis that explains the effects of GH and other hormones (*e.g.* insulin, cortisol) on glucose metabolism was proposed by Randle et al.[46]. They proposed that the metabolism of glucose and fatty acids in muscle and adipose tissue are tightly interrelated. According to their hypothesis, which is called the glucose-fatty acid cycle or Randle cycle, the uptake of glucose by adipose tissue would inhibit lipolysis in that tissue, such that the flow of fatty acids from adipose tissue to muscle would decrease[46]. In a similar manner, increased fatty acid levels in the bloodstream would decrease glucose uptake by the muscle. In this scenario, the glucose-fatty acid cycle would maintain adequate blood glucose levels independently of hormonal control, but would be sensitive to modification by hormones[46]. For instance, Randle et al.[46] suggested that the effects of GH were caused by an increase in lipolysis, which subsequently promoted a decrease in glucose uptake in the muscle, inducing insulin resistance. Effects of GH on glucose metabolism may be due to the glucose-fatty acid cycle, and to other mechanisms such as impaired glucose phosphorylation and inhibition of glycogen synthase[25]. In a recent review, Jorgensen et al.[47] discussed these and other proposed mechanisms for insulin resistance caused by GH.

Effect of GH on lipid metabolism

The action of insulin on adipose tissue consists of promoting lipogenesis and preventing lipolysis by

inhibition of hormone-sensitive lipase. Thus, insulin promotes accumulation of triglycerides in adipocytes by decreasing the concentration of FFA in the bloodstream.

The presence of GH inhibits lipogenesis and promotes lipolysis (probably due to activation of hormone-sensitive lipase[48]), producing an increase of FFA and glycerol release from adipose tissue into the bloodstream[49-51]. Also, GH inhibits lipoprotein lipase activity, preventing triglyceride uptake into the adipocytes[50,52]. The increased serum levels of FFA and lipids are consistent with an insulin resistant state. In fact, pharmacological depression of cyclic adenosine monophosphate (cAMP), which hinders lipid mobilization by inhibiting hormone-sensitive lipase, can reverse GH's effects, such as glucose intolerance and type 2 diabetes[48].

Consistent with GH's lipolytic effect, GH deficient children are frequently obese[53], and adults with GH deficiency have higher body fat mass and lower body lean mass than control individuals[54,55]. In addition, these characteristics tend to normalize with GH replacement therapy[53,56].

Regulation of lipid storage and release from adipose tissue, however, is far from simple. White adipose tissue was originally thought to be merely an energetic store for the body, but is now considered a true endocrine organ. Hormones and bioactive molecules secreted by WAT are referred to as 'adipokines' and include a wide range of compounds that have endocrine, paracrine or autocrine activity[57,58].

Two important adipokines related to glucose and lipid metabolism are leptin and adiponectin. These adipokines promote insulin sensitivity in the tissues[59,60] and are inhibited by GH: leptin levels decrease after long term GH exposure[61], and adiponectin secretion is reduced by GH both *in vitro* and *in vivo*[33].

Accordingly, GHR/BP$^{-/-}$ mice have higher adiponectin and lower insulin levels than control mice[62]. Compared to wild type, these mice are obese, but they are also extremely insulin sensitive (as mentioned above), which may be due to the higher levels of adiponectin[62]. A most interesting characteristic of GH action on adipose tissue in these mice is that distinct adipose depots appear to respond differently to the lack of GH action. For instance, subcutaneous fat pads are significantly larger than those of control mice, whereas intra-abdominal fat pads are normal or smaller. These differences among depots have been shown for other animal models, but they seem to vary depending on the model system used[62-64]. The fact that the number of GH receptors present in adipocytes varies among distinct depots could explain the differences in GH's effect observed[51]. GH's action on adipose tissue, however, extends further than lipid metabolism. GH also acts as a growth factor regulating adipocyte proliferation and differentiation[49-51].

Finally, in skeletal muscle, GH produces an increase in uptake and oxidation of FFA[26]. This effect seems to take place in a second phase, after a first phase of inhibition of glucose uptake[65].

Effect of GH on protein metabolism

Effects of GH on protein metabolism are highly anabolic[66] and include inhibition of protein degradation and/or activation of protein synthesis, depending on the tissue studied, the method of GH administration and the physiological status of the subjects (reviewed by Norrelund et al.[37]). For example, in GHD adults, both fed and fasted, hGH promotes protein anabolism by inhibiting oxidation of amino acids, thus promoting protein synthesis and inhibiting protein degradation[67]. An increase in the rate of protein synthesis and nitrogen retention has also been reported for GH in healthy humans, and children experiencing chronic protein catabolism (reviewed by Mauras[66]).

In general, GH increases lean body mass: acromegalic and GHD patients have increased and decreased lean body mass respectively[37]. Consistently, hGH replacement therapy in GHD children and adults helps increase lean body mass[8,66]. This action is analogous to that of IGF-1, which stimulates protein synthesis and inhibits proteolysis[37], and of postprandial insulin secretion, which inhibits proteolysis[68]. The anabolic effects of GH on protein are most probably mediated by induction of IGF-1[66]. Studies of the GHR expression in skeletal muscle are inconclusive, whereas IGF-1 receptors are known to be present throughout the muscle fibers[66].

The size of muscle fibers seems to be affected by GH as well, as suggested by the larger and smaller size of muscle fibers present in bGH and dwarf (GHA and GHR/BP$^{-/-}$) mice respectively, when compared to wild type controls[69]. However, current knowledge of the direct effects of GH on muscle fibers is relatively limited[69].

GHR antagonists - metabolic effects

The discovery of a GH analog with GHR antagonistic action has provided a novel approach for the therapy of acromegaly. This drug, named Somavert (Pegvisomant for injection), is a genetically modified GH that contains several amino acid substitutions including glycine to arginine at position 120 . We have reported that this amino acid is crucial for GH's biological activity[70-74]. This substitution affects GH's binding site 2 that interacts with the second receptor in the GHR dimer. Thus, Pegvisomant binds to the GHR dimer improperly and does not promote subsequent intracellular signaling. This molecule acts as a GHR antagonist, competing with endogenous GH for the available GHRs[75-78].

Clinical studies have shown that Pegvisomant successfully counteracts the metabolic problems

associated with acromegaly, namely insulin resistance, and restores serum IGF-1 levels[35,76,79,80]. Normalization of glucose tolerance and improvement of insulin sensitivity by Pegvisomant are much more efficient than those observed when somatostatin analogues are used for therapy in patients with acromegaly[35,81].

Conclusion

We have described the metabolic effects of GH on carbohydrates, lipids and proteins as they are currently understood. Beyond the scope of this article, however, are other metabolic effects of GH, such as bone growth (reviewed by Isaksson *et al*.[82]), and decreased sodium and water excretion[83], among others. The available information on GH action has made therapeutic administration of hGH applicable in many clinical scenarios. Further research to distinguish the metabolic effects of GH versus IGF-1 may provide novel strategies for the use of GH or IGF-1 to treat other metabolic disorders.

References

1. Giustina A and Veldhuis JD. Pathophysiology of the neuroregulation of growth hormone secretion in experimental animals and the human. Endocr Rev. 1998;19:717-97.
2. Okada S and Kopchick JJ. Biological effects of growth hormone and its antagonist. Trends Mol Med. 2001;7:126-132.
3. Brown RJ, Adams JJ, Pelekanos RA, Wan Y, McKinstry WJ, Palethorpe K, et al. Model for growth hormone receptor activation based on subunit rotation within a receptor dimer. Nat Struct Mol Biol. 2005;12:814-21.
4. de Vos AM, Ultsch M, Kossiakoff AA. Human growth hormone and extracellular domain of its receptor: crystal structure of the complex. Science. 1992;255:306-12.
5. Waters MJ, Rowlinson SW, Clarkson RW, Chen CM, Lobie PE, Norstedt G, et al. Signal transduction by the growth hormone receptor. Proc Soc Exp Biol Med. 1994;206:216-20.
6. Green H, Morikawa M, Nixon T. A dual effector theory of growth-hormone action. Differentiation. 1985;29:195-8.
7. Gharib H, Cook DM, Saenger PH, Bengtsson BA, Feld S, Nippoldt TB, et al. American Association of Clinical Endocrinologists medical guidelines for clinical practice for growth hormone use in adults and children—2003 update. Endocr Pract. 2003;9:64-76.
8. Carroll PV, Christ ER, Sonksen PH. Growth hormone replacement in adults with growth hormone deficiency: assessment of current knowledge. Trends Endocrinol Metab. 2000;11:231-8.
9. Colao A, Di Somma C, Savanelli MC, De Leo M, Lombardi G. Beginning to end: cardiovascular implications of growth hormone (GH) deficiency and GH therapy. Growth Horm. IGF Res. 2006;16 Suppl A:S41-8.
10. Pivonello R, Galderisi M, Auriemma RS, De Martino MC, Galdiero M, Ciccarelli A, et al. Treatment with growth hormone receptor antagonist in acromegaly: effect on cardiac structure and performance. J Clin Endocrinol Metab. 2007;92:476-482.
11. Colao A, Cerbone G, Pivonello R, Aimaretti G, Loche S, Di Somma C, et al. The growth hormone (GH) response to the arginine plus GH-releasing hormone test is correlated to the severity of lipid profile abnormalities in adult patients with GH deficiency. J Clin Endocrinol Metab. 1999;84:1277-82.
12. Colao A, DiSomma C, Cuocolo A, Filippella M, Rota F, Acampa W, et al. The severity of growth hormone deficiency correlates with the severity of cardiac impairment in 100 adult patients with hypopituitarism: an observational, case-control study. J Clin Endocrinol Metab. 2004;89:5998-6004.
13. Burger AG, Monson JP, Colao AM, Klibanski A. Cardiovascular risk in patients with growth hormone deficiency: effects of growth hormone substitution. Endocr Pract. 2006;12:682-9.
14. Abs R, Mattsson AF, Bengtsson BA, Feldt-Rasmussen U, Goth MI, Koltowska-Haggstrom M, et al. Isolated growth hormone (GH) deficiency in adult patients: baseline clinical characteristics and responses to GH replacement in comparison with hypopituitary patients. A sub-analysis of the KIMS database. Growth Horm IGF Res. 2005;15:349-59.
15. Colao A, Pivonello R, Auriemma RS, De Martino MC, Bidlingmaier M, Briganti F, et al. Efficacy of 12-month treatment with the GH receptor antagonist pegvisomant in patients with acromegaly resistant to long-term, high-dose somatostatin analog treatment: effect on IGF-I levels, tumor mass, hypertension and glucose tolerance. Eur J Endocrinol. 2006;154:467-477.
16. Liu H, Bravata DM, Olkin I, Nayak S, Roberts B, Garber AM et al. Systematic review: the safety and efficacy of growth hormone in the healthy elderly. Ann Intern Med. 2007;146:104-15.
17. Houssay B. The hypophysis and metabolism. N Engl J Med. 1936;214:961-85.
18. Bratusch-Marrain PR, Smith D, De Fronzo RA. The effect of growth hormone on glucose metabolism and insulin secretion in man. J Clin Endocrinol Metab. 1982;55:973-82.
19. Rizza RA, Mandarino LJ, Gerich JE. Effects of growth hormone on insulin action in man. Mechanisms of insulin resistance, impaired suppression of glucose production, and impaired stimulation of glucose utilization. Diabetes. 1982;31:663-9.
20. Hansen I, Tsalikian E, Beaufrere B, Gerich J, Haymond M, Rizza R. Insulin resistance in acromegaly: defects in both hepatic and extrahepatic insulin action. Am J Physiol. 1986;250:E269-73.
21. Davidson MB. Effect of growth hormone on carbohydrate and lipid metabolism. Endocr Rev. 1987;8:115-31.
22. Foss MC, Saad MJ, Paccola GM, Paula FJ, Piccinato CE, Moreira AC. Peripheral glucose metabolism in acromegaly. J Clin Endocrinol Metab. 1991;72:1048-53.
23. Clemmons DR. Roles of insulin-like growth factor-I and growth hormone in mediating insulin resistance in acromegaly. Pituitary. 2002;5:181-3.
24. Clemmons DR. Role of insulin-like growth factor in maintaining normal glucose homeostasis. Horm Res. 2004;62 Suppl 1:77-82.
25. Jorgensen JO, Krag M, Jessen N, Norrelund H, Vestergaard ET, Moller N, et al. Growth hormone and glucose homeostasis. Horm Res. 2004;62 Suppl 3:51-5.
26. Rabinowitz D, Klassen GA, Zierler KL. Effect of human growth hormone on muscle and adipose tissue metabolism in the forearm of man. J Clin Invest. 1965;44:51-61.
27. Yakar S, Liu JL, Fernandez AM, Wu Y, Schally AV, Frystyk J, et al. Liver-specific igf-1 gene deletion leads to muscle insulin insensitivity. Diabetes. 2001;50:1110-8.
28. Bramnert M, Segerlantz M, Laurila E, Daugaard JR, Manhem P, Groop L. Growth hormone replacement therapy induces insulin resistance by activating the glucose-fatty acid cycle. J Clin Endocrinol Metab. 2003;88:1455-63.
29. Barbour LA, Mizanoor Rahman S, Gurevich I, Leitner JW, Fischer SJ, Roper MD, et al. Increased P85alpha is a potent negative regulator of skeletal muscle insulin signaling and induces in vivo insulin resistance associated with growth hormone excess. J Biol Chem. 2005;280:37489-94.
30. Jorgensen JO, Jessen N, Pedersen SB, Vestergaard E, Gormsen L, Lund SA, et al. GH receptor signaling in skeletal muscle and

adipose tissue in human subjects following exposure to an intravenous GH bolus. Am J Physiol Endocrinol Metab. 2006; 291:E899-905.

31. Yakar S, Setser J, Zhao H, Stannard B, Haluzik M, Glatt V, et al. Inhibition of growth hormone action improves insulin sensitivity in liver IGF-1-deficient mice. J Clin Invest. 2004;113:96-105.
32. Yakar S, Pennisi P, Kim CH, Zhao H, Toyoshima Y, Gavrilova O O, et al. Studies involving the GH-IGF axis: Lessons from IGF-I and IGF-I receptor gene targeting mouse models. J Endocrinol Invest. 2005;28:19-22.
33. Nilsson L, Binart N, Bohlooly-Y M, Bramnert M, Egecioglu E, Kindblom J, et al. Prolactin and growth hormone regulate adiponectin secretion and receptor expression in adipose tissue. Biochem Biophys Res Commun. 2005;331:1120-6.
34. Roupas P, Towns RJ, Kostyo JL. Isolated adipocytes from growth hormone-treated obese (ob/ob) mice exhibit insulin resistance. Biochim Biophys Acta. 1990;1052:341-4.
35. Liu JL, Coschigano KT, Robertson K, Lipsett M, Guo Y, Kopchick JJ, et al. Disruption of growth hormone receptor gene causes diminished pancreatic islet size and increased insulin sensitivity in mice. Am J Physiol Endocrinol Metab. 2004;287: E405-13.
36. Rose DR and Clemmons DR. Growth hormone receptor antagonist improves insulin resistance in acromegaly. Growth Horm IGF Res. 2002;12:418-24.
37. Trainer PJ. Metabolic effects of GH antagonism in patients with acromegaly. Growth Horm IGF Res. 2003;13 Suppl A:S152-6.
38. Norrelund H, Riis AL, Moller N. Effects of GH on protein metabolism during dietary restriction in man. Growth Horm IGF Res. 2002;12:198-207.
39. Butler P, Kryshak E, Rizza R. Mechanism of growth hormone-induced postprandial carbohydrate intolerance in humans. Am J Physiol. 1991;260:E513-20.
40. Fowelin J, Attvall S, von Schenck H, Smith U, Lager I. Characterization of the insulin-antagonistic effect of growth hormone in man. Diabetologia. 1991;34:500-6.
41. Bak JF, Moller N, Schmitz O. Effects of growth hormone on fuel utilization and muscle glycogen synthase activity in normal humans. Am J Physiol. 1991;260:E736-42.
42. del Rincón JP, Iida K, Gaylinn BD, McCurdy CE, Leitner JW, Barbour LA, et al. Growth hormone regulation of p85 expression and phosphoinositide 3-kinase activity in adipose tissue: mechanism for growth hormone-mediated insulin resistance. Diabetes. 2007; accepted for publication.
43. Coschigano KT, Holland AN, Riders ME, List EO, Flyvbjerg A, Kopchick JJ. Deletion, but not antagonism, of the mouse growth hormone receptor results in severely decreased body weights, insulin, and insulin-like growth factor I levels and increased life span. Endocrinology. 2003;144:3799-810.
44. List EO, Coschigano KT, Kopchick JJ. Growth hormone receptor/binding protein (GHR/BP) knockout mice: a 3-year update. Mol Genet Metab. 2001;73:1-10.
45. Kopchick JJ, Bellush LL, Coschigano KT. Transgenic models of growth hormone action. Annu Rev Nutr. 1999;19:437-61.
46. Randle PJ, Garland PB, Hales CN, Newsholme EA. The glucose fatty-acid cycle. Its role in insulin sensitivity and the metabolic disturbances of diabetes mellitus. Lancet. 1963;1:785-9.
47. Jorgensen JO, Vestergaard ET, Krag M, Nielsen C, Moller L, Gormsen L et al. Skeletal muscle as a metabolic target for growth hormone. Horm Res. 2006;66 Suppl 1:22-5.
48. Nielsen S, Moller N, Christiansen JS, Jorgensen JO. Pharmacological antilipolysis restores insulin sensitivity during growth hormone exposure. Diabetes. 2001;50:2301-8.
49. Wabitsch M, Braun S, Hauner H, Heinze E, Ilondo MM, Shymko R et al. Mitogenic and antiadipogenic properties of human growth hormone in differentiating human adipocyte precursor cells in primary culture. Pediatr Res. 1996;40:450-6.
50. Nam SY and Lobie PE. The mechanism of effect of growth hormone on preadipocyte and adipocyte function. Obes Rev. 2000;1:73-86.
51. Flint DJ, Binart N, Kopchick J, Kelly P. Effects of growth hormone and prolactin on adipose tissue development and function. Pituitary. 2003;6:97-102.
52. Richelsen B. Action of growth hormone in adipose tissue. Horm Res. 1997;48 Suppl 5:105-10.
53. Wabitsch M, Hauner H, Heinze E, Teller WM. The role of growth hormone/insulin-like growth factors in adipocyte differentiation. Metabolism. 1995;44:45-9.
54. Salomon F, Cuneo RC, Hesp R, Sonksen PH. The effects of treatment with recombinant human growth hormone on body composition and metabolism in adults with growth hormone deficiency. N Engl J Med. 1989;321:1797-803.
55. Rosen T, Bosaeus I, Tolli J, Lindstedt G, Bengtsson BA. Increased body fat mass and decreased extracellular fluid volume in adults with growth hormone deficiency. Clin Endocrinol (Oxf). 1993;38:63-71.
56. Bengtsson BA, Eden S, Lonn L, Kvist H, Stokland A, Lindstedt G, et al. Treatment of adults with growth hormone (GH) deficiency with recombinant human GH. J Clin Endocrinol Metab. 1993;76:309-17.
57. Flier JS. The adipocyte: storage depot or node on the energy information superhighway? Cell. 1995;80:15-8.
58. Rajala MW and Scherer PE. Minireview: The adipocyte—at the crossroads of energy homeostasis, inflammation, and atherosclerosis. Endocrinology. 2003;144:3765-73.
59. Yamauchi T, Kamon J, Waki H, Terauchi Y, Kubota N, Hara K, et al. The fat-derived hormone adiponectin reverses insulin resistance associated with both lipoatrophy and obesity. Nat Med. 2001;7:941-6.
60. Kubota N, Terauchi Y, Yamauchi T, Kubota T, Moroi M, Matsui J, et al. Disruption of adiponectin causes insulin resistance and neointimal formation. J Biol Chem. 2002;277:25863-6.
61. Vestergaard ET, Hansen TK, Nielsen S, Moller N, Christiansen JS, Jorgensen JO. Effects of GH replacement therapy in adults on serum levels of leptin and ghrelin: the role of lipolysis. Eur J Endocrinol. 2005;153:545-9.
62. Berryman DE, List EO, Coschigano KT, Behar K, Kim JK, Kopchick JJ. Comparing adiposity profiles in three mouse models with altered GH signaling. Growth Horm IGF Res. 2004;14:309-18.
63. Bengtsson BA, Brummer RJ, Eden S, Rosen T, Sjostrom L. Effects of growth hormone on fat mass and fat distribution. Acta Paediatr Suppl. 1992;383:62-5; discussion 66.
64. Flint DJ, and Gardner MJ. Influence of growth hormone deficiency on growth and body composition in rats: site-specific effects upon adipose tissue development. J Endocrinol. 1993;137:203-11.
65. Moller N, Butler PC, Antsiferov MA, Alberti KG. Effects of growth hormone on insulin sensitivity and forearm metabolism in normal man. Diabetologia. 1989;32:105-10.
66. Mauras N. Growth Hormone and Testosterone: Effects on Whole Body Metabolism and Skeletal Muscle in Adolescence. Horm Res. 2006;66 Suppl 1:42-8.
67. Shi J, Sekhar RV, Balasubramanyam A, Ellis K, Reeds PJ, Jahoor F et al. Short- and long-term effects of growth hormone (GH) replacement on protein metabolism in GH-deficient adults. J Clin Endocrinol Metab. 2003;88:5827-33.

68. Nissen S and Haymond MW. Changes in leucine kinetics during meal absorption: effects of dietary leucine availability. Am J Physiol. 1986;250:E695-701.

69. Clark RP, Schuenke M, Keeton SM, Staron RS, Kopchick JJ. Effects of growth hormone and insulin-like growth factor I on muscle in mouse models of human growth disorders. Horm Res. 2006;66 Suppl 1:26-34.

70. Chen WY, Chen NY, Yun J, Wight DC, Wang XZ, Wagner TE, et al. Amino acid residues in the third alpha-helix of growth hormone involved in growth promoting activity. Mol Endocrinol. 1995;9:292-302.

71. Chen WY, Chen N, Yun J, Wagner TE, Kopchick JJ. In vitro and in vivo studies of the antagonistic effects of human growth hormone analogs. J Biol Chem. 1994;269:20806.

72. Chen WY, White ME, Wagner TE, Kopchick JJ. Functional antagonism between endogenous mouse growth hormone (GH) and a GH analog results in dwarf transgenic mice. Endocrinology. 1991;129:1402-8.

73. Chen WY, Wight DC, Mehta BV, Wagner TE, Kopchick JJ, . Glycine 119 of bovine growth hormone is critical for growth-promoting activity. Mol Endocrinol. 1991;5:1845-52.

74. Chen WY, Wight DC, Wagner TE, Kopchick JJ. Expression of a mutated bovine growth hormone gene suppresses growth of transgenic mice. Proc Natl Acad Sci USA. 1990;87:5061-5.

75. Kopchick JJ. Discovery and mechanism of action of pegvisomant. Eur J Endocrinol. 2003;148 Suppl 2:S21-5.

76. Kopchick JJ, Parkinson C, Stevens EC, Trainer PJ. Growth hormone receptor antagonists: discovery, development, and use in patients with acromegaly. Endocr Rev. 2002;23:623-46.

77. van der Lely AJ, Kopchick JJ. Growth hormone receptor antagonists. Neuroendocrinology. 2006;83:264-8.

78. Muller AF, Kopchick JJ, Flyvbjerg A, van der Lely AJ. Clinical review 166: Growth hormone receptor antagonists. J Clin Endocrinol Metab. 2004;89:1503-11.

79. Muller AF and van der Lely AJ. Pharmacological therapy for acromegaly: a critical review. Drugs. 2004;64:1817-38.

80. Trainer PJ, Drake WM, Katznelson L, Freda PU, Herman-Bonert V, van der Lely AJ, et al. Treatment of acromegaly with the growth hormone-receptor antagonist pegvisomant. N Engl J Med. 2000;342:1171-7.

81. Arosio M, Ronchi CL, Epaminonda P, di Lembo S, Adda G. New therapeutic options for acromegaly. Minerva Endocrinol. 2004;29:225-39.

82. Isaksson OG, Ohlsson C, Bengtsson BA, Johannsson G. GH and bone—experimental and clinical studies. Endocr J. 2000;47 Suppl:S9-16.

83. Dimke H, Flyvbjerg A, Bourgeois S, Thomsen K, Frokiaer J, Houillier P et al. Acute growth hormone administration induces antidiuretic and antinatriuretic effects and increases phosphorylation of NKCC2. Am J Physiol Renal Physiol. 2007;292: F723-35.

Kisspeptinas y pubertad

M. Tena-Sempere

Sección de Fisiología. Departamento de Biología Celular, Fisiología e Inmunología. Universidad de Córdoba. España.
CIBER CB06/03 Fisiopatología de la Obesidad y Nutrición. Instituto de Salud Carlos III. Madrid. España.

RESUMEN

Las kisspeptinas fueron inicialmente identificadas como un grupo de péptidos estructuralmente relacionados, codificados por el gen KiSS-1, con capacidad de inhibir la metástasis de ciertos tumores mediante la activación del receptor acoplado a proteínas G, GPR54. No obstante, a finales de 2003, sendas publicaciones demostraron que mutaciones inactivantes del gen GPR54 se asocian a ausencia de pubertad e hipogonadismo hipogonadotropico, tanto en humanos como en roedores, lo que puso de manifiesto el papel clave del sistema ligando-receptor KiSS-1/GPR54 en el control del eje reproductor en general, y de los mecanismos de activación de la pubertad en particular. Estas observaciones iniciales se han visto sustanciadas en los últimos 3 años a través de numerosos estudios experimentales en diversas especies (desde roedores hasta humanos), que han permitido establecer el papel absolutamente crucial de las kisspeptinas y su receptor en la regulación de diversas facetas de la función reproductora. En este trabajo revisaremos los aspectos más sobresalientes del papel del sistema KiSS-1/GPR54 en el control del eje gonadotrópico, con especial atención a la descripción de la implicación de las kisspeptinas en la activación puberal del sistema reproductor y su modulación por factores relevantes, tales como el estado energético y metabólico del organismo.

Palabras clave:
KiSS-1. GPR54. GnRH. LH. FSH. Pubertad. Hipogonadismo.

ABSTRACT

Kisspeptins were first identified as a family of structurally-related peptides, encoded by the KiSS-1 gene, with ability to inhibit tumor metastasis through binding to the G protein-coupled receptor GPR54. However, in late 2003, two independent publications demonstrated the presence of inactivating mutations of GPR54 gene in patients suffering lack of puberty onset and hypogonadotropic hypogonadism; a phenotype which was also observed in mice with genetic inactivation of GPR54. These observations disclosed the essential roles of the ligand/receptor system KiSS-1/ GPR54 in the control of reproductive function in general, and in the regulation of puberty onset in particular. These contentions have been fully substantiated during the last three years, by a number of experimental studies in different species (from Mouse and rats to humans), which have defined the indispensable role of kisspeptins and their receptor in the regulation of different aspects of reproduction. In the present article, we will review the most salient facets of the KiSS-1/GPR54 system in the control of the gonadotropic axis, with special emphasis on the potential involvement of kisspeptins in the pubertal activation of the reproductive system and its modulation by key regulatory factors, such as energy balance and the metabolic status of the organism.

Key words:
KiSS-1. GPR54. GnRH. LH. FSH. Puberty. Hypogonadism.

Correspondencia: Dr. M. Tena-Sempere.
Sección de Fisiología. Departamento de Biología Celular, Fisiología e Inmunología.
Facultad de Medicina. Universidad de Córdoba.
Avda. Menéndez Pidal, s/n. 14004 Córdoba. España.
Correo electrónico: fi1tesem@uco.es

Introducción

La pubertad se define como el período de transición entre la etapa infantil y la adulta en el que se adquiere la capacidad reproductora y tiene lugar la maduración de los órganos genitales y el desarrollo completo de los caracteres sexuales secundarios, además de importantes cambios somáticos y de conducta[1]. Este conjunto orquestado de cambios endocrinos y físicos está determinado por una gran variedad de factores, desde genéticos a ambientales, cuya interacción dinámica es la responsable de la cronología de la pubertad y de sus posibles alteraciones (pubertad precoz, retrasada o ausente). Habida cuenta la extraordinaria importancia de este proceso madurativo, la fisiología y fisiopatología de la pubertad han sido objeto de estudio pormenorizado, empleando para ello diversas aproximaciones experimentales y especies modelo[1,2].

Desde un punto de vista neuroendocrino, la pubertad está caracterizada por la activación completa del denominado eje gonadotrópico (o hipotálamo-hipófiso-gonadal [HHG])[1-3]. En este eje neuroendocrino, el decapéptido GnRH (hormona liberadora de gonadotropinas), sintetizado por un número reducido y relativamente disperso de neuronas hipotalámicas, juega un papel jerárquico clave, siendo el principal estímulo fisiológico de la síntesis y liberación de las gonadotropinas hipofisarias, LH (hormona luteinizante) y FSH (hormona folículo-estimulante)[3]. Éstas, a su vez, operan sobre receptores específicos a nivel gonadal, siendo los principales reguladores hormonales tanto de la generación de gametos maduros a partir de la pubertad (gametogénesis), como de la secreción de esteroides y otras hormonas gonadales (hormonogénesis)[3]. El control dinámico de este eje neuro-hormonal se apoya en las acciones *feedback* negativas y positivas de las señales hormonales procedentes de las gónadas, así como de la acción reguladora de numerosos factores adicionales, tanto centrales como periféricos, que actúan primariamente sobre el sistema GnRH hipotalámico[3].

Neuroendocrinología de la pubertad: mecanismos

De acuerdo a la organización jerárquica del eje gonadotrópico arriba indicada, la activación peripuberal del eje reproductor vendría desencadenada por un incremento progresivo de la actividad neurosecretora del sistema neuronal hipotalámico GnRH. De acuerdo al modelo globalmente aceptado, la neurona GnRH operaría como integrador dinámico de una gran diversidad de señales reguladoras (excitatorias o inhibitorias) y efector último de las acciones de las mismas en términos de control de la secreción de gonadotropinas. A pesar del consenso generalizado en este punto, durante las últimas décadas se han formulado diversas hipótesis acerca de los mecanismos neuroendocrinos responsables del desencadenamiento de la pubertad en mamíferos; hipótesis que han hecho énfasis, entre otros, en modificaciones en la sensibilidad a las acciones *feedback* de los esteroides gonadales o cambios en el balance entre señales centrales excitatorias e inhibitorias que proyectan sobre las neuronas GnRH[1,2,4]. El objetivo último de estas hipótesis es dar respuesta a una pregunta simple, con implicaciones complejas: ¿cuáles son los factores desencadenantes de la pubertad?

En relación con las señales centrales, numerosos estudios experimentales, publicados en los últimos 25 años, han permitido identificar algunos de los principales neurotransmisores y neuropéptidos responsables del control sináptico de las neuronas GnRH y de su activación durante la pubertad, que incluyen entre otros el glutamato, la noradrenalina, el ácido γ-amino butírico (GABA), los péptidos opioides y el neuropéptido Y (NPY)[1,2,4]. Es destacable que algunos de estos factores llevan a cabo acciones predominantemente inhibitorias sobre el sistema GnRH (tales como GABA y opioides), por lo que la activación puberal de este sistema vendría definida por modificaciones en el equilibrio entre señales centrales excitatorias e inhibitorias. Así, la quiescencia funcional del eje reproductor durante el período infantil estaría producida por una inhibición central del sistema GnRH, que daría paso a un predominio progresivo de los circuitos excitatorios durante el período peripuberal[2]. Por otra parte, en los últimos años, ha quedado puesto de manifiesto que el control central del sistema neuronal GnRH no es llevado a cabo únicamente por señales trans-sinápticas (procedentes de otras neuronas), sino que en él intervienen igualmente factores procedentes de células de la glía[5]. Este conjunto de señales reguladoras (de origen neuronal y glial) se encontraría bajo el control de diversos factores de transcripción, cuya expresión está igualmente regulada de forma precisa a lo largo del desarrollo puberal[6]. De esta forma, Ojeda et al han propuesto recientemente una aproximación holística, relacionada con la biología de sistemas, para el integral análisis de los mecanismos desencadenantes de la pubertad, dirigida a identificar circuitos de señales, más que factores individuales, implicados en este proceso[6].

Por otra parte, además de las señales centrales (arriba indicadas), la activación del eje gonadotrópico en la pubertad está condicionada por un número considerable de factores tanto endógenos (periféricos) como ambientales[7]. De entre éstos, es especialmente relevante el papel del estado energético del organismo, y en concreto de la hormona leptina, en el control funcional del eje reproductor a lo largo del desarrollo puberal[8]. La leptina es una hormona de origen adiposo que informa, entre otros, a los centros de control de la reproducción del estado de los depósitos grasos del organismo, siendo necesarios unos niveles mínimos de leptina circulan-

te, como índice de una masa grasa crítica, para que se produzca un desarrollo puberal adecuado[8]. Otras hormonas implicadas primariamente en el control del balance energético, tales como la ghrelina, podrían cooperar con la leptina en la integración funcional de los ejes reproductor, del crecimiento y metabólico durante el período puberal[9]. Adicionalmente, la pubertad es sensible a la acción de diversos moduladores ambientales que incluyen desde cambios en los ciclos luz-oscuridad a la acción de compuestos químicos con actividad hormonal[7]. En este contexto, se considera que la pubertad es el resultado final de la interacción dinámica entre factores genéticos (muy relevantes) y una serie amplia de reguladores tanto endógenos como exógenos; interacción que determinaría en cada individuo la cronología (normal o patológica) del desarrollo puberal.

Sistema KiSS-1/GPR54: identificación y funciones no reproductoras

El sistema KiSS-1/GPR54 es un sistema ligando-receptor, inicialmente identificado en el contexto de la biología del cáncer. Así, el gen KiSS-1 fue catalogado en 1996 como un gen supresor de metástasis en ciertos melanomas[10]. Más adelante, en 2001, se demostró que el producto del gen KiSS-1 es una proteína precursora de 145 aminoácidos, que por procesamiento proteolítico resulta en la generación de la metastina (54 aminoácidos), y otros péptidos de menor tamaño, tales como kisspeptina-14 y kisspeptina-13, que (junto a la kisspeptina-10) forman la familia de las kisspeptinas[11-13]. Desde un punto de vista estructural, estos péptidos comparten su región C-terminal, donde presentan un motivo característico Arg-Phe-amida. Por su parte, el gen GPR54 se clonó en 1999 como un receptor huérfano acoplado a proteínas G con 7 dominios transmembrana y cierto grado de similitud con los receptores de galanina[10]. Estudios funcionales en sistemas celulares heterólogos demostraron que este receptor utiliza la ruta de los inositoles fosfato y calcio intracelular, con la subsiguiente fosforilación de kinasas intracelulares, tales como ERK 1/2 y p38 kinasa[13]. Estos análisis establecieron igualmente que la región de 10 aminoácidos del extremo C-terminal de las kisspeptinas (kisspeptina-10) es suficiente para producir una máxima activación de GPR54 en sistemas *in vitro*[13].

Como se ha apuntado, el sistema KiSS-1 en general, y la metastina en particular, fueron considerados inicialmente como factores de supresión de metástasis. Así, un número de publicaciones demostró la posible función anti-metastática de la metastina en diversos tumores, tales como melanoma, cáncer de mama, cáncer de tiroides y cáncer de páncreas, entre otros[10], mientras que la pérdida de expresión del gen KiSS-1 se identificó como índice de mal pronóstico en distintas neoplasias. Adicionalmente, se ha demostrado que los péptidos KiSS-1 inhiben la migración de diversas líneas tumorales *in vitro*[10]. A pesar de todo ello, la relevancia del sistema KiSS-1 en el control de la metástasis tumoral es actualmente objeto de cierto debate.

Por otra parte, los análisis de expresión de los genes KiSS-1 y GPR54 en tejidos humanos y de roedores permitieron sugerir sitios de localización prominente de los elementos de este sistema, tales como la placenta, diversas áreas del sistema nervioso central (incluyendo el hipotálamo y la médula espinal), la hipófisis y el páncreas, entre otros[10-13]. Más aun, las características estructurales de la proteína KiSS-1 (con un péptido señal y diversos sitios de corte y amidación) indicaban la posible la generación de productos secretados. Todo ello permitió sugerir posibles funciones biológicas adicionales de este sistema. De entre ellas, concitó especial interés el posible papel de las kisspeptinas en el control de la fisiología placentaria en general, y de la invasión del trofoblasto placentario durante la nidación en particular[14]; un proceso que se asemeja parcialmente a la invasión tumoral durante la metástasis. Una observación interesante es que durante la gestación en humanos se produce una marcadísima elevación de los niveles circulantes de metastina, que puede alcanzar concentraciones hasta 7.000 veces superiores a las del período no gestacional[15]. No obstante, la importancia fisiológica de este fenómeno no ha sido aún esclarecida.

Sistema KiSS-1/GPR54 y control de la función reproductora

La implicación del sistema KiSS-1/GPR54 en el control de la reproducción no fue evidenciada hasta finales del año 2003, momento en que de modo independiente los grupos de de Roux[16] y Seminara[17] identificaron diversas deleciones y mutaciones inactivantes del gen GPR54 en pacientes con hipogonadismo hipogonadotrópico idiopático (IHH). Estas observaciones sugerían un papel crucial, previamente insospechado, de este receptor, y sus ligandos, en los mecanismos de regulación del eje gonadotrópico. Más aun, esta forma de hipogonadismo central fue igualmente observada en ratones genéticamente manipulados con inactivación del gen GPR54[17], lo que demostró un alto grado de conservación del papel esencial del sistema KiSS-1/GPR54 en el control del eje reproductor en mamíferos.

Estas observaciones iniciales en modelos animales y humanos hicieron necesaria la caracterización exhaustiva de los efectos y mecanismos de acción de las kisspeptinas sobre el sistema neuroendocrino de la reproducción. Uno de los aspectos analizados en primer lugar fue el de sus acciones sobre la secreción de gonadotropinas. Así, en los dos años siguientes a la identificación de su papel en el control de la reproducción, diversos estudios demostraron la capacidad de las kisspeptinas de estimular muy potentemente la secreción

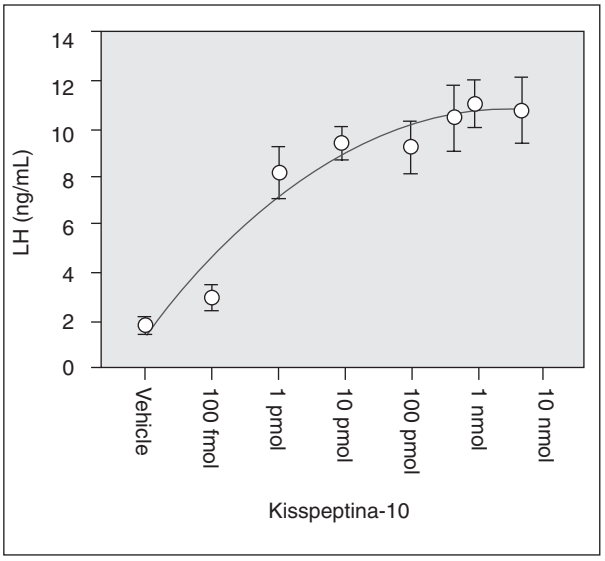


Figura 1. *Potente efecto estimulador de la kisspeptina sobre la secreción de LH en la rata. Se muestran valores circulantes de LH a los 15-min tras la administración intracerebral de dosis crecientes de kisspeptina-10 (5 nmol, 1 nmol, 500 pmol, 100 pmol, 10 pmol, 1 pmol y 100 fmol).*

de gonadotropinas en diversas especies, incluyendo la rata, el ratón, la oveja, el mono y el hombre[10]. De hecho, se considera que las kisspeptinas son el activador más potente del eje gonadotrópico conocido hasta la fecha (excluido el propio GnRH). A modo de ejemplo, en la figura 1 se ilustra el potente efecto estimulador de kisspeptina-10 sobre la secreción de LH en la rata. El mecanismo por el que las kisspeptinas llevan a cabo este potente efecto estimulador implica la inducción de la liberación hipotalámica de GnRH, a través (muy probablemente) de un efecto directo sobre las neuronas GnRH, que expresan el gen GPR54[10]. El efecto estimulador de la kisspeptina sobre la secreción de GnRH requeriría de la activación de fosfolipasa-C y la movilización de calcio intracelular, así como del reclutamiento de ERK1/2 y p38 kinasas, como sugieren recientes datos de nuestro grupo empleando modelos hipotalámicos *ex vivo*[18].

Prueba adicional de la importancia fisiológica de este sistema en el control de la secreción de gonadotropinas es que la expresión hipotalámica de los genes KiSS-1 y GPR54 está bajo el control de los esteroides gonadales, elementos clave en el control *feedback* del eje gonadotrópico. Así, la eliminación de las hormonas gonadales mediante gonadectomía (que produce una drástica elevación de los niveles circulantes de LH y FSH) indujo un aumento muy significativo en los niveles hipotalámicos de expresión de el gen KiSS-1 (y en menor medida de GPR54); respuesta que prevenida mediante el re-emplazamiento con andrógenos o estrógenos[21]. Mediante hibridación *in situ*, este fenómeno ha sido recientemente localizado en el núcleo arcuato (ARC) del hipotálamo[19], lo que sugiere la implicación de neuronas de este núcleo, que expresan KiSS-1, en la mediación de las acciones de retroalimentación negativa de los esteroides sexuales sobre la secreción de gonadotropinas. Sin embargo, en otra área hipotalámica, como es el área anteroventral del núcleo periventricular (AVPV), la respuesta de expresión del gen KiSS-1 a la gonadectomía y el tratamiento hormonal sustitutivo es por completo opuesta, con disminución de los niveles de mRNA de KiSS-1 tras la gonadectomía y aumento tras la administración de estrógenos[20]. Estas evidencias sugieren que las neuronas KiSS-1 del AVPV participarían en la mediación de los efectos *feedback* positivos del estradiol y, consecuentemente, en el desencadenamiento de la liberación preovulatoria de gonadotropinas, como parecen confirmar datos experimentales publicados muy recientemente[21,22].

Sistema KiSS-1/GPR54 y pubertad: papel fisiológico y mecanismos

Otro de los aspectos de la función del sistema KiSS-1 -como regulador esencial de la reproducción- que concitó una mayor atención desde un inicio (finales de 2003) fue su posible papel en los mecanismos neuroendocrinos de la pubertad. Tal interés quedó de manifiesto ya en las primeras publicaciones acerca del fenotipo reproductor de humanos y roedores con inactivación del gen de GPR54 durante el desarrollo, caracterizado, entre otros, por ausencia de pubertad[17]. Más aun, la demostración de la extraordinaria capacidad de las kisspeptinas de activar el eje gonadotrópico, incluso en el período prepuberal[10,19], reforzaron el interés por este sistema como posible factor "desencadenante" de la pubertad. En este sentido, es destacable que el desarrollo de las neuronas GnRH, y la adquisición de su capacidad secretora, es muy anterior a su activación puberal; la estimulación eléctrica o neuroquímica puede inducir la activación precoz de este sistema. Todo ello indica que son los cambios en los sistemas reguladores los que determinan el estado de quiescencia o activación de generador de pulsos GnRH, y por extensión del eje reproductor[2]. Las evidencias acumuladas en los últimos 3 años sugieren que el sistema KiSS-1 podría jugar un papel relevante en este proceso.

Además de los resultados de estudios en modelos de alteración genética (p. ej., GPR54 KO), se han obtenido datos de expresión y funcionales que apoyan un papel del sistema KiSS-1 en la activación del eje gonadotrópico en pubertad. En términos de expresión, los análisis llevados a cabo en la rata sugieren que los niveles hipotalámicos de expresión del gen KiSS-1 y de su receptor GPR54 son relativamente bajos en el período prepuberal y aumentan coincidiendo con la llegada de la pubertad[19]; observaciones que han sido confirmadas en primates, en los que se ha observado un incremen-

to en la expresión hipotalámica de los genes KiSS-1 y GPR54 en torno a la pubertad[23]. Desde el punto de vista funcional, los datos de administración de kisspeptina en animales inmaduros refuerzan la idea de un papel relevante del sistema KiSS-1 en la activación puberal del eje reproductor. Así, la administración sistémica de metastina indujo ovulación en ratas hembra inmaduras (tras *priming* standard con gonadotropinas)[24], mientras que la administración crónica de kisspeptina-10 en ratas hembra prepuberales fue capaz de desencadenar pubertad precoz, estimada por un adelanto significativo en la edad de apertura vaginal y una marcada elevación del peso del útero y los niveles circulantes de LH, FSH y estradiol[25]. Un fenómeno similar se ha detectado en primates, en los que la administración repetida de kisspeptina-10 en la fase juvenil tardía indujo un patrón de liberación de pulsos de GnRH similar al que se detecta en la pubertad[26]. Este conjunto de observaciones parece apuntar que la activación (siquiera farmacológica) de GPR54 es suficiente para activar los fenómenos neuroendocrinos que conducen a la activación puberal del eje gonadotrópico.

Los mecanismos por los que se produce la activación del sistema GnRH por las kisspeptinas durante la pubertad son diversos, sofisticados y altamente regulados, reflejo de la importancia funcional de los mismos. Cuatro serían los posibles procesos implicados, identificados hasta la fecha: *1)* aumento del tono endógeno de kisspeptinas, reflejado por un incremento de la expresión del gen KiSS-1 en torno a la pubertad[19,23]; *2)* posible aumento de la expresión del receptor GPR54, de menor magnitud que la del ligando[19,23]; *3)* incremento de la sensibilidad a las acciones estimuladoras de la kisspeptina durante la transición puberal[18,27], que se asociaría a un aumento de la eficacia del acoplamiento de GPR54 a sus rutas de señalización[27]; y *4)* incremento de los contactos sinápticos entre neuronas KiSS-1 y neuronas GnRH a lo largo de la pubertad[28]. Estos mecanismos aparecen esquemáticamente representados en la figura 2. En su conjunto, estas observaciones sugieren que la activación peripuberal del sistema hipotalámico KiSS-1/GPR54 es un proceso polifacético y altamente regulado, que juega un papel esencial en el desencadenamiento de la pubertad en mamíferos.

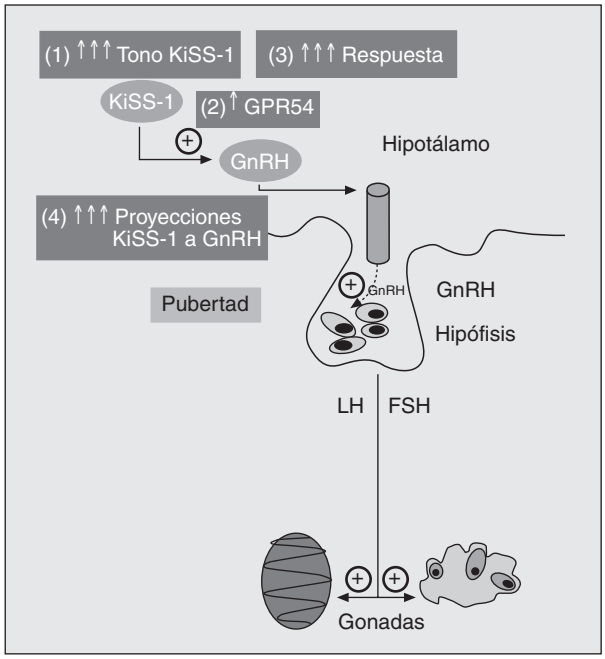


Figura 2. *Esquema tentativo de los mecanismos implicados en la activación peripuberal de las neuronas GnRH por el sistema KiSS-1/GPR54 hipotalámico. Éstos incluirían: 1) aumento del tono endógeno de kisspeptinas, reflejado por un incremento de la expresión del gen KiSS-1 en torno a la pubertad; 2) aumento de la expresión del receptor GPR54, de menor magnitud que la del ligando; 3) incremento de la sensibilidad a las acciones estimuladoras de la kisspeptina durante la transición puberal, que se asociaría a un aumento de la eficacia del acoplamiento de GPR54 a sus rutas de señalización; y 4) incremento de los contactos sinápticos (proyecciones) entre neuronas KiSS-1 y neuronas GnRH a lo largo de la pubertad.*

Sistema KiSS-1/GPR54 y control de la pubertad por señales metabólicas

Como ya ha sido apuntado en epígrafes previos, la pubertad es el resultado de la interacción dinámica entre factores genéticos y múltiples moduladores, tanto endógenos como ambientales. Así, de entre los factores que participan en la modulación de la pubertad destacan los relacionados con el estado energético del organismo, que es señalizado a través de factores hormonales tales como la leptina[8,9]. Considerando la estrecha relación entre el balance energético, la masa grasa corporal y la pubertad, nuestro grupo de investigación ha estado particularmente interesado en evaluar *1)* la posible implicación del sistema KiSS-1/ GPR54 en la mediación de los efectos del estado energético sobre la activación del eje reproductor en pubertad; y *2)* el papel de la hormona leptina en la regulación funcional del sistema KiSS-1. Nuestros análisis de expresión en modelos de balance energético negativo, caracterizados por la supresión de la función reproductora y el retraso o bloqueo del desarrollo puberal, pusieron de manifiesto una disminución de la expresión hipotalámica del gen KiSS-1, asociada a un incremento moderado de los niveles de GPR54, fenómeno este último que sugiere un cierto estado de sensibilización por disminución del tono de kisspeptina endógeno en condiciones de insuficiencia energética[29]. Por su parte, nuestros experimentos de administración repetida de kisspeptina a ratas inmaduras sometidas a subnutrición durante la pubertad (30% de restricción calórica) demostraron que este protocolo es capaz de revertir (hasta en un 60% de los casos) la au-

sencia de apertura vaginal y de inducir (en un 100% de los casos) potentes respuestas de secreción de gonadotropinas en ratas hembras peripuberales sometidas a una restricción calórica[29]. Estos datos sugieren que el sistema KiSS-1 operaría como un "sensor" del estado energético del organismo, responsable de la modulación de la activación del eje reproductor en pubertad por factores metabólicos y/o nutricionales[30]. De hecho, estudios recientes de nuestro grupo en modelos de alteración metabólica asociados a hipogonadotropismo (tales como la diabetes experimental) confirman que situaciones de déficit energético severo se asocian a la supresión de la expresión hipotalámica del gen KiSS-1[31].

La pregunta que surge de las observaciones anteriores es cuál es la señal(es) responsable de la regulación metabólica del sistema KiSS-1. Resultados recientes sugieren que la leptina operaría como regulador de la expresión hipotalámica del gen KiSS-1. Así se ha demostrado en modelos de alteración metabólica asociados a hipogonadotropismo (diabetes experimental en la rata), donde la infusión intracerebral de leptina normalizó los niveles de expresión del mRNA de KiSS-1[31]. Del mismo modo, se ha publicado recientemente que en el ratón deficiente en leptina *ob/ob*, la expresión del gen KiSS-1 en el ARC está disminuida y ésta puede ser estimulada por la administración exógena de leptina[32]. Este conjunto de datos apunta a un importante papel de la leptina en la modulación funcional del sistema KiSS-1 hipotalámico, que podría constituir el mecanismo por el cual la leptina lleva a cabo sus conocidas acciones positivas sobre el eje reproductor en pubertad. No obstante, teniendo en cuenta el papel predominantemente permisivo (más que estimulador) de la leptina sobre la maduración puberal, es previsible que otros factores (centrales y/o periféricos) cooperen con la leptina en el control metabólico del sistema KiSS-1, contribuyendo así al acoplamiento funcional entre el estado energético del organismo y la activación del eje reproductor en pubertad[30].

Conclusiones

En los últimos 3 años hemos asistido a la identificación y caracterización inicial del papel fisiológico del sistema KiSS-1/GPR54 en el control del eje reproductor en general, y de su activación durante la pubertad en particular. El conjunto de evidencias acumuladas hasta la fecha permite afirmar que las kisspeptinas y su receptor juegan un papel clave en la regulación de muy diversas facetas de la función reproductora, lo que ha conducido a postular que la identificación del sistema KiSS-1 es el hallazgo más relevante producido en el ámbito de la Neuroendocrinología de la Reproducción desde el aislamiento del propio GnRH a principios de la década de los setenta. Entre otras funciones, los datos disponibles indican que la activación peripuberal del sistema KiSS-1/GPR54, a través de diversos mecanismos finamente regulados (que incluyen no sólo un aumento del tono endógeno de kisspeptina, sino también el incremento de la sensibilidad a sus acciones estimuladoras y de la densidad de sus proyecciones sobre neuronas GnRH), constituye un evento esencial en la definición de la cronología de la pubertad en mamíferos.

A pesar del rápido avance de nuestro conocimiento en esta área, aspectos relevantes de la función del sistema KiSS-1 en el control de la pubertad permanecen todavía parcialmente desconocidos. Así, no ha sido aún establecido si las kisspeptinas operarían como "desencadenantes" fisiológicos (primarios) de la pubertad o actuarían como efectores de otras señales activadoras. En este sentido, se hace necesaria una exhaustiva caracterización de las señales y mecanismos responsables del control del sistema KiSS-1 hipotalámico, así como de sus proyecciones e interacciones con otros sistemas centrales implicados en el control de las neuronas GnRH. Igualmente, aunque se ha descrito que la inactivación de GPR54 se asocia a ausencia de pubertad en humanos, se desconoce en gran medida el impacto epidemiológico de mutaciones en los genes GPR54 y, eventualmente, KiSS-1 en formas de pubertad retrasada o precoz en diversas poblaciones. Finamente, será interesante establecer la posible influencia de compuestos ambientales con actividad hormonal (xeno-estrógenos) sobre la organización, expresión y función del sistema hipotalámico KiSS-1. Este aspecto puede ser especialmente relevante si tenemos en cuenta que ciertas formas de precocidad en el desarrollo puberal se han asociado a cambios en los patrones de exposición a compuestos disruptores endocrinos[7]. Es previsible que, en los próximos años, este y otros aspectos de la fisiología y fisiopatología del sistema KiSS-1 constituyan una de las líneas de trabajo más activas de la Neuroendocrinología contemporánea.

Agradecimientos

El autor expresa su agradecimiento a los miembros de los grupos de investigación de las Universidades de Córdoba y Santiago de Compostela que han contribuido decisivamente a la realización de los trabajos propios descritos en esta revisión. Este trabajo fue financiado con fondos de los proyectos de investigación BFI 2002-00176 y BFI 2005-07446 de la DGESIC (Ministerio de Educación y Ciencia), y del Instituto de Salud Carlos III (Red de Centros RCMN C03/08 y proyecto PI042082; Ministerio de Sanidad).

Bibliografía

1. Grumbach MM. The neuroendocrinology of human puberty revisited. Horm Res. 2002;57:2-14.
2. Ojeda SR, Urbanski HF. Puberty in the rat. En: Neill JD, editor. The Physiology of Reproduction. New York: Raven Press; 2005. p. 2061-126.

3. Tena-Sempere M, Huhtaniemi I. Gonadotropins and gonadotropin receptors. En: Fauser BCJM, editor. Reproductive Medicine - Molecular, Cellular and Genetic Fundamentals. New York: Parthenon Publishing; 2003. p. 225-44.
4. Richter TA, Terasawa E. Neural mechanisms underlying the pubertal increase in LHRH release in the rhesus monkey. Trends Endocrinol Metab. 2001;12 353-9.
5. Ojeda SR, Ma YJ, Lee BJ, Prevot V. Glial-to-neuron signaling and the neuroendocrine control of female puberty. Recent Prog Horm Res. 2000; 55:197-223.
6. Ojeda SR, Lomniczi A, Mastronardi C, Heger S, Roth C, Parent AS, et al. The neuroendocrine regulation of puberty: Is the time for a systems biology approach? Endocrinology. 2006;147:1166-74.
7. Parent AS, Teilmann G, Juul A, Skakkebaek NE, Toppari J, Bourguignon JP. The timing of normal puberty and the age limits of sexual precocity: variations around the world, secular trends, and changes after migration. Endocr Rev. 2003;24:668-93.
8. Casanueva FF, Dieguez C. Neuroendocrine regulation and actions of leptin. Front Neuroendocrinol. 1999;20:317-63.
9. Fernández-Fernández R, Martini AC, Navarro VM, Castellano JM, Dieguez C, Aguilar E, et al. Novel signals for the integration of energy balance and reproduction. Mol Cell Endocrinol. 2006;254-255:127-32.
10. Tena-Sempere M. GPR54 and kisspeptin in reproduction. Human Reprod Update. 2006;12:631-9.
11. Ohtaki T, Shintani Y, Honda S, Matsumoto H, Hori A, Kanehashi K, et al. Metastasis suppressor gene KiSS-1 encodes peptide ligand of a G protein-coupled receptor. Nature. 2001; 411:613-7.
12. Muir AI, Chamberlain L, Elshourbagy NA, Michalovich D, Moore DJ, Calamari A, et al. AXOR12, a novel human G protein-coupled receptor, activated by the peptide KiSS-1. J Biol Chem. 2001;276:28969-75.
13. Kotani M, Detheux M, Vandenbogaerde A, Communi D, Vanderwinden JM, Le Poul E, et al. The metastasis suppressor gene KiSS-1 encodes kisspeptins, the natural ligands of the orphan G protein-coupled receptor GPR54. J Biol Chem. 2001;276:34631-6.
14. Bilban M, Ghaffari-Tabrizi N, Hintermann E, Bauer S, Molzer S, Zoratti C, et al. Kisspeptin-10, a KiSS-1/metastin-derived decapeptide, is a physiological invasion inhibitor of primary human trophoblasts. J Cell Sci. 2004;117:1319-28.
15. Horikoshi Y, Matsumoto H, Takatsu Y, Ohtaki T, Kitada C, Usuki S, et al. Dramatic elevation of plasma metastin concentrations in human pregnancy: metastin as a novel placental-derived hormone in humans. J Clin Endocrinol Metab. 2003;88:914-9.
16. de Roux N, Genin E, Carel JC, Matsuda F, Chaussain JL, Milgrom E. Hypogonadotropic hypogonadism due to loss of function of the KiSS1-derived peptide receptor GPR54. Proc Natl Acad Sci USA. 2003;100:10972-6.
17. Seminara SB, Messager S, Chatzidaki EE, Thresher RR, Acierno JS, Shagoury JK, et al. The GPR54 gene as a regulator of puberty. New Engl J Med. 2003;349:1614-27.
18. Castellano JM, Navarro VM, Fernández-Fernández R, Castano JP, Malagón MM, Aguilar E, et al. Ontogeny and mechanisms of action for the stimulatory effect of kisspeptin on gonadotropin-releasing hormone system of the rat. Mol Cell Endocrinol. 2006;257-258:75-83.
19. Navarro VM, Castellano JM, Fernández-Fernández R, Barreiro ML, Roa J, Sánchez-Criado JE, et al. Developmental and hormonally regulated messenger ribonucleic acid expression of KiSS-1 and its putative receptor GPR54 in rat hypothalamus and potent LH releasing activity of KiSS-1 peptide. Endocrinology. 2004;145:4565-74.
20. Smith JT, Cunningham MJ, Rissman EF, Clifton DK, Steiner RA. 2005 Regulation of Kiss1 gene expression in the brain of the female mouse. Endocrinology. 2005;146:3686-92.
21. Tena-Sempere M. Hypothalamic KiSS-1: the missing link in gonadotropin feedback control? Endocrinology. 2005;146:3683-5.
22. Smith JT, Popa SM, Clifton DK, Hoffman GE, Steiner RA. Kiss1 neurons in the forebrain as central processors for generating the preovulatory luteinizing hormone surge. J Neurosci. 2006;26:6687-94.
23. 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.
24. Matsui H, Takatsu Y, Kumano S, Matsumoto H, Ohtaki T. Peripheral administration of metastin induces marked gonadotropin release and ovulation in the rat. Biochem Biophys Res Commun. 2004;320:383-8.
25. Navarro VM, Fernández-Fernández R, Castellano JM, Roa J, Mayen A, Barreiro ML, et al. 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.
26. Plant TM, Ramaswamy S, DiPietro MJ. Repetitive administration of hypothalamic G protein-coupled receptor 54 with intravenous pulses of kisspeptin in the juvenile monkey (Macaca mulatta) elicits a sustained train of gonadotropin-releasing hormone discharges. Endocrinology. 2006;147:1007-13.
27. Han SK, Gottsch ML, Lee KJ, Popa SM, Smith JT, Jakawich SK, et al. Activation of gonadotropin-releasing hormone neurons by kisspeptin as a neuroendocrine switch for the onset of puberty. J Neurosci. 2005;25:11349-56.
28. Clarkson J, Herbison AE. Postnatal development of kisspeptin neurons in mouse hypothalamus; sexual dimorphism and projections to gonadotropin-releasing hormone (GnRH) neurons. Endocrinology. 2006;147:5817-25.
29. Castellano JM, Navarro VM, Fernández-Fernández R, Nogueiras R, Tovar S, Roa J, et al. Changes in hypothalamic KiSS-1 system and restoration of pubertal activation of the reproductive axis by kisspeptin in undernutrition. Endocrinology. 2005;146:3917-25.
30. Tena-Sempere M. KiSS-1 and reproduction: Focus on its role in the metabolic regulation of fertility. Neuroendocrinology. 2006; 83:275-81.
31. Castellano JM, Navarro VM, Fernández-Fernández R, Roa J, Vigo E, Pineda R, et al. Expression of hypothalamic KiSS-1 system and rescue of defective gonadotropic responses by kisspeptin in streptozotocin-induced diabetic male rats. Diabetes. 2006;55:2602-10.
32. Smith JT, Acohido BV, Clifton DK, Steiner RA. KiSS-1 neurons are direct targets for leptin in the ob/ob mouse. J Neuroendocrinol. 2006;18:298-303.

Hipoglucemia neonatal

J. Barreiro[a], P. Cabanas[a], A. Fernández-Marmiesse[b], L. Castro-Feijóo[a], J.R. Fernández Lorenzo[c] y M. Pombo[a]

[a]Unidad de Endocrinología Pediátrica, Crecimiento y Adolescencia. Departamento de Pediatría. Hospital Clínico Universitario y Universidad de Santiago de Compostela. A Coruña. España.
[b]Unidad de Medicina Molecular. Fundación Pública Galega de Medicina Xenómica.
[c]Unidad de Neonatología. Hospital Clínico Universitario y Universidad de Santiago de Compostela. Santiago de Compostela. A Coruña. España.

INTRODUCCIÓN

La hipoglucemia es el desorden metabólico más común en el período neonatal, con consecuencias potencialmente devastadoras por el posible daño neurológico si no es reconocida y tratada con rapidez. Es importante adelantarse a la aparición del problema y debe evaluarse a todos los recién nacidos con riesgo de desarrollarla (prematuro, pequeño para la edad gestacional, etc.)[1].

La definición de hipoglucemia y el establecimiento de un valor límite inferior de glucemia de seguridad para evitar secuelas neurológicas, ha sido y sigue siendo un tema muy controvertido[2]. Muchos neonatólogos defienden mantener los niveles de glucosa por encima de 40 mg/dl (2,2 mmol/l) durante las primeras 24 h y por encima de 50 mg/dl a partir del primer día. La presencia de niveles de glucosa por debajo de 50 mg/dl (2,7 mmol/l) a cualquier edad debe ser evaluada clínicamente y tratada. Otros autores[3] definen la hipoglucemia con cifras de glucemia inferiores a 50 mg/dl, y el objetivo terapéutico es mantener las concentraciones de glucosa en plasma por encima de 60 mg/dl.

Los signos y los síntomas de hipoglucemia en el recién nacido son muy inespecíficos: letargia, apatía, flacidez, apnea, llanto débil, temblor, irritabilidad, palidez, cianosis, convulsiones y coma.

Es importante recalcar que se deben tomar muestras de sangre y orina durante la hipoglucemia espontánea, antes del tratamiento, para estudio de los siguientes parámetros: *1)* en sangre: glucosa, equilibrio ácido-base, Na, K, Cl, anión GAP, lactato, piruvato, cuerpos cetónicos, ácidos grasos libres, aminoácidos, amonio, carnitina total y libre, acil-carnitina, insulina, péptido C, cortisol y hormona de crecimiento; *2)* en orina: cetonas, sustancias reductoras y ácidos orgánicos.

HIPOGLUCEMIA TRANSITORIA NEONATAL

Se limita a la que se produce en los primeros 5-7 días de vida. Se puede originar por una producción disminuida de glucosa, como es el caso del prematuro y CIR, por una disminución de la producción y aumento de su utilización (sepsis, toxemia materna, cardiopatía congénita cianógena o sufrimiento fetal agudo), o bien por hiperinsulinismo transitorio, como son los casos de eritroblastosis fetal, hijo de madre diabética, supresión rápida de glucosa intravenosa o fármacos maternos (β simpaticomiméticos, clorpropamida, tiacidas, salicilatos). El síndrome de Beckwith-Wiedmann (onfalocele, macroglosia y gigantismo) puede presentar hipoglucemia en los primeros días de vida asociada a hiperinsulinemia[4,5].

HIPOGLUCEMIA PERSISTENTE NEONATAL

Las causas más frecuentes de hipoglucemia persistente neonatal son el hiperinsulinismo, el déficit de hormonas contrarreguladoras y los errores innatos del metabolismo[4].

Hiperinsulinismo congénito

Engloba a un grupo de entidades clínicas, genéticas, y morfológicamente heterogéneas, aunque todas ellas coinciden en presentar hipoglucemia recurrente asociada a valores inapropiados de insulina para dichos estados de hipoglucemia. El hiperinsulinismo congénito (HIC) representa, aproximadamente, el 50% de todas las causas de hipoglucemia persistente[5-7].

Correspondencia: Dr. J. Barreiro.
Unidad de Endocrinología Pediátrica, Crecimiento y Adolescencia.
Departamento de Pediatría. Hospital Clínico Universitario.
Choupana, s/n. 15706 Santiago de Compostela. A Coruña. España.

TABLA 1. **Diferentes formas genéticas del hiperinsulinismo congénito atendiendo a su modo de herencia**

	HIC-familiar		HIC-esporádico
	HIC-autosómico recesivo	**HIC-autonómico dominante**	
Severidad	Forma muy grave de HIC	En general forma mucho menos grave que la recesiva o esporádica	De grave a muy grave
Edad presentación	Neonatal (minutos, horas o días después del nacimiento)	Se presenta más tarde que la forma recesiva (hacia el final del primer año de vida)	Neonatal
Histopatología	Una sola forma histopatológica: difusa	?	2 formas histopatológicas distintas: forma focal (40-60% de casos) y forma difusa (40-60% de casos)
Causa molecular	1) Mayoría de casos causados por mutaciones en ABCC8/KCNJ11; 2) defectos en la SCHAD	1) Mutaciones de ganancia de función en el gen de la glucokinasa (GCK); 2) mutaciones activadoras del gen de la glutamato deshidrogenada (GDH); 3) mutaciones en el gen IRG (Insulin Receptor Gene). En la mayoría de casos no se ha establecido defecto genético	Forma focal: pérdida de alelos maternos de la región p15 del cromosoma 11 (región donde se encuentran ABCC8/KCNJ11) además de una mutación en el alelo paterno de ABCC8. Forma difusa: hasta ahora en el 50% de los casos no se han detectado mutaciones en ABCC8/KCNJ11; sin embargo, sí se ha demostrado una ausencia de actividad del canal K_{ATP}, reafirmando así el papel crítico de este canal en la patogénesis de las formas esporádicas de la enfermedad
Tratamiento	ABCC8/KCNJ11: generalmente no responde al tratamiento farmacológico y requieren pancreatectomía del 95% SCHAD: responden a diazóxido	Responden muy bien a la terapia farmacológica (diazóxido)	Forma focal: pancreatectomía parcial, excelente pronóstico Forma difusa: pancreatectomía del 95%: el 50% desarrolla diabetes en la edad adulta y en el 33% persiste la hipoglucemia

La incidencia de la enfermedad en poblaciones europeas se estima en 1/40.000-50.000 nacidos vivos[8]. En los países en que son frecuentes las uniones consanguíneas (p. ej., Arabia Saudí), la incidencia aumenta hasta 1/2.500.

Los criterios diagnósticos de HIC a partir del quintoséptimo día de vida[4,9,10] son: requerimientos de glucosa > 6-8 mg/kg/min para mantener el nivel de glucemia en sangre > 50 mg/dl, glucosa en sangre < 50 mg/dl, insulina detectable (en general superior a 3 mU/l), baja concentración de ácidos grasos libres y cuerpos cetónicos y concentración elevada de péptido C en el momento de la hipoglucemia, respuesta a la administración de glucagón en el momento de la hipoglucemia (0,1-1 mg/kg IM eleva la glucemia más de 30 mg/dl), cuerpos cetónicos en orina disminuidos. En caso de presencia de mutaciones de la glutamato deshidrogenasa (GHD), la concentración de amonio está ligeramente elevada.

A veces es necesario realizar varias determinaciones en momentos diferentes para demostrar la existencia de un estado de hiperinsulinismo y, en caso de persistir la duda diagnóstica, optar por otros parámetros analíticos como el factor de crecimiento insulinoide (IGFBP1). Así, una concentración baja de IGFBP1 en el momento de la hipoglucemia es un marcador adicional de hiperinsulinismo[11].

El HIC es una enfermedad genéticamente heterogénea, en la cual existen formas familiares (5%) y esporádicas (95%). Su clasificación según herencia se muestra en la tabla 1.

La genética puede ayudar al diagnóstico y al tratamiento en estos pacientes, y nuestro grupo, con la idea de conocer la etiología genética del HIC en una población española no caracterizada, realizó un estudio extensivo de análisis de secuencia de los ABCC8 (SUR1) y KCNJ11 (KIR6.2) en 34 niños. En el gen ABCC8 fueron detectadas mutaciones en ambos alelos en 13 pacientes, mientras que 10 fueron portadores de una sola mutación. De las mutaciones encontradas, 22 son nuevas y 7 ya estaban descritas previamente. No se encontraron mutaciones en el gen de KCNJ11. Este trabajo reveló por primera vez la implicación de los canales K_{ATP} en la patogenia de una proporción importante (68%) de los pacientes españoles con HIC[12].

Hiperinsulinismo congénito autosómico familiar

Existen dos tipos de HIC familiar: con herencia autosómica dominante y con herencia autosómica recesiva. La recesiva es la forma predominante de herencia, mientras que los casos de hiperinsulinismo congénito dominante son mucho menos frecuentes. Las más graves se presentan en el período neonatal, preferentemente en los 3 primeros días de vida, aunque en algu-

nos casos aparece más tarde, pero casi siempre dentro del primer año de vida[5]. Los casos de herencia dominante suelen debutar de una manera menos grave y más fácil de controlar. Inicialmente se pensaba que el HIC sólo afectaba a niños; sin embargo, se han reportados casos en adultos[13].

Hiperinsulinismo congénito familiar con herencia autosómica recesiva. Hasta el año 2001, solamente se habían encontrado dos genes asociados a la forma autosómica recesiva: ABCC8 (SUR1: *Sulfonylurea receptor*) y KCNJ11 (KIR6.2; *Inward Rectifier Potassium Channel*). Dichos genes codifican para las dos subunidades formadoras de los canales de potasio ATP dependientes situados en la membrana plasmática de las células β pancreáticas.

– *Hiperinsulinismo congénito autosómico recesivo debido a mutaciones en los genes ABCC8 y KCNJ11.* Esta forma recesiva se suele presentar en el período neonatal (< 3 días), y con una clínica muy grave. No suelen responder al tratamiento farmacológico y en muchos casos requieren pancreatectomía subtotal. Todos presentan una histopatología difusa de los islotes β pancreáticos.

– *Hiperinsulinismo congénito autonómico recesivo debido a mutaciones en la enzima SCHAD.* En el año 2001 se descubre otro locus asociado al hiperinsulinismo congénito familiar recesivo, que codifica para la enzima L-hidroxilacil-coA deshidrogenasa (SCHAD)[14]. Dicha enzima interviene en la oxidación de los ácidos grasos en la mitocondria y produce el mismo fenotipo clínico de los pacientes con defectos en los canales K_{ATP}. La concentración plasmática de hidroxibutirilcarnitina está elevada y la actividad de la SCHAD en fibroblastos de piel cultivados demostró una reducción de dicha enzima. En el año 2004 se publica una deleción de 6 pb en homocigosis en un paciente que debuta a los 3 días de vida con padres consanguíneos[15].

Hiperinsulinismo congénito familiar con herencia autosómica dominante. En general presenta grandes diferencias clínicas y genéticas con respecto a la forma recesiva[16]. Tiene una presentación clínica mucho menos grave, los niños no son grandes para su edad gestacional y responden muy bien a la terapia farmacológica. Hasta el momento hay 3 causas conocidas para esta forma de la enfermedad.

– *Mutaciones de ganancia de función en el gen de la GK.* La glucokinasa (GK), una hexokinasa con baja afinidad por la glucosa, controla el paso limitante de velocidad de la glucólisis en la célula β pancreática y, por lo tanto, es responsable de la regulación de la secreción de insulina mediada por glucosa. En el caso de que una mutación provocase una ganancia de función de la enzima, la secreción de insulina se produciría a concentraciones más bajas de glucosa, lo que daría lugar a un hiperinsulinismo leve. Recientemente se ha publicado una mutación de cambio de sentido Y214C en el gen de la GK que provoca HIC severo que no responde a diazóxido. El paciente con dicha mutación debutó en las primeras 24 h de vida y persistieron las hipoglucemias incluso después del tratamiento con diazóxido y pancreatectomía subtotal[17].

– *Mutaciones de ganancia de función en el gen de la GDH.* El aumento de actividad de la glutamato deshidrogenasa (GDH) incrementa la tasa de oxidación del glutamato en las células β pancreáticas, lo que implica un aumento en la secreción de insulina debida al incremento del radio ATP/ADP. Se han descrito numerosas mutaciones en el gen GDH causantes de hiperinsulinismo congénito dominante con hiperamoniemia[18,19]. La administración de diazóxido es efectiva en la mayoría de los casos, ya que los canales K_{ATP} son operativos en estos pacientes.

– *Mutaciones en el gen del receptor de la insulina.* En el año 2004 se describe por vez primera un HIC familiar con herencia autosómica dominante causado por la mutación R174Q en el dominio tirosin-kinasa del gen que codifica el receptor de la insulina[20]. Los síntomas de hipoglucemia aparecían únicamente en estado postprandial. La hiperinsulinemia parece estar asociada, más que a un incremento en la secreción de insulina, a una disminución en la degradación, como lo prueba la existencia de niveles elevados de insulina en el ayuno a pesar de la existencia de niveles normales de péptido C y la reducción en el aclaramiento de la insulina exógena.

Hiperinsulinismo congénito esporádico

El 95% de los casos de hiperinsulinismo congénito son esporádicos, lo cual implica que no existe historia familiar previa ni consanguinidad entre los progenitores. Los casos esporádicos se clasifican en dos formas histopatológicamente distintas y con causas moleculares también diferentes: hiperinsulinismo congénito focal e hiperinsulinismo congénito difuso. Estas dos entidades, clínica y bioquímicamente idénticas, requieren un tratamiento y poseen un pronóstico muy distinto, por lo que tiene una importancia fundamental la distinción entre ambas. Esto constituye todavía en nuestros días un inconveniente, tanto para el pediatra como para el patólogo[21,22].

Hiperinsulinismo congénito esporádico focal. El HIC focal se caracteriza por la presencia de uno o varios focos de proliferación de células β hipersecretoras de insulina. Representa el 40-60% de los casos esporádicos[21,22]. Existen varios estudios que demuestran la pérdida de material genético del cromosoma 11 (región

11p15) heredado de la madre, que se limita a los focos de hiperplasia. En algunos casos se ha podido demostrar, junto con esta pérdida, una mutación en el alelo paterno de ABCC8[23].

La forma focal necesita un tratamiento mucho menos radical que la difusa, ya que basta con la eliminación de los focos de hiperplasia del páncreas, y tiene un excelente pronóstico. Se consigue la curación en el 100% de los casos, es decir, las hipoglucemias desaparecen por completo al eliminar el foco[21,24].

Hiperinsulinismo congénito esporádico difuso. El HIC difuso se caracteriza porque todas las células β pancreáticas están hipertrofiadas y secretan insulina indiscriminadamente. Representa el 40-60% de los casos esporádicos[21]. No hay pérdida de heterocigosidad como existe en los casos focales, sino que se supone la existencia de dos mutaciones en ABCC8/KCNJ11, una en cada alelo. Sin embargo, en alrededor del 50% de los casos no se pueden demostrar mutaciones en ABCC8/KCNJ11 asociadas a la enfermedad[25]. Estudios electrofisiológicos realizados en células β de más de 110 pacientes con HIC de presentación neonatal que necesitaron pancreatectomía, mostraron que el 85% de los pacientes portaban defectos funcionales en los canales $k_{ATP.}$ Esto confirma que el mal funcionamiento de dicho canal es la principal causa del HIC neonatal grave[26].

Métodos para distinguir preoperatoriamente HIC-focal y HIC-difuso. Tienen como objetivo identificar puntos de hipersecreción de insulina dentro del páncreas y ver si se localiza sólo en una zona concreta del mismo (forma focal) o en la totalidad (difuso).

a) Cateterismo de las diferentes venas pancreática. Se determinan simultáneamente los valores de insulina, glucosa y péptido C en las diferentes venas[27].

b) Estimulación selectiva con calcio por cateterización de las arterias pancreáticas. Es útil solamente para predecir si es una forma focal, pero no para definir con precisión dónde está localizado el foco[27].

c) Perfil de respuesta a la inyección de glucosa, calcio y tolbutamina intravenosa. La respuesta característica de las células β de pacientes con HIC producido por defectos en los canales K_{ATP} a la infusión intravenosa de tolbutamina, calcio y glucosa es muy diferente al de las células β sanas. Un estudio, en el que se valora la eficacia de esta prueba para distinguir los casos focales de HIC, concluye que el método no es lo suficientemente fiable[28].

d) Estudios de imagen. La ecografía, el TAC (tomografía axial computarizada) o la RMN (resonancia magnética nuclear) no permiten diagnosticar las formas focales porque la lesión es demasiado pequeña. El empleo de la técnica PET (^{18}F-Dopa Positron Emisión Tomography) puede, según algunos estudios, ayudar a la localización de las formas focales[29-31].

Clasificación del hiperinsulinismo congénito atendiendo a su base molecular

La identificación de los diferentes genes asociados al hiperinsulinismo congénito (fig. 1) han permitido clasificar las distintas formas de HIC de acuerdo a su etiopatogenia[11,32,33].

1. K_{ATP}-HIC: el HIC se debe a defectos en uno de los dos genes que codifican para las dos subunidades proteicas que forman el K_{ATP}: ABCC8 (SUR1), KCNJ11 (KIR6.2). Dentro de este tipo se distinguen dos formas indistinguibles fenotípicamente, pero diferentes desde el punto de vista histopatológico y molecular: K_{ATP}-HIC difuso y K_{ATP}-HIC local.

2. GK-HIC: se debe a mutaciones en el gen de la glucokinasa.

3. GHD-HIC: el HIC se debe a mutaciones en el gen de la glutamato deshidrogenasa.

4. SCHAD-HIC: por mutaciones en el gen que codifica para la SCHAD.

5. IRG-HIC: se debe a mutaciones en el gen que codifica para el receptor de la insulina.

Dependiendo de la forma genética, la enfermedad va a ser más o menos grave, va a responder mejor o peor al tratamiento, y tendrá un pronóstico distinto, por lo que es de gran interés clasificar molecularmente la enfermedad al encontrarnos ante un nuevo caso.

El hiperinsulinismo asociado con un defecto funcional de los canales K_{ATP} debería sospecharse en recién nacidos macrosómicos que no posean los estigmas del síndrome de Beckwith-Wiedemann y que no sean hijos de madre con diabetes. En dichos niños la hipoglucemia debería presentarse en minutos, horas o días a partir del nacimiento y persistiría en el tiempo más allá del quinto-séptimo día de vida.

Tratamiento

El objetivo del tratamiento es mantener la normoglucemia para prevenir el daño neurológico. Los aportes de glucosa deben ser continuos (alimentación enteral continua añadiendo carbohidratos de absorción lenta o intravenosa), y añadir los fármacos necesarios de forma secuencial (tabla 2).

Los pacientes con HIC-GK, HIC-GDH y HIC-SCHAD responden muy positivamente al diazóxido. Los pacientes con HIC-K_{ATP} presentan poca o ninguna respuesta al diazóxido, excepto casos excepcionales[34-36].

Si la terapia médica no permite un control seguro de las glucemias, el siguiente paso es la cirugía pancreática. La identificación preoperatoria de formas focales que implican una pancreatectomía selectiva resulta im-

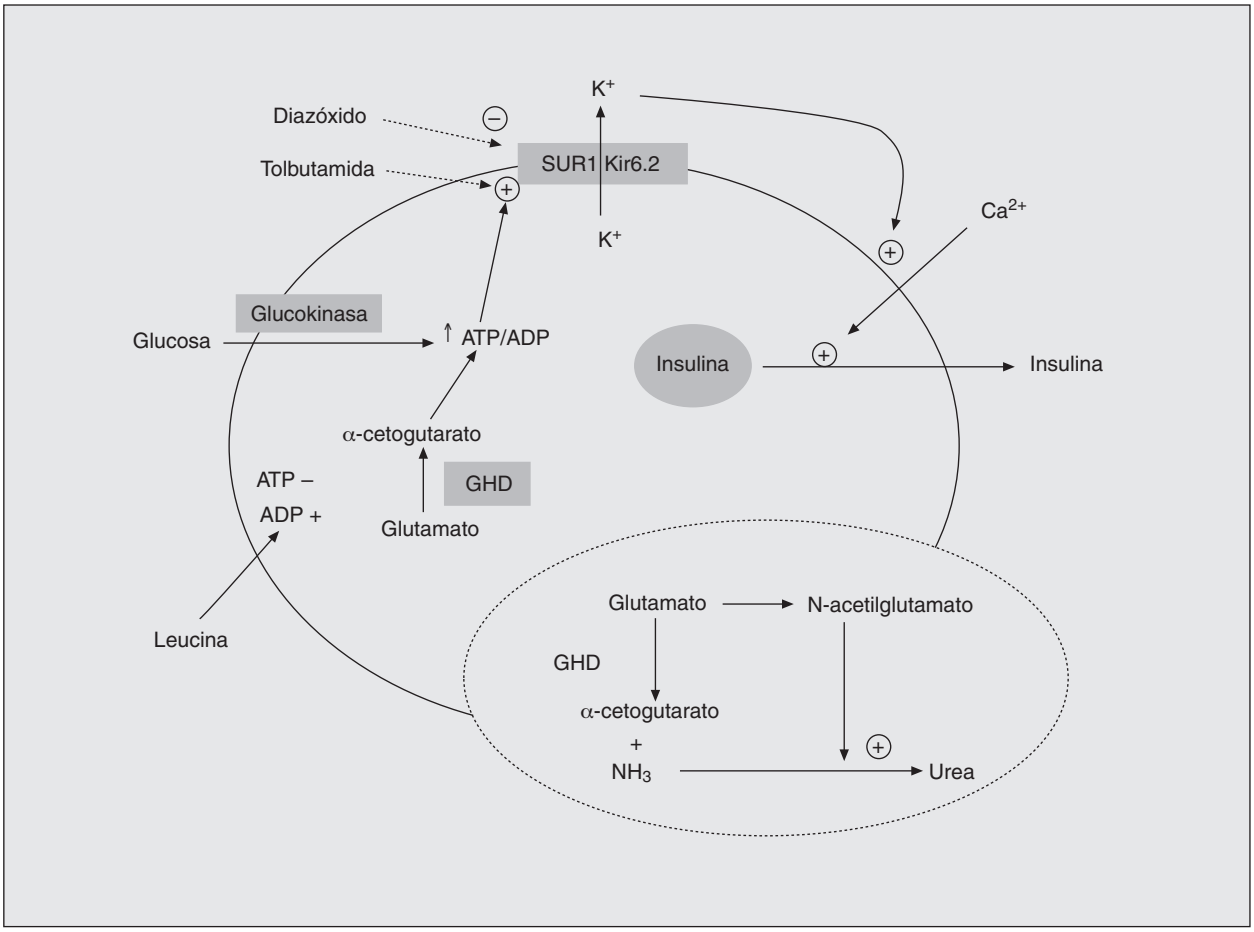


Figura 1. *Relación de las enzimas glucokinasa y glutamato deshidrogenasa (GDH) con la secreción de insulina en la célula β pancreática.*

perativa ya que su manejo posterior, así como su pronóstico, son sustancialmente diferentes a los de la forma difusa que requieren una pancreatectomía subtotal[32].

La molécula recombinante humana IGF1 (rhIGF1) podría ser útil en los niños con HIC, disminuyendo los niveles de insulina y mejorando la tolerancia a los períodos de ayuno. Esta inhibición de la secreción de insulina no requiere de la molécula de SUR1 intacta, lo cual es importante para los pacientes con HIC-K_{ATP}. Los autores no lo proponen como una terapia efectiva por si sola, sino que podría actuar de forma sinérgica cuando se combina con agentes que actúan a través de mecanismos independientes de IGF1[37].

Complicaciones del tratamiento

– Diabetes mellitus. Tiene un comportamiento muy similar a la diabetes mellitus tipo 2 ya que pueden ser tratados exclusivamente con modificaciones en la dieta, aunque casi todos acaban precisando de insulinoterapia. El riesgo para desarrollar diabetes mellitus en las formas difusas, no sólo es debido a la amplia resección pancreática que requieren sino también a la pérdida de función de la célula β por un posible fenómeno de apoptosis derivado del defecto genético subyacente[36].

– Insuficiencia pancreática exocrina. Se ha demostrado, al realizar estudios de secreción pancreática, que todos presentan una insuficiencia exocrina subclínica; sin embargo, sólo el 10% de los niños con pancreatectomía subtotal necesitan suplementos enzimáticos. Aquellos niños con actividad elastasa disminuida deberían tener una terapia de reemplazo de enzimas pancreáticas.

– Evolución del crecimiento. No hay estudios fiables a largo plazo de pacientes con tratamiento farmacológico y/o quirúrgico.

– Un porcentaje de niños continúa presentando episodios de hipoglucemia después de la cirugía. Esto podría ser debido a la existencia de una lesión focal en la cabeza del páncreas o a la persistencia de la enfermedad difusa que no responde a la terapia; en este último caso la hipoglucemia podría ser debida a la regeneración de lo que quedaba de páncreas. En estos casos, podría requerirse la pancreatectomía total, pero a expensas de dejar al niño diabético.

TABLA 2. **Agentes farmacológicos usados en el tratamiento del HIC**

Diazoxido	
Mecanismo de acción	Abre canales K_{ATP} actúa sobre SUR1
Dosis	5-20 mg/kg/día, oral, cada 8 h
Efectos secundarios	Retención de líquidos (diazóxido + clorotiazida), hipertricosis, hiperuricemia, hipotensión, leucopenia, trombopenia
Nifedipino	
Mecanismo de acción de la célula β	Bloquea la entrada de calcio cerrando los canales de Ca dependientes de voltaje de la membrana
Dosis	0,25-2,5 mg/kg/día, oral, cada 8 h
Efectos secundarios	Hipotensión
Glucagón	
Mecanismo de acción	Aumenta la glucogenolisis y gluconeogénesis
Dosis	1-10 µg/kg/h en infusión intravenosa
Efectos secundarios	Náuseas, vómitos, aumenta la contractilidad miocárdica
Octreótido	
Mecanismo de acción proceso de exocitosis	Activa los k_{ATP}, inhibición de canales de calcio dependientes de voltaje, inhibición directa del
Dosis	5-20 µg/kg/día, subcutánea, IV
Efectos secundarios	Supresión de GH, TSH, ACTH, esteatorrea, colelitiasis, distensión abdominal

Deficiencias endocrinas

Panhipopituitarismo

El cortisol y la hormona de crecimiento estimulan la gluconeogénesis hepática y son antagonistas de la insulina. El panhipopituitarismo es la segunda causa de hipoglucemia neonatal, que se produce en las primeras horas de vida. A veces se etiqueta de transitoria y el diagnóstico se hace tardíamente. Cursa habitualmente con cetonuria y sin respuesta al glucagón por tener los depósitos de glucógeno hepático bajos. La clave diagnóstica es la valoración de GH y del cortisol en el momento de la hipoglucemia[4,5,38].

Insuficiencia corticosuprarrenal primaria

En las formas precoces (aplasia, hemorragia), la deshidratación y el *shock* se instauran rápidamente, por lo que la hipoglucemia no se manifiesta. Ésta es más frecuente en las formas tardías.

Otras deficiencias hormonales

Hipotiroidismo, déficit de glucagón y la falta de respuesta de la médula suprarrenal son causas raras de hipoglucemia.

Errores innatos del metabolismo

A continuación se muestra los errores innatos del metabolismo que pueden producir hipoglucemia en el periodo neonatal[4-6].

Deficiencia de fructosa 1-6 fosfatasa

Es una enfermedad hereditaria autosómica recesiva. Puede tener una presentación neonatal, que se caracteriza por hipoglucemia y acidosis láctica grave, que puede acabar en una situación letal. Se asocia con frecuencia a hipotonía y hepatomegalia. La administración de glucosa y bicarbonato resuelve el cuadro, que puede recidivar ante una nueva situación catabólica.

Galactosemia

La actividad de la enzima galactosa-1-fosfato uridil transferasa es deficiente y no se metaboliza el paso de galactosa a glucosa 1 fosfato, por lo que su ausencia produce un déficit en la producción de glucosa y una acumulación de galactosa en los tejidos. Las manifestaciones clínicas se presentan después de iniciar la alimentación láctea con episodios de hipoglucemia, vómitos, pérdida de peso, diarrea y hepatomegalia.

Glucogenosis

Las que pueden cursar con hipoglucemia son los tipos I, III, VI y IX. La más frecuente es la tipo I, que puede aparecer en el período neonatal, pero es más frecuente su diagnóstico después de los 3 meses de edad con hepatomegalia y convulsiones hipoglucémicas e ictericia.

Defectos de la betaoxidación de los ácidos grasos

La herencia es autosómica recesiva. La hipoglucemia aparece durante las primeras 72 h en niños que pueden tener hipotonía, apnea o disnea, rechazo de la alimentación y *shock*. La hipoglucemia es por la disminución de producción de glucosa por el hígado, asociada a consumo periférico elevado (incapacidad de los tejidos a oxidar los ácidos grasos libres). El cribado neonatal con espectrofotometría de masas en tánden per-

mite la detección simultánea de trastornos que afectan a la betaoxidación de ácidos grasos y al metabolismo de aminoácidos. El tratamiento consiste en evitar el ayuno y las situaciones desencadenantes y si esto no es posible, proveer energía en forma de carbohidratos para evitar la acumulación de metabolitos intermedios. La carnitina (300 mg/kg/día) puede revertir completamente los síntomas de la deficiencia de transportador de carnitina[39].

Deficiencias de enzimas hepáticas

Son trastornos relativamente raros con carácter hereditario autosómico recesivo que incluyen la reducción del almacenamiento, la desintegración del glucógeno o la disminución de la gluconeogénesis. Se sospecha en el lactante con hepatomegalia e hipoglucemia, y la presencia de acidosis por acumulación de ácido láctico, hiperuricemia, hiperlipemia y falta de respuesta glucémica al glucagón sugieren el diagnóstico.

BIBLIOGRAFÍA

1. Cornblath M. Neonatal hypoglycemia 30 years later: does it injure the brain? Historical summary and present challenges. Acta Paediatr Jpn. 1997;39:S7-S11.
2. Cornblath M, Hawdon JM, Williams AF, Aynsley-Green A, Ward-Platt MP, Schwartz R. Controversies regarding definition of neonatal hypoglycemia: suggested operational thresholds. Pediatrics. 2000;105:1141-5.
3. Sperling MA, Menon RK. Differential diagnosis and management of neonatal hypoglycaemia. Pediatr Clin N Am. 2004;51:703-23.
4. Borrás Pérez MV, López Siguero JP. Diagnóstico diferencial de la hipoglucemia en el niño. Endocrinol Nutr. 2006;53:493-509.
5. Camberos MC, Abdenur JE, Cresto JC. Hipoglucemia. En: Pombo M, editores. Tratado de Endocrinología Pediátrica (Tercera Edición). McGraw-Hill. Interamerícana; 2002. p. 1102-21.
6. Stanley CA. Hyperinsulinism in infants and children. Pediatr Clin North Am. 1997;44:363-74.
7. Stanley CA. Hypoglycemia in the neonate. Pediatr Endocrinol Rev. 2006;4 Suppl 1:76-81.
8. Otonkoski T, Ammala C, Huopio H, Cote GJ, Chapman J, Cosgrove K, et al. A point mutation inactivating the sulfonylurea receptor causes the severe form of persistent hyperinsulinemic hypoglycaemia of infancy in Finland. Diabetes. 1999;48:408-16.
9. Aynsley-Green A, Hussain K, Saudubray JM, Nihoul-Fekete C, De Lonlay P, Brunelle F, et al. Practical management of hyperinsulinism in infancy. Arch Dis Child Fetal Neonatal. 2000;Ed 82:f98-f107.
10. Hussain K, Aynsley-Green. Management of hyperinsulinism in infancy and childhood. Ann Med. 2000;32:544-51.
11. Katz LE, Ferry RJ Jr, Stanley CA, Collett-Solberg PF, Baker L, Cohen P. Suppression of insulin oversecretion by subcutaneous recombinat human insulin-like growth factor I in children with congenital hyperinsulinism due to defective beta cell sulfonyurea receptor. J Clin Endocrinol Metab. 1999;84:3117-24.
12. Fernández-Marmiesse A, Salas A, Vega A, Fernández-Lorenzo JR, Barreiro J, Carracedo A. Mutation spectra of ABCC (gene in Spanish patients with hyperinsulinism of infancy (HI). Human Mutation. 2006;872.
13. Pi J, Gil A, Álvarez P, Ruiz E, Castillo L, De la Maza L. Hipoglucemia por síndrome de hiperinsulinismo-hiperamoniemia: a propósito de un caso diagnosticado en la edad adulta. Endocrinol Nutr. 2006;53:612-5.
14. Clayton PT, Eaton S, Aynsley-Green A, Edginton M, Hussain K, Krywawych S, et al. Hyperinsulinism in short-chain L-3-hydroxyacyl-coA dehydrogenase deficiency reveals the importance of beta-oxidation in insulin secretion. J Clin Invest. 2001;108:457-65.
15. Molven A, Matre GE, Duran M, Wanders RJ, Rishaug U, Njolstad PR, et al. Familial hyperinsulinemic hypoglycemia caused by a defect in the SCHAD enzyme of mitochondrial fatty acid oxidation. Diabetes. 2004;53:221-7.
16. Kukuvitis A, Deal C, Arbour L, Polychronakos C. An autosomal dominant form of familial persistent hyperinsulinemic hypoglycaemia of infancy, not linked to the sulfonylurea receptor locus. J Clin Endocrinol Metab. 1997;82:1192-4.
17. Cuesta-Muñoz AL, Huopio H, Otonkoski T, Gómez-Zumaquero JM, Nanto-Salonen K, Rahier J, et al. Severe persistent hyperinsulinemic hypoglycemia due to de novo glucokinase mutation. Diabetes. 2004; 53:2164-8.
18. Stanley CA, Fang J, Kutyma K, Hsu BY, Ming JE, Glaser B, et al. Molecular basis and characterization of the hyperinsulinism / hyperammonemia syndrome: predominance of mutations in exons 11 and 12 of the glutamate dehydrogenase gene. Diabetes. 2000;49:667-73.
19. Santer R, Kinner M, Passarge M, Supperti-Furga A, Mayatepek E, Meissner T, et al. Novel missense mutations outside the allosteric domain of glutamate dehydrogenase are prevalent in European patients with the congenital hyperinsulinism-hyperammonemia syndrome. Hum Genet. 2001;108:66-71.
20. Hojlund K, Hansen T, Lajer M, Henriksen JE, Levin K, Lindholm J, et al. A novel syndrome of autosomal-dominant hyperinsulinemic hypoglycaemia linked to a mutation in the human insulin receptor gene. Diabetes. 2004;53:1592-8.
21. De Lonlay P, Poggi-Travert F, Fournet JC, Sempoux C, Vici CD, Brunelle F, et al. Clinical features of 52 neonates with hyperinsulinism. N Engl J Med. 1999;340:1169-75.
22. Sempoux C, Guiot Y, Dahan K, Moulin P, Stevens M, Lambot V, et al. The focal form of persistent hyperinsulinemic hypoglycemia of infancy: morphological and molecular studies shows structural and functional differences with insulinoma. Diabetes. 2003;52:784-94.
23. Suchi M, MacMullen CM, Thornton PS, Adzick NS, Ganguly A, Ruchelli ED, et al. Molecular and immunohistochemical analyses of the focal form of congenital hyperinsulinism. Mod Pathol. 2006;19:122-9.
24. Rahier J, Guiot Y, Sempoux C. Persistent hyperinsulinaemic hypoglycaemia of infancy: a heterogeneous syndrome unrelated to nesidioblsatosis. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 2000;82:F108-F112.
25. Fournet JC, Junien C. The genetics of neonatal hyperinsulinism. Horm Res. 2003;59 Suppl 1:30-4.
26. Dunne MJ, Cosgrove KE, Shepherd RH, Aynsley-Green A, Lindley KJ. Hyperinsulinism in infancy: from basic science to clinical disease. Physiol Rev. 2004;84:239-75.
27. Cretolle C, Fekete CN, Jan D, Nassogne MC, Saudubray JM, Brunelle F, et al. Partial elective pancreatectomy is curative in focal form of permanent hyperinsulinemic hypoglycaemia in infancy: A report of 45 cases from 1983 to 2000. J Pediatr Surg. 2002;37:155-8.
28. Giurgea I, Laborde K, Touati G, Bellanne-Chantelot C, Nassogne MC, Sempoux C, et al. Acute insulin responses to calcium and tolbutaminide do not differentiate focal from diffuse congenital hyperinsulinism J Clin Endocrinol Metab. 2004;89: 925-9.

29. Ribeiro MJ, De Lonlay, Delzescaux T, Boddaert N, Jaubert F, Bourgeois S, et al. Characterization of hyperinsulinism in infancy assessed with PRT and 18F-fluoro-L-Dopa. J Nucl Med. 2005;46:560-6.

30. Hussain K, Seppänen M, Näntö-Salonen K, Adzick NS, Stanley CA, Thornton P, et al. The diagnosis of ectopic focal hiperinsulinism of infancy with [18F]-dopa positron emission tomography. J Clin Endocrinol Metab. 2006; 91:2839-42.

31. Ardí OT, Hernández-Pampoloni M, Saffer JR, Suchi M, Ruchelli E, Zhuang H, et al. Diagnosis and localization of focal congenital hyperinsulinism by 18-Ffluorodopa PET scan. JPediatr. 2007;150:140-5.

32. De León DD, Stanley CA. Mechanisms of disease: advances in diagnosis and treatment of hyperinsulinism in neonatos. Nat Clin Pract Endocrinol Metab. 2007;3:57-68.

33. Giurgea I, Bellanné-Chantelo C, Ribeiro M, Hubert L, Sempoux C, Blankenstein O, et al. Molecular mechanisms of neonatal hyperinsulinism. Horm Res. 2006;66:289-96.

34. Dekel B, Lubin D, Modan-Moses D, Quinz J, Glaser B, Meyerovitch J. Compound heterozygosity for the common sulfonylurea receptor mutations can cause mild diazoxide-sensititive hyperinsulinism. Clin Pediatr. 2002;41:183-6.

35. Hussain K, Aynsley-Green A, Stanley CA. Medications used in the treatment of hypoglycaemia due to congenital hyperinsulinism of infancy (HI). Pediatr Endocrinolo Rev. 2004;2 Suppl 1:163-7.

36. Guerrero-Fernández J, González Casado I, Espinoza Colindres L, Gracia Bouthelier R. Hiperinsulismo congénito. Revisión de 22 casos. An Pediatr (Barc). 2006;65:22-31.

37. Katz LE, Ferry RJ Jr, Stanley CA, Collett-Solberg PF, Baker L, Cohen P. Supressión of insulin oversecretion by subcutaneous recombinant human insulin-like growth factor I in children with congenital hyperinsulinism due to defective beta cell suffonylurea recptor. J Clin Endocrinol Metab. 1999;84: 3117-24.

38. Bell JJ, August GP, Blethen S, Baptista J. Neonatal hypoglycaemia in a growth hormone registry : incidence and pathogenesis. J. Pediatr Endocrinol Metab. 2004;17:629-35.

39. Stanley CA. Carnitine deficiency disorders in children. Ann N Y Acad Sci. 2004;1033:42-51.

Metabolismo fosfocálcico

R. Díaz Naderi[a] y L. Suárez Ortega[b]

[a]Jefe de Sección de Endocrinología. Hospital Sant Joan de Déu. Barcelona. España.
[b]Máster de Endocrinología del Niño y del Adolescente. Hospital Sant Joan de Déu. Universidad de Barcelona. España.

HOMEOSTASIS DEL CALCIO

Durante el período fetal y neonatal, las necesidades minerales para favorecer la rápida deposición de tejido óseo se tienen que equilibrar con el mantenimiento de niveles estables de calcio extracelular. La unidad feto-placentaria tiene como objetivo principal proporcionar el calcio suficiente para la adecuada mineralización del esqueleto fetal y se superimpone a los procesos regulatorios ya existentes para mantener el calcio extracelular en niveles fisiológicamente apropiados para los tejidos fetales. Además de la función reguladora de hormonas calciotrópicas bien descritas en el periodo postnatal, existen mecanismos regulatorios que controlan los niveles de calcio fetales gracias a la acción calciotrópica de otras hormonas como PTHrP (péptido relacionado a la hormona paratiroidea) tanto por su actividad, que se asemeja a la hormona paratiroidea (PTH), como por su capacidad de regular el transporte transplacental de calcio de forma independiente[1-3].

La PTH es secretada por las glándulas paratiroides y regula los niveles de calcio extracelular mediante su acción ósea y renal. Las glándulas paratiroideas son capaces de detectar los niveles séricos de calcio y responden con un aumento de la secreción de PTH cuando los niveles de calcio descienden. En el riñón, la PTH estimula la reabsorción tubular de calcio, inhibe la reabsorción renal de fosfato y aumenta la producción de 1,25-dihidroxicolecalciferol (1,25 OHD) en el túbulo proximal. A su vez, la 1,25 OHD estimula la reabsorción de calcio y fosfato en la mucosa intestinal. En el tejido óseo, la PTH aumenta el intercambio mineral por medio de un aumento de la actividad osteoclástica. Como resultado, el calcio sérico se eleva sin aumento concomitante de los niveles de fosfato (fig. 1). La acción de la PTH sobre los órganos efectores está mediada por la unión a receptores específicos situados en la membrana de las células diana y por la activación de una vía de transducción que implica a una proteína G acoplada con el sistema de la adenilciclasa.

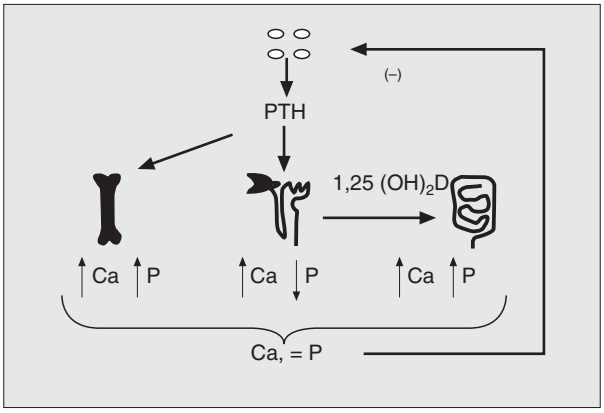


Figura 1. *Homeostasis del metabolismo del calcio.*

Una de las características que distingue la regulación hormonal del calcio sérico de otros sistemas de regulación endocrinos es la capacidad de los tejidos para percibir y responder a los cambios en la concentración de calcio extracelular[4]. Este proceso es mediado por el sensor de calcio (CaR), que fue identificado, aislado y clonado en 1993 por Brown et al de las células paratiroides bovinas[5]. El CaR es una proteína miembro de la familia de receptores acoplados a proteínas G (fig. 2). Se ha detectado su expresión en diferentes tejidos que incluyen las glándulas paratiroides, células C tiroideas, epitelio gástrico e intestinal, pulmón, células gliales y neurona-

Correspondencia: Dr. R. Díaz Naderi.
Sección de Endocrinología. Hospital de Sant Joan de Déu.
Passeig Sant Joan de Déu, 2. 08950 Esplugues de Llobregat. Barcelona. España.
Correo electrónico: rdiaz@hsjdbcn.org

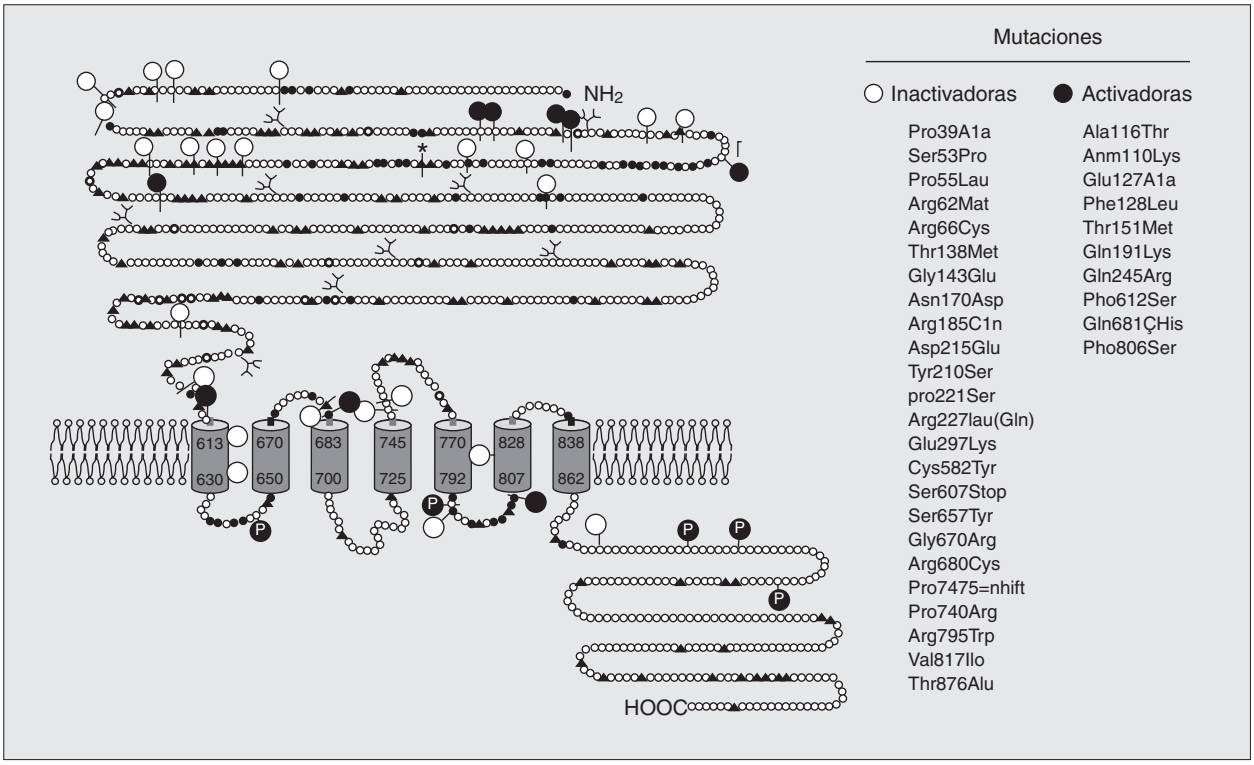


Figura 2. *Receptor-sensor del calcio (CaR).*

les, así como fibroblastos y diversas células del tejido óseo. El CaR es activado por cationes polivalentes con mayor afinidad por el calcio, pero también por iones magnesio, así como una variedad de policationes orgánicos e inorgánicos. En las células paratiroideas, el CaR media los efectos inhibitorios de la hipercalcemia sobre la síntesis y secreción de la PTH, mientras que en las células C, el CaR estimula la secreción de calcitonina. El receptor es expresado a lo largo de la nefrona[4]. El túbulo grueso ascendente y el túbulo contorneado distal se encargan de la regulación del calcio y magnesio, aumentando o reduciendo su absorción, cuando los niveles de calcio están bajos o altos, respectivamente. El CaR y los receptores de PTH son expresados en este segmento de la nefrona, lo cual permite una acción antagónica en la reabsorción de calcio. Mientras que el CaR promueve la excreción de calcio cuando sus niveles se encuentran elevados, la PTH promueve su reabsorción en estados de hipocalcemia. En el túbulo colector, el CaR interviene en la reducción de la reabsorción de agua regulada por la vasopresina en presencia de una concentración luminal de calcio elevada[6]. Esto pudiera disminuir el riesgo de formación de cálculos, como mecanismo compensador, cuando la excreción renal de calcio es elevada.

La función fisiológica del CaR es mantener las concentraciones séricas de calcio en un rango estrecho que es definida por su sensibilidad. Esta función se basa primariamente sobre su efecto regulador en la secreción de PTH y en la excreción renal de calcio. Estudios previos han descrito desórdenes hereditarios de la homeostasis del calcio, que han sido ligados a mutaciones activadoras e inactivadoras de este receptor[1]. Las mutaciones inactivadoras del CaR producen síndromes hipercalcémicos (hipercalcemia hipocalciúrica familiar, hiperparatiroidismo neonatal severo), donde los niveles de calcio extracelular se mantienen elevados como consecuencia del cambio en el umbral de sensibilidad del sensor a niveles mas bajos. Alternativamente, mutaciones activadoras provocan formas de hipocalcemia parecidas al hipoparatiroidismo (hipocalcemia autonómica dominante), que presentan niveles de calcio extracelular bajos como consecuencia del cambio en el umbral de sensibilidad del sensor a niveles más altos.

Regulación durante la gestación

Durante la gestación el feto depende completamente del calcio y fosfato materno para su formación esquelética y el crecimiento celular. La unidad feto-placentaria extrae activamente el calcio de la circulación materna[3]. En la mujer gestante, las concentraciones séricas de calcio disminuyen durante el primer trimestre y permanecen bajas por el descenso de los niveles séricos de al-

búmina y la expansión del volumen extracelular. Las concentraciones de calcio iónico y fosfato permanecen constantes; la PTH se encuentra baja durante el primer trimestre y se incrementa ligeramente hacia la última etapa de la gestación. Por otra parte, los niveles de la PTHrP, derivada de la placenta, la decidua, el cordón umbilical y las glándulas paratiroides fetales empiezan a incrementarse de forma temprana en el primer trimestre y continúa así durante toda la gestación. La PTHrP estimula la síntesis de calcitriol y su incremento acelera de forma sustancial la cantidad de calcio absorbido por el intestino materno (fuente primaria de calcio que requiere el feto). La excreción de calcio urinario también se incrementa en respuesta a la exagerada absorción de calcio ingerido. El ritmo de reabsorción ósea determinada por el incremento de la excreción urinaria de marcadores bioquímicos (piridolina, deoxipiridolina) está incrementada en el primer trimestre y continúa ascendiendo; de forma antagónica, los marcadores de la deposición ósea, por actividad osteoblástica (niveles de alcalina fosfatasa), declinan durante el primer trimestre y aumentan durante el tercero. Durante las 40 semanas de gestación, la densidad mineral ósea corporal maternal no cambia. El incremento de la disponibilidad de calcio como resultado de estos procesos responde a las demandas de calcio fetales para su formación y mineralización ósea.

Regulación fetal

El esqueleto fetal atiende dos funciones: de forma metabólica es una importante fuente de calcio y proporciona un marco protector de los tejidos fetales. Durante la gestación normal, el feto recibe calcio por transporte activo placentario. El 80% del contenido total de calcio corporal es adquirido durante el tercer trimestre cuando el feto diariamente añade 200 g de calcio a su esqueleto. El transporte transplacentario de calcio se caracteriza por seguir una dirección (materno-fetal), ya que el flujo fetal-materno es menor que el 1%[3]. Desde antes de las 15 semanas de gestación, las concentraciones totales de calcio sérico y, particularmente, de calcio iónico, se mantienen elevadas en relación a la circulación materna. Esa relativa elevación se mantiene independientemente de los niveles maternos ya que no se observa, a pesar de que la madre presente una hipocalcemia severa debido a restricción en la dieta, deficiencia de vitamina D o paratiroidectomía. En parte, la hipercalcemia fetal es mantenida por transporte activo materno-fetal a través del sincitiotrofoblasto placentario donde la PTHrP, producida por las glándulas paratiroides fetales, placenta, amnios, corion y cordón umbilical mantiene el gradiente de concentración. Aunque la secuencia proteica de la región aminoterminal de la PTHrP tiene homología con la misma región de PTH y activa los receptores de PTH, es la región media la que ejerce este efecto directamente en el tejido placentario, por mecanismos aún desconocidos[7]. Los niveles de PTHrP fetal se mantienen elevados durante toda la gestación y se han detectado en el cordón tan altos como los hallados simultáneamente en la madre en el momento de llegar a término. Aunque la capacidad sintetizadora de PTH por las glándulas paratiroideas se incrementa con la gestación, los niveles elevados de calcio extracelular inhiben su secreción y los niveles de esta hormona se mantienen reducidos durante toda la gestación. Sin embargo, su función reguladora es importante ya que en modelos murinos que no desarrollan glándulas paratiroideas los niveles de calcio sérico fetal son mucho más bajos[8]. Es posible que esta función reguladora esté mediada por el CaR dado que estudios de experimentación con fetos de ratones en los cuales el CaR ha sido eliminado, las concentraciones séricas de calcio se encuentran elevadas[9]. Los niveles de fosfato fetales son más altos que los niveles maternos, esto sugiere que éste puede ser activamente transportado a través de la placenta. En resumen, la evidencia sugiere que las glándulas paratiroides fetales son capaces de sintetizar PTH y participan en la regulación fosfocálcica fetal pero los niveles de calcio levemente elevados son mayoritariamente determinados por la función de PTHrP en el transporte placentario de calcio. En consecuencia, los niveles de PTH séricos se han encontrado bajos al final de la gestación al tiempo que los niveles fetales de calcio se encuentran altos.

Regulación neonatal

Los niveles de calcio en el cordón umbilical se correlacionan con la edad gestacional y exceden los valores maternos por 1 a 2 mg/dl, como resultado de la bomba activa de calcio placentaria. Cuando el neonato es rápidamente removido de la infusión materna de calcio, las concentraciones tanto de calcio total como iónico descienden de igual manera en las primeras 6 h después del parto, alcanzando valores incluso por debajo de 8,5 mg/dl a las 24 h de vida (fig. 3). En respuesta a este descenso repentino, los niveles de PTH empiezan a incrementarse el primer día de vida, alcanzando valores pico a las 48 h seguido por el incremento de las concentraciones de calcitriol y un descenso lento de los valores de calcitonina. En las primeras 2 a 4 semanas después del nacimiento, la absorción intestinal de calcio está mediada por medios de transporte pasivos e independientes de la vitamina D[10]. Los niveles de vitamina D en el neonato se correlacionan con los niveles maternos y en casos donde la madre ha experienciado una carencia de vitamina D, los depósitos neonatales pueden ser insuficientes para mantener una adecuada absorción de calcio y fosfato a medida que la absorción intestinal empieza a ser vitamina D-dependiente.

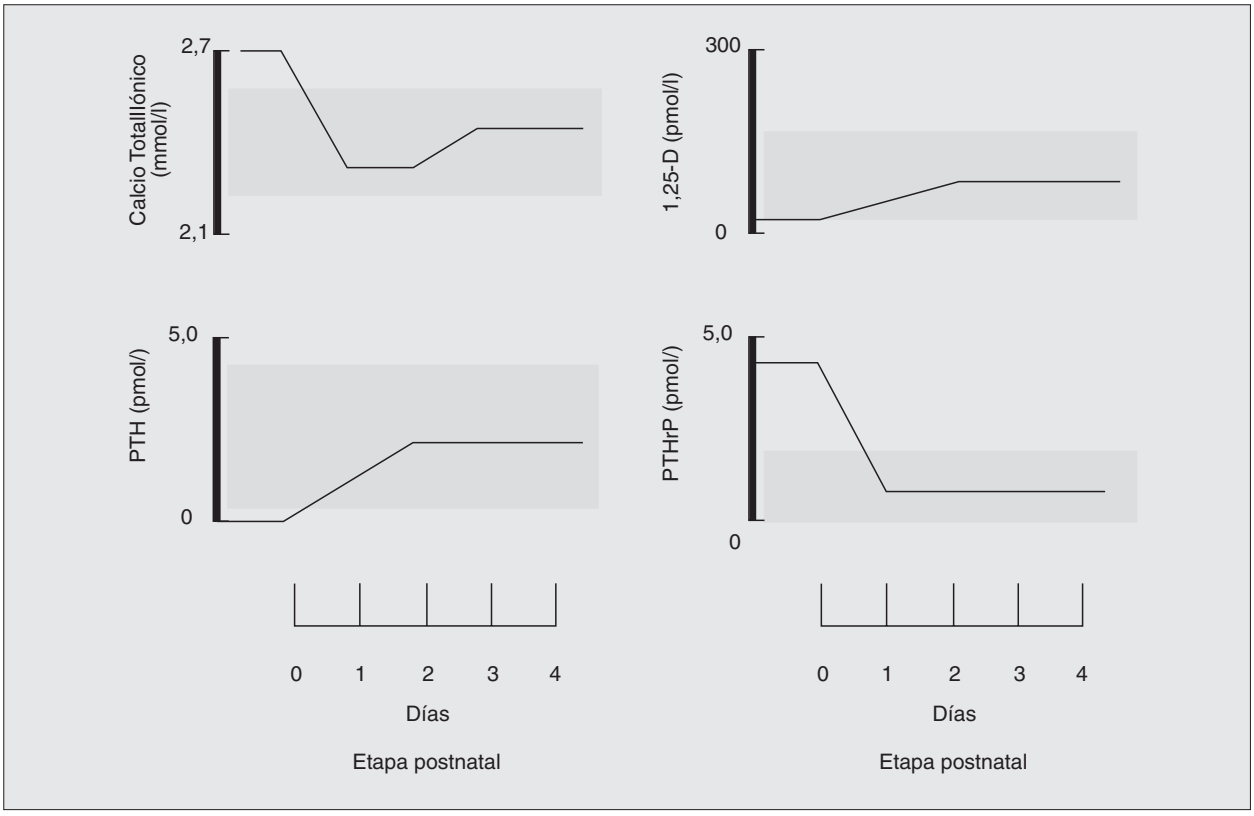


Figura 3. *Representación esquemática de los cambios que ocurren en los niveles de calcio y hormonas calciotrópicas durante el período neonatal.*

Si existe alguna injuria en alguno de estos mecanismos, se desestabiliza este sistema y así pueden ocurrir alteraciones que afecten al recién nacido. Estos desordenes en la homeostasis del calcio en neonatos y lactantes pueden ser debidos a una lesión en el período prenatal, perinatal o postnatal, que pueden ser de origen genético, nutricional o relacionados con enfermedades intercurrentes (tabla 1). Hipocalcemia es observada más frecuentemente en este período, probablemente causada por etiologías que agravan el período de recuperación de secreción de la PTH durante los primeros días de vida.

Entre las causas genéticas más comunes de hipocalcemia en el período neonatal, defectos asociados a una falta de desarrollo o función de la glándula paratiroidea predominan que causan hipoparatiroidismo. La deficiencia de secreción o resistencia a la acción de la PTH puede ser esporádica o hereditaria, transitoria o permanente. Si la lesión esta asociada con un fallo en la diferenciación de la glándula paratiroidea, el defecto puede ser en una alteración en la migración de las células de la cresta neural cervicales y consecuente mal desarrollo de los tejidos neurales originados de la tercera y cuarta bolsa branquial[2,3]. De forma característica, el síndrome de DiGeorge, como parte de anomalías velocardiofaciales vinculada al cromosoma 22, está asociado con *fascie* típica (hipertelorismo, micrognatia, hipoplasia malar, baja implantación de las orejas), hipoplasia de las glándulas paratiroides llevando a hipocalcemia, aplasia o hipoplasia del timo con producción defectuosa de Linfocitos T y respuesta inmune celular y anomalías cardíacas. Estos niños desarrollan hipocalcemia transitoria o permanente debido a hipoparatiroidismo, aproximadamente en el 70% de los casos. El síndrome de DiGeorge es usualmente esporádico, pero puede también ser transmitido como rasgo autosómico dominante con penetrancia variable, más frecuente de la madre que del padre. Ocurre con una frecuencia de 1:4.000 a 1:8.000 nacimientos; así, después del síndrome de Down, el síndrome de DiGeorge es la segunda causa más común de cardiopatías congénitas. El diagnóstico puede ser sospechado en un neonato con anomalías congénitas del flujo de salida del corazón, hipocalcemia y concentraciones de PTH inapropiadamente bajos y linfocitos CD4 bajos. Otras causas de hipoparatiroidismo incluyen formas de hipoparatiroidismo congénito autosómico dominante, autosómico recesivo y formas ligadas al cromosoma X. Menos comunes son los defectos en la síntesis o secreción de PTH.

Mutaciones activadoras de CaR

Con la descripción molecular del sensor de calcio, presentaciones de hipocalcemia e hipercalcemia en el perio-

TABLA 1. **Causas de hipocacelmia e hipercalcemia neonatal**

Causas de hipocalcemia neonatal
Hipocalcemia neonatal temprana
Enfermedades maternas
Diabetes Mellitus
Toxemia
Hiperparatiroidismo
Enfermedades neonatales
Prematuridad, RCIU
Asfixia
Distrés respiratoria
Sepsis
Hipomagnesemia
Hiperbilirrubinemia
Administración de derivados sanguíneos con citrato
Hipocalcemia neonatal tardía
Hipoparatiroidismo
Síndrome de DiGeorge
Síndrome velocardiofacial
Autosómico dominante
Mutaciones del CaR
Recesivo ligado al cromosoma X
Esporádico
Síndrome de Kenny-Caffey
Pseudohipoparatiroidismo
Ingestión de leche con alto contenido en fosfato
Hipomagnesemia
Deficiencia de Vitamina D
Nutricional
Deficiencia de actividad de 1≠a hidroxilasa
Resistencia
Insuficiencia renal aguda/crónica
Causas de hipercalcemia neonatal
Enfermedades maternas
Hipocalcemia
Hipoparatiroidismo
Pseudohipoparatiroidismo
Excesiva ingesta de vitamina D
Enfermedades neonatales
Hiperparatiroidismo
*Familiar
Hiperparatiroidismo neonatal severo: (HHF-mutación con pérdida de función del CaR)
Condrodisplasia metafisaria: síndrome Murk-Jansen (mutación con ganancia de función del receptor de PTH)
Neonatal, con hipercalciuria autolimitada
Excesiva secreción de PTHrP
Síndrome de Williams
Hipercalcemia idiopática infantil
Otras causas:
Excesiva ingesta de calcio
Excesiva ingesta de vitamina D
Hipofosfatemia
Necrosis grasa subcutánea
Hipofosfatemia infantil
Deficiencia congénita de lactasa
Osteopetrosis posterior a transplante de médula ósea

do neonatal han podido ser atribuidas a alteraciones de la función de CaR. Las mutaciones activadoras del CaR en las glándulas paratiroides y riñón causan hipocalcemia autosómica dominante[11]. La presencia de sólo un alelo afectado es suficiente para causar un incremento en la sensibilidad de las células paratiroideas hacia los niveles de calcio extracelular y mantienen el umbral de concentración en un rango bajo. La característica predominante es la presencia de hipocalcemia leve o moderada, aunque se han descrito casos con hipocalcemia severa (4-6 mg/dl). Algunos niños con este desorden experimentan síntomas leves mientras que otros pueden presentar con-

vulsiones (en la primera semana de vida), parestesias, calambres musculares y laringoespasmo. Los niveles de PTH permanecen en la parte baja de la normalidad. Estos niveles inapropiadamente bajos son debido a la sensibilidad excesiva de la paratiroides a los niveles de calcio. Lo niños afectados, similar al clásico hipoparatiroidismo, comúnmente exhiben hiperfosfatemia. Los niveles de magnesio se encuentran en la parte baja de la normalidad. Los niveles de 1,25 OHD han sido medidos en pocos casos y suelen estar normales. El diagnóstico se sospecha cuando existe una hipercalciuria desproporcionada en presencia de hipocalcemia y niveles normales-bajos de PTH, reflejando la falla del CaR renal para responder a la reducción de los niveles de calcio sérico con el incremento de la reabsorción tubular o filtración de calcio. Una historia familiar de transmisión dominante de hipoparatiroidismo incrementa la sospecha de que la causa sea una mutación activadora de CaR.

Diferencias en el manejo del calcio renal pueden ayudar a diferenciar la hipocalcemia causada por mutaciones activadoras del CaR del hipoparatiroidismo. Así, en los casos de hipoparatiroidismo primario la presencia de mutaciones activadoras del CaR, particularmente en el túbulo distal, elevan los niveles de calciuria por encima de los que generalmente se presentan en el hipoparatiroidismo. Estos niveles de calciuria producen un riesgo sustancial de nefrolitiasis y nefrocalcinosis. La distinción de hipocalcemia por mutaciones activadoras del CaR del hipoparatiroidismo clásico aislado es clínicamente importante por el daño renal que puede ocurrir en el seguimiento de una corrección agresiva de la hipocalcemia. Una ayuda diagnóstica es la presencia de hipocalcemia en otros miembros de la familia con un patrón estable de herencia autosómica dominante y suele estar acompañada por hipomagnesemia.

El tratamiento debe estar indicado para eliminar los síntomas asociados con hipocalcemia. Las opciones terapéuticas son similares a las usadas en el tratamiento del hipoparatiroidismo primario e incluyen suplementos de calcio y vitamina D. Individuos con hipocalcemia autonómica dominante, usualmente son susceptibles a desarrollar marcada hipercalciuria y complicaciones renales. El calcio debe ser incrementado sólo lo suficiente para erradicar los síntomas de la hipocalcemia y/o mantenerlos en los niveles bajos de la normalidad, para disminuir el riesgo de hipercalciuria[12]. El uso de diuréticos tipo tiazidas ha tenido éxito en algunos casos para evitar la hipercalciuria.

Recién nacidos que pueden ser portadores de mutaciones activadoras tienen que ser monitorizados inicialmente, frecuentemente para descartar hipocalcemia ya que su presentación puede ser severa en el período neonatal. Si una mutación ha sido descrita o se sospecha en la familia, la posibilidad de un estudio genético para detectar la presencia de la mutación es recomendable.

Mutaciones inactivadoras de CaR

Una causa poco frecuente pero muy severa de hipercalcemia neonatal es debida a mutaciones inactivadoras del CaR en familias portadoras de hipercalcemia hipocalciúrica familiar (HHF)[13-15]. La presencia de mutaciones inactivadoras disminuye la sensibilidad del receptor a calcio extracelular y, consecuentemente, incrementa el umbral de su concentración en un rango más elevado, sugiriendo que el receptor mutado ejerce un efecto dominante en su función celular. Cuando sólo un alelo está afectado, la hipercalcemia es frecuentemente leve. A pesar de la evidencia de hipercalcemia, los síntomas y complicaciones características de otros trastornos hipercalcémicos en neonatos (anorexia, reflujo gastroesofágico y emesis, letargia o irritabilidad, hipotonía o convulsiones) no son comúnmente obtenidos en los individuos afectados. Incluso en familias con HHF con altos niveles séricos de calcio, los individuos afectados son generalmente asintomáticos. El grado de elevación de las concentraciones séricas del calcio en HHF es similar al hallado en pacientes con hiperparatiroidismo primario de leve o moderada intensidad. La hipercalcemia está típicamente presente desde el nacimiento y persiste a lo largo de la vida, una característica que diferencia HHF de formas familiares de hiperparatiroidismo primario, en el cual los miembros de la familia afectada usualmente no desarrollan la hipercalcemia hasta la adolescencia. Los niveles de fosfato generalmente permanecen en niveles bajos dentro del rango de la normalidad. Las concentraciones séricas de magnesio pueden estar en los niveles altos dentro del rango de la normalidad o discretamente elevados. De forma contraria al hiperparatiroidismo primario, existe una correlación positiva entre la calcemia y la magnesemia en HHF; así, la hipermagnesemia puede ser más común en familias con hipercalcemia más severa. Los niveles de 25 OHD y 1,25 OHD en pacientes con HHF están usualmente entre el rango normal, mientras que se encuentran frecuentemente elevados en el hiperparatiroidismo primario[1]. Otro rasgo característico de los pacientes con HHF es la excesiva avidez en la reabsorción tubular renal de calcio y magnesio a pesar de la hipercalcemia concomitante, proceso causado por una disminución de la acción calciúrica del receptor inactivado en el túbulo renal. Esta peculiaridad se mantiene posterior a una paratiroidectomía total, indicando que existe un desbalance independiente entre la captación y la conducción del calcio. El diagnóstico de HHF requiere la presencia documentada de hipercalcemia dependiente de PTH en combinación con hipocalciuria relativa que exhiba un patrón de herencia autosómica dominante. El análisis directo de las mutaciones puede ser de utilidad en la diferenciación de HHF e hiperparatiroidismo primario.

La presencia de mutaciones inactivadoras en ambos alelos del CaR causa una forma severa denominada hi-

perparatiroidismo neonatal severo[15], aunque también se han descrito neonatos con presentación clínica similar, que exhiben mutaciones inactivadoras severas de forma heterocigoto. Otro contexto que puede contribuir al desarrollo de hiperparatiroidismo neonatal severo es la exposición del feto a una mutación aislada del CaR del padre con HHF y una madre con niveles de calcio normales. En el caso de una madre sana se expondrían las glándulas paratiroideas fetales a la captación de los niveles de calcio como hipocalcemia relativa debido a la presencia de una mutación del CaR de HHF expresada en estas glándulas. La estimulación exagerada de las paratiroides fetales causa grados adicionales de hiperparatiroidismo fetal/neonatal secundario a la imposición anormal en los niveles de calcio ya presentes en las paratiroides como resultado de la mutación de HHF hereditaria. En el período postnatal, el hiperparatiroidismo secundario se resolvería gradualmente en un período de varios meses, retornando a características bioquímicas y clínicas de HHF. Está claro que la mayoría de los niños nacidos con HHF de madres normales no ha tenido complicaciones debidas a su hipercalcemia.

Los síntomas frecuentes de presentación incluyen constipación, anorexia, fallo de medro, hipotonía y distrés respiratorio[16]. Asociado a estas características clínicas podemos encontrar deformidad de la pared costal, *fascie* dismórfica, craneotabes, fístula rectovaginal. En estudios radiológicos del esqueleto de niños afectados es frecuente observar reducción de la mineralización ósea acompañada de fracturas de huesos largos y costillas, ensanchamiento de las metáfisis, erosiones subperiósticas y, ocasionalmente, raquitismo. En el estudio histológico óseo se evidencia una típica osteítis fibrosa quística, en los casos severos. Así mismo, en las glándulas paratiroides se describe principalmente una hiperplasia celular. En contraste con HHF, los niveles de PTH séricos son usualmente elevados, la hipercalcemia es severa (>14 mg/dl), y niveles tan altos como 30,8 mg/dl han sido registrados. A pesar de esta marcada hipercalcemia, algunos casos han presentado hipocalciuria relativa, en ausencia de historia familiar de HHF. Las concentraciones de magnesio han estado en algunas ocasiones elevadas sobre el rango de la normalidad.

Los casos de hiperparatiroidismo neonatal severo pueden presentar un resultado fatal si falla la prontitud y la agresividad del tratamiento médico y quirúrgico combinado. En casos sintomáticos, el manejo inicial incluye hidratación, uso de inhibidores de la reabsorción ósea y soporte respiratorio. Si la condición del neonato es muy grave o presenta deterioro durante la terapia médica, la paratiroidectomía total es generalmente recomendada en el primer mes de vida, siendo importante el seguimiento del hipoparatiroidismo postquirúrgico.

Cambios fisiológicos en el metabolismo fosfocálcico durante el período fetal al neonatal son susceptibles a alteraciones ambientales y genéticas que pueden causar estados de hipocalcemia o hipercalcemia transitoria o permanente. En adición a causas genéticas que afectan el desarrollo de las glándulas paratiroides, existen alteraciones en moléculas involucradas en la regulación de la función paratifoidea, como el receptor-sensor del calcio, que están asociadas a condiciones donde tanto la hipercalcemia (mutaciones inactivadoras) como la hipocalcemia (mutaciones activadoras) pueden detectarse en el período neonatal.

Bibliografía

1. Díaz R, Brown E. Familial hypocalciuric hipercalcemia and the other disorders due to calcium-sensing receptor mutations. En: DeGroot L, Jameson L. editores. Textbook in Endocrinology. 5th edition. Vol 2. Philadelphia: WB Saunders Company; 2006. p.1595-609.
2. Root A, Diamond F. Calcium Metabolism. Normal Homeostasis. En: Sperling editor. Pediatric Endocrinology. Philadelphia: Saunders; 2002. p. 65-95.
3. Kovacs CS, Kronenberg HM. Maternal-fetal calcium and bone metabolism during pregnancy, puerperium, and lactación. Endocr Rev. 1997;18:832-72.
4. Brown EM, MacLeod RJ. Extracellular calcium sensing and extracellular calcium signaling. Physiol Rev. 2001;81:239-97.
5. Brown EM, Gamba G, Riccardi D, et al. Cloning and characterization of an extracellular Ca(2+)-sensing receptor from bovine parathyroid. Nature. 1993;366:575-80.
6. Sands JM, Flores FX, Kato A, et al. Vasopressin-elicited water and urea permeabilities are altered in IMCD in hypercalcemic rats. Am J Physiol. 1998;274:F978-85.
7. Kovacs CS, Manley NR, Moseley JM, et al. Fetal parathyroids are not required to maintain placental calcium transport. J Clin Invest. 2001;107:1007-15.
8. Kovacs CS, Chafe LL, Fudge NJ, et al. PTH regulates fetal blood calcium and skeletal mineralization independently of PTHrP. Endocrinology. 2001;142:4983-93.
9. Kovacs CS, Ho-Pao CL, Hunzelman JL, et al. Regulation of murine fetal-placental calcium metabolism by the calcium-sensing receptor. J Clin Invest. 1998;101:2812-20.
10. Pereira GR, Zucker AH. Nutritional deficiencies in the neonate. Clin Perinatol. 1986;13:175-89.
11. Pearce SH, Williamson C, Kifor O, et al. A familial syndrome of hypocalcemia with hypercalciuria due to mutations in the calcium-sensing receptor. N Engl J Med. 1996;335:1115-22.
12. Lienhardt A, Bai M, Lagarde JP, et al. Activating mutations of the calcium-sensing receptor: management of hypocalcemia. J Clin Endocrinol Metab. 2001;86:5313-23.
13. Law WM Jr, Heath H 3rd. Familial benign hypercalcemia (hypocalciuric hypercalcemia). Clinical and pathogenetic studies in 21 families. Ann Int Med. 1985;105:511-9.
14. Marx S, Spiegel A, Brown E, et al. Divalent cation metabolism. Familial hypocalciuric hypercalcemia versus typical primary hyperparathyroidism. Am J Med. 1978;65:235-42.
15. Pollak MR, Brown EM, Chou YH, et al. Mutations in the human Ca(2+)-sensing receptor gene cause familial hypocalciuric hypercalcemia and neonatal severe hyperparathyroidism. Cell. 1993;75:1297-303.
16. Waller S, Kurzawinski T, Spitz L, et al. Neonatal severe hyperparathyroidism: genotype/phenotype correlation and the use of pamidronate as rescue therapy. Eur J Pediatr. 2004;163:589-94

La resonancia magnética en patología infantil del eje hipotálamo-hipofisario

A. Muñoz González[a] y F. Menor[b]

[a]Neurorradiología Infantil. Hospital Universitario "12 de Octubre". Universidad Complutense. Madrid. España.
[b]Servicio de Radiodiagnóstico. Hospital Dr. Peset. Valencia. España.

RESUMEN

Se realiza una revisión de los aspectos de imagen del eje hipófisis-hipotálamo en la edad pediátrica, haciendo unas consideraciones de esta técnica de imagen en sus indicaciones actuales. Se describe las indicaciones más frecuentes que incluyen malformaciones congénitas, inflamaciones, procesos autoinmunes, tumorales y las indicaciones endocrinas más frecuentemente requeridas en pediatría. Finalmente se comentarán brevemente los riesgos, efectividad y comparación con otros métodos.

INTRODUCCIÓN

La hipófisis y el hipotálamo muestran una estrecha relación morfológica y funcional y constituyen el eje hipotálamo-hipofisario (EHH) o cerebro hipofisario, un complejo órgano neuroendocrino que participa en el control de numerosos mecanismos homeostáticos.

Los trastornos funcionales y las alteraciones estructurales del EHH generarán manifestaciones clínicas por defecto o por exceso e función. En el grupo pediátrico, la consulta más frecuente debida a hipofunción es el retraso del crecimiento. En los últimos años, los hallazgos en series largas de niños con talla baja por deficiencia de hormona del crecimiento (GH) han demostrado un aumento de las causas orgánicas respecto de las formas idiopáticas. También en la diabetes insípida central en el niño, considerada idiopática en el 25-30% de los casos, se está descubriendo una mayor proporción de causas orgánicas. La pubertad precoz se define como la aparición de los caracteres sexuales secundarios antes de los 8 años en las niñas y de los 9 en los niños[1]. La forma central, pubertad precoz verdadera, es más frecuente que la periférica, y en las niñas predomina el origen idiopático, frente a la mayor proporción de causas orgánicas en los niños. Se considera retraso puberal la aparición de los caracteres sexuales por encima de los 14 años en niños y de los 13 en niñas.

Los estudios de neuroimagen pretenden detectar anomalías morfo-estructurales, congénitas o adquiridas, del EHH. También es importante demostrar un normal desarrollo del EHH y excluir patología de vecindad en los trastornos funcionales. La resonancia magnética (RM) es la prueba de imagen de elección en la evaluación de las alteraciones endocrinas de origen central por su gran contraste tisular y su soberbia definición anatómica. La RM e hipófisis debe incluir imágenes de alta definición en secuencias ponderadas en T1 en los planos sagital y coronal sin y con contraste. La administración de contraste paramagnético permite valorar el parenquimograma glandular y mejorar la delimitación del tallo hipofisario y de la caracterización de tumores en la región. En ocasiones los estudios dinámicos con contraste permiten delimitar lesiones durante el proceso de *lavado* glandular, evidenciando pequeñas lesiones que de otra manera quedarían desapercibidas. La tomografía computarizada (TC) ha quedado relegada como prueba de imagen de elección, completando a la RM en la detección de calcificaciones y en la valoración de infiltración ósea.

En la exploración con RM del EHH en el niño, debe visualizarse sistemáticamente la región posterior el tercer ventrículo y se ha de complementar con un estudio del resto del sistema nervioso central (SNC), que será más o menos exhaustivo en función e los datos aportados. Así, la búsqueda de la patología malformativa de la línea media o de un síndrome de Kallman se beneficia de estudios de alta resolución anatómica en el plano coronal, prolongando planos muy anteriores que incluyan

Correspondencia: Dr. A. Miñoz González.
Neurorradiología Infantil.
Hospital Universitario "12 de Octubre".
Avda. de Córdoba, s/n. 28041 Madrid. España.

los bulbos y la corteza olfatoria, que no se suelen incluir en los estudios convencionales. La sospecha de patología tumoral o inflamatoria requerirá la ampliación del estudio con contraste al resto del SNC.

Anatomía e Imagen en RM

El desarrollo de la hipófisis se realiza entre los días 28 y 48 de vida embrionaria[2]. Tradicionalmente, se supone un doble origen embriológico de la glándula, una evaginación del ectodermo bucal, la bolsa de Rathke, para formar la adenohipófisis que acabará fusionándose con otra evaginación neuroectodérmica del diencéfalo para formar la neurohipófisis. Frente a esta concepción clásica, se plantea un origen único de la hipófisis a partir del ectodermo neural y superficial, en íntima proximidad, que origina una adherencia neuroectodérmica o rudimento adenohipofisario situado inmediatamente anterior a la membrana orofaríngea, que se pueden identificar en el día 22 de gestación[3]. El desarrollo hipofisario anterior, a partir de la bolsa adenohipofisaria o de Rathke formada en el día 28 de edad gestacional, constituirá *la pars tuberalis, la pars intermedia y la pars distalis*. *La pars tuberalis* representa una delgada capa de tejido hipofisario en íntima relación con el infundíbulo que sirve como reservorio después de hipofisectomías totales y que en condiciones normales no se puede individualizar en imagen de RM. *La pars intermedia* se desarrolla a partir de las células de la línea media del lóbulo anterior en íntima relación con la neurohipósis y no tiene representación morfológica en humaos, salvo si contiene remanentes embriológicos de una bolsa de Rathke que no se ha obliterado en su totalidad, lo que origina quistes generalmente de pequeño tamaño[4]. La *pars distalis* constituye la parte principal de la adenohipófisis con una organización funciona interna de los elementos celulares encargados de segregar las distintas hormonas. La conexión de la adenohipófisis con el hipotálamo se realiza a través del sistema porta hipofisario por el que circulan los trasmisores hipotalámicos que estimulan o inhiben la secreción de hormonas hipofisarias. La neurohipófisis queda formada por la eminencia media, una extensión caudal del hipotálamo, el infundíbulo, por el que los axones de las células neurosecretoras hipotalámicas transportan dos hormonas principales, vasopresina y oxitocina, y el lóbulo posterior hipofisario que funciona como un depósito hormonal.

Figura 1. *Anatomía normal de la hipófisis normal. Plano sagital en secuencia ponderada en T1, sin contraste. Obsérvese la adenohipófisis isointensa con el parénquima cerebral asentada en el contorno de la silla turca y suspendida por el fino tallo hipofisario que se implanta en la base hipotalámica. La neurohipófisis se presenta como el nódulo hiperintenso entre la neurohipófisis y el dorso de la silla turca.*

La morfología y la semiología en RM de la hipófisis normal son relativamente constantes (fig. 1) La adenohipófisis presenta una intensidad de señal similar a la de la protuberancia, una altura de entre 2 y 6 mm y una superficie superior planta o ligeramente cóncava. El tallo hipofisario crece progresivamente en el niño sin exceder de 2 mm de grosor, aunque clásicamente se considera normal cuando su calibre no supera el de la arteria basilar, pudiendo mostrar un discreto engrosamiento fusiforme proximal. La neurohipófisis aparece normalmente hiperintensa en imágenes ponderadas en T1. El origen de este "brillo" glandular está en debate, aunque parece influenciarse principalmente por los fosfolípidos presentes en las membranas de las vesículas que transportan estas hormonas desde el hipotálamo al lóbulo posterior de la hipófisis[5]. En cuanto a su significado, sí existe consenso en considerarlo como un importante marcador de la integridad funcional del eje hipotálamo-neurohipofisario (EHN)[4]. En la práctica asistencial, la ausencia de una neurohipófisis hiperintensa en imágenes T1 en el grupo pediátrico excluye el diagnóstico de polidipsia primaria y favorece el de diabetes insípida de origen central, independientemente de la causa subyacente. No obstante, hay que tener en cuenta que hasta en un 10% de la población adulta sin alteración neuroendocrina puede faltar este "brillo"[6], y que también se ha descrito la presencia del normal brillo neurohipofisario en algunos pacientes con diabetes insípida de causa genética y su ausencia en otros con la forma renal de la enfermedad[7,8]. El patrón de captación en los estudios dinámicos de RM ha mostrado que el infundíbulo y la neurohipófisis presentan el realce más precoz, seguido por una captación gradual de la

adenohipófisis desde su unión con el tallo hacia la periferia[9].

El aspecto radiológico de la hipófisis varía con los extremos de la edad pediátrica a expensas de la adenohipófisis. En el recién nacido suele ser bulbosa y globalmente hiperintensa en las imágenes T1, en relación con la gran actividad glandular en el periodo neonatal. Su tamaño e intensidad de señal se van reduciendo progresivamente hasta alcanzar el patrón habitual alrededor de los dos meses de vida. Una hipófisis pequeña con ausencia de alta intensidad de señal en un neonato debe sugerir la posibilidad de alteraciones endocrinas[10]. En la época puberal existe una hiperplasia fisiológica de la glándula con ciertas diferencias en cuanto al sexo[11]. En la niña el crecimiento es mayor, su altura no debe superar los 10 mm, y se acompaña de un evidente cambio morfológico con un borde superior convexo, e incluso puede mostrar una morfología esférica. En el niño la altura no debe superar los 7 mm, la convexidad superior es rara y la esfericidad resulta excepcional. Estos parámetros, junto a un patrón de captación homogéneo, pueden ayudar en ocasiones a diferenciar la hiperplasia puberal de un crecimiento adenomatoso de la glándula.

Recientemente, se ha calculado la variación del volumen de la adenohipófisis en el grupo pediátrico prepuberal mediante estudios 3D en RM[12]. Resulta obvio que el tamaño-volumen de la glándula constituye un importante dato orientativo para la práctica clínica, pero la normalidad endocrina en sillas turcas semivacías y el retraso del brote puberal en niños con glándulas de morfología puberal inciden en la posible disociación entre el tamaño y la función hipofisarios.

Alteraciones Congénitas

Aunque algunas malformaciones del EHH pueden iniciarse con diabetes insípida o pubertad precoz, las alteraciones del desarrollo se asocian con mayor frecuencia a hipopituitarismo. La expresión inicial en el niño es una deficiencia de GH y, de forma evolutiva, un grado variable de insuficiencia adenohipofisaria. La hipoglucemia es el hallazgo más importante y frecuente en la hipofunción hipofisaria congénita y se debe al déficit de GH, asociado o no al de hormona adrenocorticotropa (ACTH). El desarrollo de hipoglucemia en un recién nacido sin factores de riesgo conocidos (prematuridad, madre diabética, retraso intrauterino del crecimiento, etc.,) debe sugerir disfunción hipofisaria[13]. La presencia de un microprene al nacimiento en algunos niños constituye otro hallazgo orientador de hipopituitarismo congénito y se relaciona con déficit de GH, aislado o combinado con el de gonadotrofinas. También se ha descrito de forma característica en algunos de estos niños una hepatitis no infecciosa reversible en el tiempo con transformación gigantocelular de los hepatocitos[14].

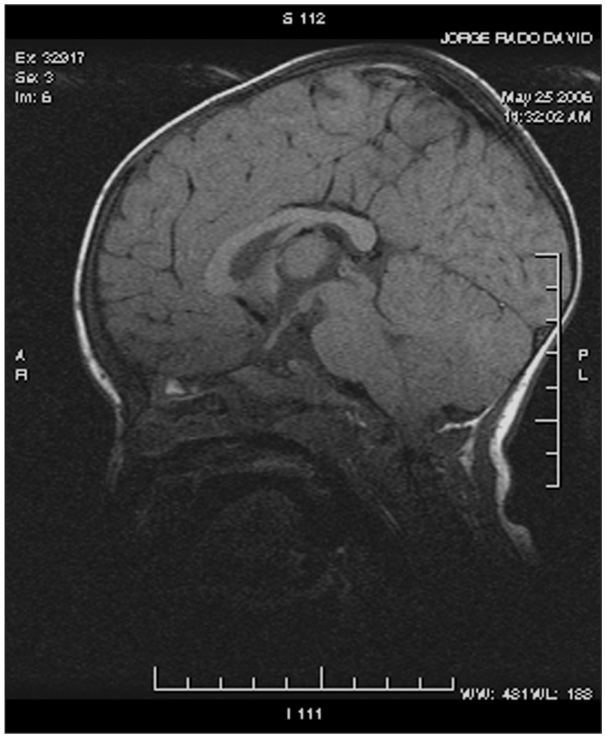


Figura 2. *Hipoplasia/aplasia hipofisaria. Plano y secuencia semejante a la fig. 1. Apréciese la ausencia de neuro, adeno y tallo hipofisario.*

En el neonato, la expresión de la diabetes insípida como deshidratación crónica, fiebre inexplicada, vómitos y estreñimiento, es más frecuente que el cuadro de poliuria.

En el 40-50% de los niños diagnosticados de enanismo hipofisario idiopático la RM ha permitido delimitar una anomalía que consiste en: una adenohipófisis de pequeño tamaño, una ausencia parcial o completa de visualización del tallo hipofisario (fig. 2) o una neurohipósisis ectópica con identificación de su brillo cerca de la eminencia media (fig. 3). Desde un punto de vista clínico, este grupo de pacientes es más resistente al tratamiento con GH y muestra una mayor tendencia a desarrollar deficiencias múltiples que el grupo con desarrollo normal del EHH[15,16]. La utilización de contraste paramagnético en estos casos puede mejorar la visualización del tallo distal residual, sugiriendo una preservación parcial de su vascularización y un probable mejor pronóstico funcional[17]. Como posibles causas se apuntan el traumatismo obstétrico, del que se considera una hipotética sección de tallo hipofisario, o una isquemia infundibular. La ausencia del antecedente de asfixia perinatal en más de la mitad de los pacientes con NHE y su eventual asociación con defectos de desarrollo de la línea media apuntan hacia la teoría malformativa de esta alteración estructural, especialmente si se asocian a trastornos en la migración y la organización cortical[18-20].

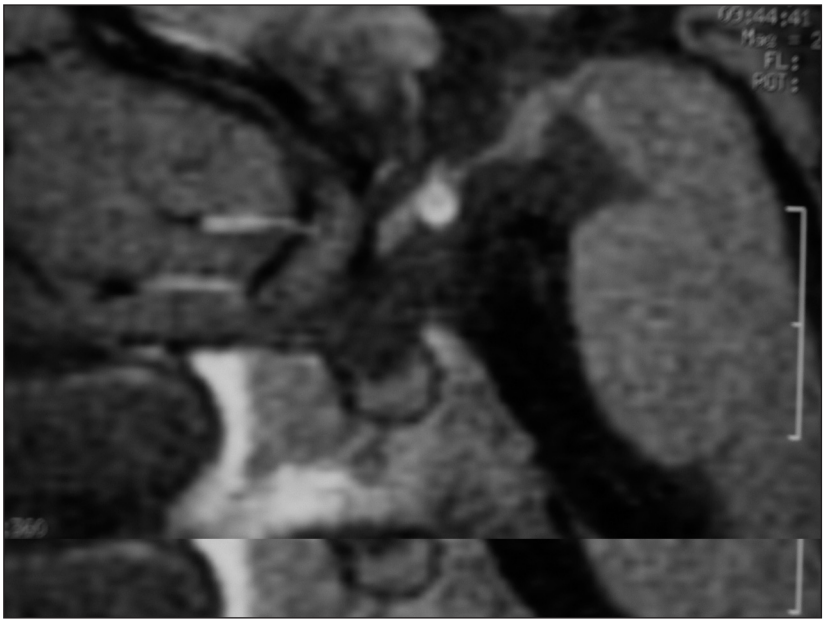


Figura 3. *Ectopia de neurohipófisis. Plano sagital ponderado en T1 sin contraste. Apréciese un pequeño nódulo hiperintenso en el la base hipotalámico. Asimismo, no se aprecia tallo hipofisario.*

Las distintas malformaciones de la línea media, holoprosencefalia, disgenesia callosa y displasia septoóptica, pueden cursar con hipopituitarismo congénito. La más frecuente es la displasia septoóptica (síndrome de De Morsier), en la que dos tercios de los pacientes presentan una disfunción hipotálamo-hipofisaria. El espectro malfomativo incluye una ausencia parcial o completa del *septum pellucidum*, presente en el 50% de los casos, asociada a hipoplasia del infundíbulo y de la vía óptica. El diagnóstico por imagen de hipoplasia óptica resulta poco fiable, salvo si es muy evidente en el análisis visual, y requiere normalmente la valoración oftalmoscópica de los discos ópticos[21]. Recientemente, se ha valorado con RM el área de la porción intracraneal del nervio óptico para establecer el criterio de hipoplasia óptica en niños mayores de 12 años de edad[22]. En un grupo de pacientes con displasia septoòptica se observa una alta incidencia de malformaciones corticales, especialmente esquicencefalia y heterotopias de sustancia gris, en otros se aprecian hallazgos de holoprosencefalia lobar y en otro de neurohipófisis ectópica[23]. La expresividad clínica de este complejo malformativo es muy variable. Los pacientes suelen presentarse con disminución de la agudeza visual y nistagmus, y se pueden observar los dos extremos, desde la ceguera hasta una visión normal[24]. La disfunción endocrina suele manifestarse como un retraso del crecimiento debido a déficit de GH y de TSH, siendo más raro el panhipopituitarismo. Las malformaciones asociadas establecen un peor pronóstico en cuanto al desarrollo psicomotor del niño[21].

Otras alteraciones de la línea media que pueden asociar hipopituitarismo congénito son: el labio leporino, los defectos palatinos, la atresia de coanas, la estenosis o la apertura piriforme y la fusión de los dos incisivos centrales de un megaincisivo[13]. Excepcionalmente, los encefaloceles basales esfenoidales pueden presentarse por clínica de insuficiencia hipofisaria (fig. 4).

Los quistes aracnoideos supra-intraselares, por un mecanismo compresivo, y los encefaloceles transesfenoidales, en los que se hernian el suelo del tercer ventrículo, la hipófisis y el quiasma óptico a través del defecto óseo, cursan típicamente con trastornos visuales y déficit endocrinos[23].

El síndrome de Maestre de San Juan-Kalmann es un trastorno clínico y genéticamente heterogéneo que se caracteriza por la asociación de hipogonadismo hipogonadotropo y anosmia o hiposmia. Se debe a un fallo en la migración de las células olfatorias y de las células que normalmente expresan el factor liberador de LSH desde la placoda olfatoria hasta el hipotálamo. La ausencia o hipoplasia de surcos, tractos o bulbos olfatorios demostrada en RM permite la diferenciación de estos pacientes de los que tienen hipogonadismo hipogonadotropo idiomático[25]. La hipófisis y el hipotálamo suelen mostrar un normal desarrollo, aunque puede haber NHE y si la hipofunción hipotalámica es severa asocia una hipófisis de pequeño tamaño[23]. En neuroimagen los hallazgos de interés varían desde la ausencia completa de bulbos olfatorios y surcos subfrontales mediales a hipoplasia de estas estructurales.

La duplicación hipofisaria y la ausencia completa de hipófisis, está última incompatible con la vida, constituyen dos extremos excepcionales de anomalías en el desarrollo del EHH. La duplicación hipofisaria se suele acompañar de anomalías faciales complejas de la línea media en casi la totalidad de los casos y de alteraciones en el desarrollo vertebral y medular en la mitad de

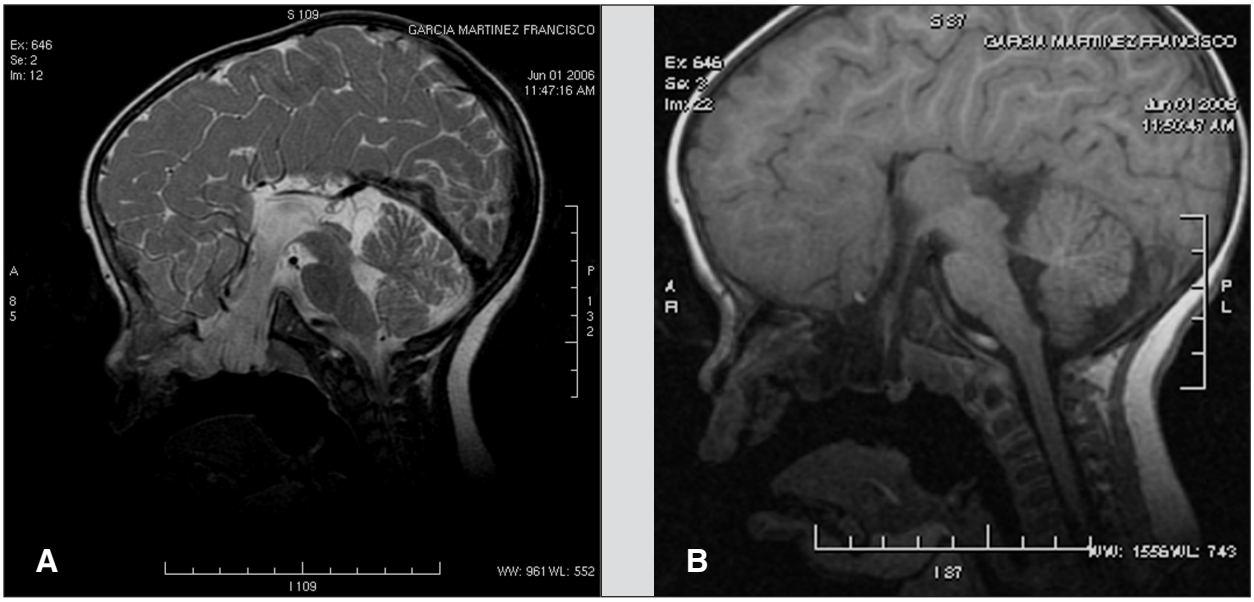


Figura 4. *Meningocele esfenoidal con herniación hipofisaria (A y B).*
A: Plano sagital medio en secuencia ponderada en T2, a través de la fosa craneal media. Obsérvese una gran herniación de una bolsa de LCR a través de un gran defecto óseo de la fosa craneal media. B: Mismo plano en secuencia ponderada en T1, donde se observa un estiramiento infundibular que se hernia hasta el suelo del meningocele donde se deposita un pequeño nódulo, la neurohipófisis, en el techo de la nasofaringe.

ellos[3,26]. En RM se demuestran dos hipófisis, dos tallos y una masa hipotalámica que separa las dos eminencias medias. Esta masa en la línea, o seudohamartoma hipotalámico, constituye el hallazgo asociado más frecuente y se identifica como un engrosamiento homogéneo del suelo del tercer ventrículo, probablemente relacionado con acúmulos celulares que en condiciones normales debieron emigrar lateralmente para formar los núcleos hipotalámicos. Su semiología radiológica es similar a la de la sustancia gris, aunque pueden mostrar hiposeñal en imágenes T2, un hallazgo atribuible a la presencia de mielinización o al depósito de hierro[3].

El hamartoma del túber consiste en tejido neuronal ectópico localizado entre los grupos mamilares y el *tuber cinereum,* con un patrón histológico muy similar a este último. Se trata de un "tumor malformativo" que tradicionalmente se encuentra en los capítulos tumorales, aunque su limitada proliferación glial lo diferencia de los tumores[27]. Es más frecuente en niños y se caracteriza clínicamente por una pubertad precoz central, que se inicia antes de los 2 años de vida por presunta producción adicional de factores liberadores de gonadotrofinas y por crisis epilépticas gelásticas. También puede acompañarse de hiperactividad y retraso en el desarrollo neurológico. Su similitud con el tejido hipotalámico se refleja en su semiología radiológica. Se visualiza como una masa sesil o pediculada, que se origina en el túber o los cuerpos mamilares y se proyecta en la cisterna supraselar o interpenduncular, por detrás del infundíbulo hipofisario. Sus características de señal y patrón de captación son similares a la sustancia gris cerebral, aunque ocasionalmente puede mostrar ligera hiperintensidad en imágenes T2. Su tamaño varía de pocos milímetros a 3-4 cms[28], pero como tal "tumor malformativo" no tiene potencial de crecimiento generalmente, aunque pueden ser de gran tamaño. Ocasionalmente, se han descrito quistes grandes asociados al hamartoma del túber[29].

Por último, el hipopituitarismo congénito puede tener una causa genética que exprese una deficiencia aislada en GH o combinada con otros déficits de hormonas hipofisarias[30]. Las mutaciones del gen *PROP1* constituyen los defectos genéticos más frecuentes y su consecuencia es un progresivo deterioro funcional de la adenohipófisis, que comienza por el déficit de GH, asociado o no al de TSH[31]. Hay dos consideraciones interesantes relativas a la imagen en pacientes con deficiencia combinada de hormonas hipofisarias debida a mutaciones del gen *PROP1*. La primera es su frecuente asociación con el hallazgo en RM de adenohipófisis muy pequeñas[32]. Esta hipoplasia puede ir precedida de una hiperplasia hipofisaria previa, que no debe confundirse con otras lesiones y que probablemente se relaciona con un crecimiento tisular inespecífico inducido por la deficiente regulación genética de los factores tempranos de transcripción hipofisaria[31,33]. La segunda consideración de imagen en estos hipopituitarismos de causa genética es la presencia de un tallo hipofisario

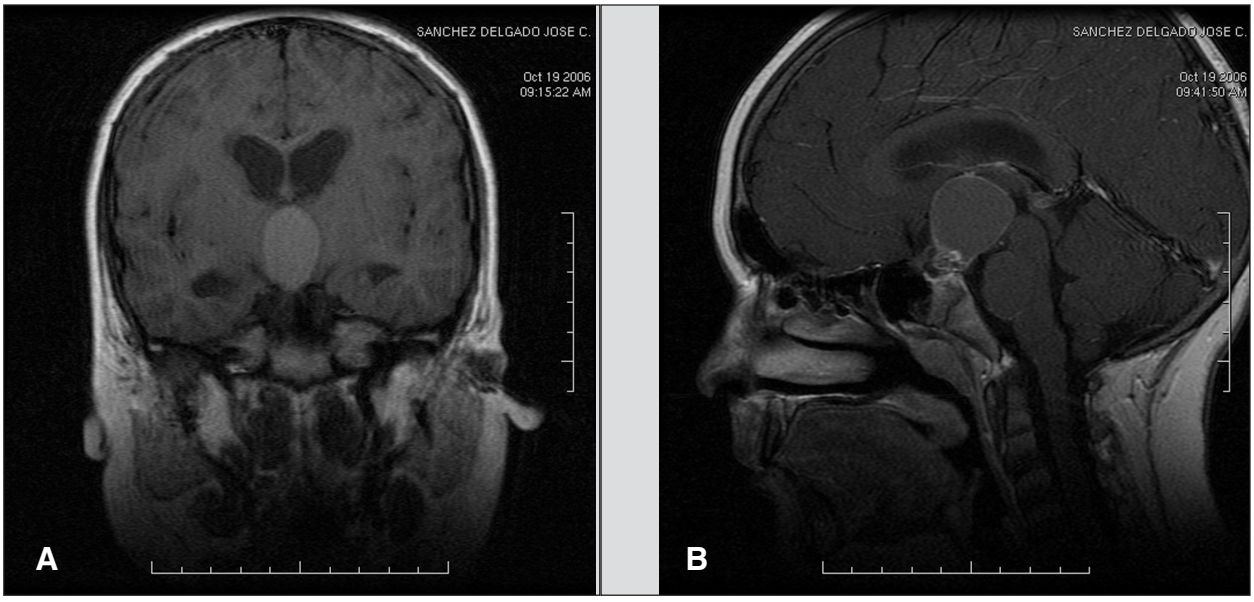


Figura 5. *Cráneofaringioma supraselar (A-B).*
A) Plano cronal ponderado en T1, a través de la hipófisis. Apréciese una gran masa quística supraselar hiperintensa en secuencias sin contraste (quiste de aceite) que ocupa el III ventrículo y produce hidrocefalia obstructiva.
B) Plano sagital medio ponderado en T1, después de la incorporación de contraste paramagnético, a través de la hipófisis. Obsérvese realce periférico de la pared del quiste, sobre todo en su porción inferior y quiste satélite suprasela. La adenoipófisis se aprecia como una estructura realzada en media luna en la base del suelo selar.

normal y una correcta situación de la neurohipófisis, lo que contrasta con la elevada frecuencia de anormalidades estructurales que se asocian a los enanismos hipofisarios idiopáticos.

Alteraciones Adquiridas

Tumores del SNC

Los tumores intracraneales, sobre todo del área supraselar y de la región pineal, pueden debutar con alteraciones endocrinas por efecto compresivo directo o por alteración del sistema porta hipotálamo-hipofisario. Sin embargo, los trastornos visuales por compresión quiasmática y los síntomas de hipertensión intracraneal constituyen presentaciones clínicas iniciales mucho más frecuentes en el niño que el compromiso funcional endocrino, que suele presentarse evolutivamente como consecuencia añadida de las actuaciones quirúrgicas locales.

Craneofaringioma

Representa el 15% de los tumores supratentoriales y el 50% de los tumores supraselares en la infancia predominando en niños en edades entre los 10 y los 14 años. Sólo ocasionalmente debuta con insuficiencia adenohipofisaria o con diabetes insípida. Se origina a partir de remanentes epiteliales de la bolsa de Rathke. En imagen de radiología lateral de cráneo convencional el agrandamiento de la silla turca con calcificaciones supraselares era típica para su diagnóstico, sin que se pudiera ver la propia tumoración. En imagen avanzada suele objetivarse grandes quistes y calcificaiones de diverso tipo, pero particularmente periquísticas, en el 90% de los casos, bien visibles mediante TC. Su capacidad de extensión intraselar y a las distintas fosas craneales también es característica de este tumor. El componente quístico capa de forma periférica y el sólido, calcificado o no, muestra un intenso patrón de captación, bien objetibable mediante RM. La intensidad de la señal del componente quístico en imágenes T1 de RM es variable, aunque suele ser superior a la del líquido cefalorraquídeo (LCR), debido a su alto contenido en proteínas, queratina y metahimoglobina[29]. Cuando producen lesiones quíticas hiperintensas en secuencias ponderadas en T1, la imagen en RM es característica y denominada "quistes de aceite de motor" (*motor oil cysts*)[4,16] (fig. 5).

El diagnóstico diferencial de un craneofaringioma quístico intraselar y de un quiste de la bolsa de Rathke es prácticamente imposible de realizar, si bien este último suele ser asintomático, de pequeño tamaño y de localización intraselar en el área de la *pars intermedia,* como consecuencia de un cierre incompleto de la bolsa de Rathke. En un bajo porcentaje de casos la imagen radiológica es difícilmente distinguible del tumor del que hablamos a continuación, por presentar la misma afectación morfológica e incluso edema que se propaga a través de la cintilla óptica en secuencias ponderadas en T2.

Glioma de quiasma-hipotálamo

Se agrupan así por la dificultad de conocer la localización inicial del tumor. Representan el 10-15% de los tumores supratentoriales en el niño, con una incidencia similar por sexos y un pico de edad entre 2 y 4 años. Puede debutar con pubertad precoz o retrasada. Típicamente la semiología radiológica es muy diferente a la del craneofaringioma porque en este tumor las calcificaciones y los quistes son infrecuentes y de pequeño tamaño, la invasión intraselar es rara y la extensión a las distintas fosas craneales es excepcional. El patrón de realce es intenso y homogéneo, y puede invadir el plexo coroideo a través de la cisura coroidea. Histológicamente se corresponden con astrocitomas de bajo grado con mayor capacidad invasiva en la región de quiasma-hipotálamo que en la vía óptica anterior.

Según series, entre un 20 y un 50% de pacientes con este tumor tienen evidencia clínica o historia familiar de neurofibromatosis tipo I. En estos casos, la participación de los nervios ópticos es más frecuente y el tumor presenta una mejor conducta biológica, e incluso se ha descrito su regresión espontánea[34].

Tumores germinales

Suponen en torno al 5% de los tumores del SNC en la edad pediátrica, con una localización más frecuente en la región pineal que en el área supraselar. El germinoma es el tipo dominante (75%) y representa el 50% de los tumores de la región pineal. En la edad pediátrica suelen aparecer cerca de la primera década con un inexplicado predominio en niños de 10:1, cuando se localizan en la región pineal y sin preferencia de sexo en la localización hipotalámica. Le sigue en frecuencia el teratoma que se da casi exclusivamente en niños, tanto en la localización pineal como en la supraselar. El carcinoma de células embrionarias, el coriocarcinoma y el tumor del seno endodérmico son tumores germinales poco frecuentes que ocurren en la región pineal y suelen secretar marcadores tumorales[29]. Los germinomas típicamente nacen cerca de la base del hipotálamo donde convergen los axones vasopresínicos, por lo que pueden debutar con una diabetes insípida. Este grupo de tumores también puede producir pubertad precoz por activación del eje hipotálamo-hipofisario-gonadal o por la secreción de hormona gonadotrofina coriónica, generando entonces una pubertad precoz incompleta.

La semiología radiológica de los tumores germinales es similar y es difícil diferenciar los distintos tipos entre sí y con los tumores intrínsecos de la glándula pineal. La excepción es el teratoma, en el que la combinación de quiste, grasa y calcio-hueso resulta diagnóstica. El engrosamiento y realce del tallo hipofisario que acompaña a una masa hipotalámica con captación heterogénea e irregular de contraste debe sugerir el diagnóstico de germinoma. En niños con diabetes insípida central y estudio inicial negativo de RM, se aconseja un seguimiento cercano de imagen dada la posible aparición posterior de lesiones morfológicas del EHH[35], especialmente el germinoma. Esta sospecha de patología hipotalámica oculta es mayor si la diabetes insípida asocia alguna deficiencia adenohipofisaria.

Adenoma hipofisario

Es un tumor muy infrecuente en la edad pediátrica, representando el 1% del total de los tumores intracraneales, predominando en niñas de entre 9 y 13 años. El más común es el secretor de prolactina que se relaciona con retraso en la menarquia, siendo menos frecuentes el secretor de ACTH en relación con la enfermedad de Cushing y de GH que genera gigantismo en el niño. El 25% de los adenomas hipofisarios en niños no son funcionantes y se manifiestan típicamente con retraso puberal, retraso del crecimiento y con amenorrea en niñas. A diferencia del adulto, son más frecuentes los microadenomas, con un diámetro menor de 10 mm. En RM aparecen como un defecto de captación que suele localizarse en la vertiente lateral de la glándula. Esta presentación plantea un difícil diagnóstico diferencial con el quiste de la bolsa de Rathke, especialmente si se acompaña de amenorrea en niñas. El estudio dinámico con contraste de la hipófisis está indicado particularmente ante la sospecha de esta patología. Los macroadenomas son homogéneos y con realce intenso. La RM es bastante sensible en demostrar la invasión de los senos cavernosos por este tumor. La presencia de áreas de hemorragia en el tumor puede ayudar a diferenciarlos de hiperplasias hipofisarias de otro origen. Excepcionalmente, un infarto hemorrágico de un macroadenoma en el niño puede ocasionar un cuadro de apoplejía hipofisaria idéntico al del adulto[16].

El hipotiroidismo primario puede causar una hiperplasia hipofisaria que simule un adenoma de la glándula que en ocasiones cause un retraso puberal o incluso una pubertad precoz. Es importante, por consiguiente, que ante la presencia de una glándula muy agrandada sospechosa de macroadenoma, descartar hipotiroidismo primario. El tratamiento con hormona tiroidea normalizará el tamaño de la glándula hipofisaria en unos pocos meses[36].

Alteraciones inflamatorias-infecciosas

Las meningitis y encefalitis, incluyendo tuberculosis, histoplasmosis y sarcoidosis, constituyen una causa rara de hipopituitarismo, incluyendo diabetes insípida transitoria, en el niño. Un contexto clinicobiológico adecuado avalado por los hallazgos de neuroimagen posibilita normalmente el diagnóstico. El mayor interés en este apartado recae en la histiocitosis de células de Langerhans (HCL), debido a su prevalencia en el grupo pediátrico y a su expresión clínica.

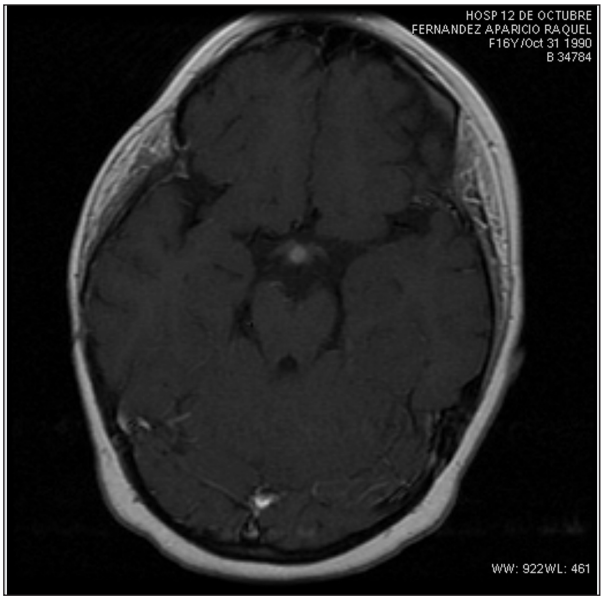


Figura 6. *Histiocitosis de células de Languerhans. Plano axial en secuencia ponderada en T1 después de la introducción de contraste paramagnético, a través del tallo hipofisario. Apréciese realce y engrosamiento del tallo.*

Histiocitosis de células de Langerhans

Es una causa relativamente frecuente de infiltración del EHH en pediatría, con el resultado de diabetes insípida por déficit de secreción de hormona antidiurética y, en menor medida, de insuficiencia adenohipofisaria. La afectación del EHH por este proceso muestra una frecuencia variable, que oscila según series entre el 15 y el 50%, y es más probable que aparezca en los casos de afectación multisistemática y en el curso evolutivo de la enfermedad, aunque también puede representar la manifestación inicial del proceso[37]. La participación del SNC empieza con la formación de granulomas en el espacio subaracnoideo con posterior infiltración del hipotálamo y del infundíbulo y de forma infrecuente en el resto del SNC, especialmente cerebelo y tronco del encéfalo. Se ha descrito la infiltración del tallo sin diabetes insípida.

En RM se aprecia la ausencia del brillo normal de la neurohipófisis en imágenes ponderadas en T1 y un aumento de grosor y de captación del tallo hipofisario (fig. 6). Evolutivamente, se puede observar una normalización morfológica del tallo en relación con el tratamiento o de forma espontánea, aunque el brillo de la neurohipófisis no reaparecerá. Sin embargo, la diabetes insípida que genera es irreversible, pudiendo existir fluctuaciones en las necesidades clínicas de ADH. La presentación radiológica de la histiocitosis de células de Langershans como masa surpaselar, con o sin infiltración ósea de la base del cráneo, es mucho más rara.

El diagnóstico diferencial del engrosamiento del tallo hipofisario en niños incluye, además de la histiocitosis de células de Langerhans, fundamentalmente el germinoma y, con menos frecuencia, el craneofaringioma, el glioma hipotalámico, la infiltración por leucemia/linfoma, las metástasis de tumores del SNC y, excepcionalmente, la sarcoidosis y la hipofisistis de células plasmáticas.

En niños pequeños, hay que prestar especial atención a las lesiones que simulan dermatitis seborreica que, junto a las otitis de repetición, deben orientar a histiocitosis de células de Langerhans. En ausencia de lesiones extracraneales, el diagnóstico diferencial más importante se establece con el tumor germinal, y si se quiere obviar una biopsia infundibular por su posible yatrogenia, se impone la búsqueda de marcadores tumorales en sangre y LCR, y el seguimiento cercano con RM del EHH.

Hipofisitis Linfocitaria

Muestra unos hallazgos de imagen superponibles a los de la HCL: ausencia del normal brillo neurohipofisario y aumento de grosor y realce del tallo y de la glándula. En ausencia de otras lesiones asociadas es imposible diferenciarla de la histiocitosis de células de Langerhans, aunque su condición de tejido de densa composición celular le puede dar una característica en señal de RM peculiar, comportándose como lesión hipointensa en las secuencias ponderadas en T2 (fig. 7). Es una enfermedad primariamente de adultos, sobre todo mujeres, que puede afectar a los niños. Consiste en un infiltrado inflamatorio autoinmune de la hipófisis y del infundíbulo que causa diabetes insípida y una gradual insuficiencia adenohipofisaria. Puede ir asociada con otras enfermedades inflamatorias autoinmunes. Las alteraciones estructurales pueden regresar con tratamiento esteroideo o de manera espontánea y algunos autores consideran que puede representar más del 50% de los casos etiquetados como diabetes insípida central idiomática[38].

Variantes y Hallazgos Incidentales

Un problema clínico-asistencial relativamente frecuente es el derivado de la alta sensibilidad de las técnicas de imagen actuales (vemos muchas más cosas que antes) que no siempre se corresponde con una adecuada especificidad (incertidumbre en su significado). Las variantes del desarrollo y los hallazgos incidentales, que no tienen que ver con la justificación clínica que motivó el estudio de imagen, son disquisiciones habituales de clínicos y neurorradiológos que tienen una mayor relevancia en el SNC que en otros órganos.

Las variantes de mayor interés relacionadas con la región hipofisaria se relacionan con el diferente tamaño de la glándula que puede observarse en la infancia. En un extremo se encuentra la silla turca vacía o parcial-

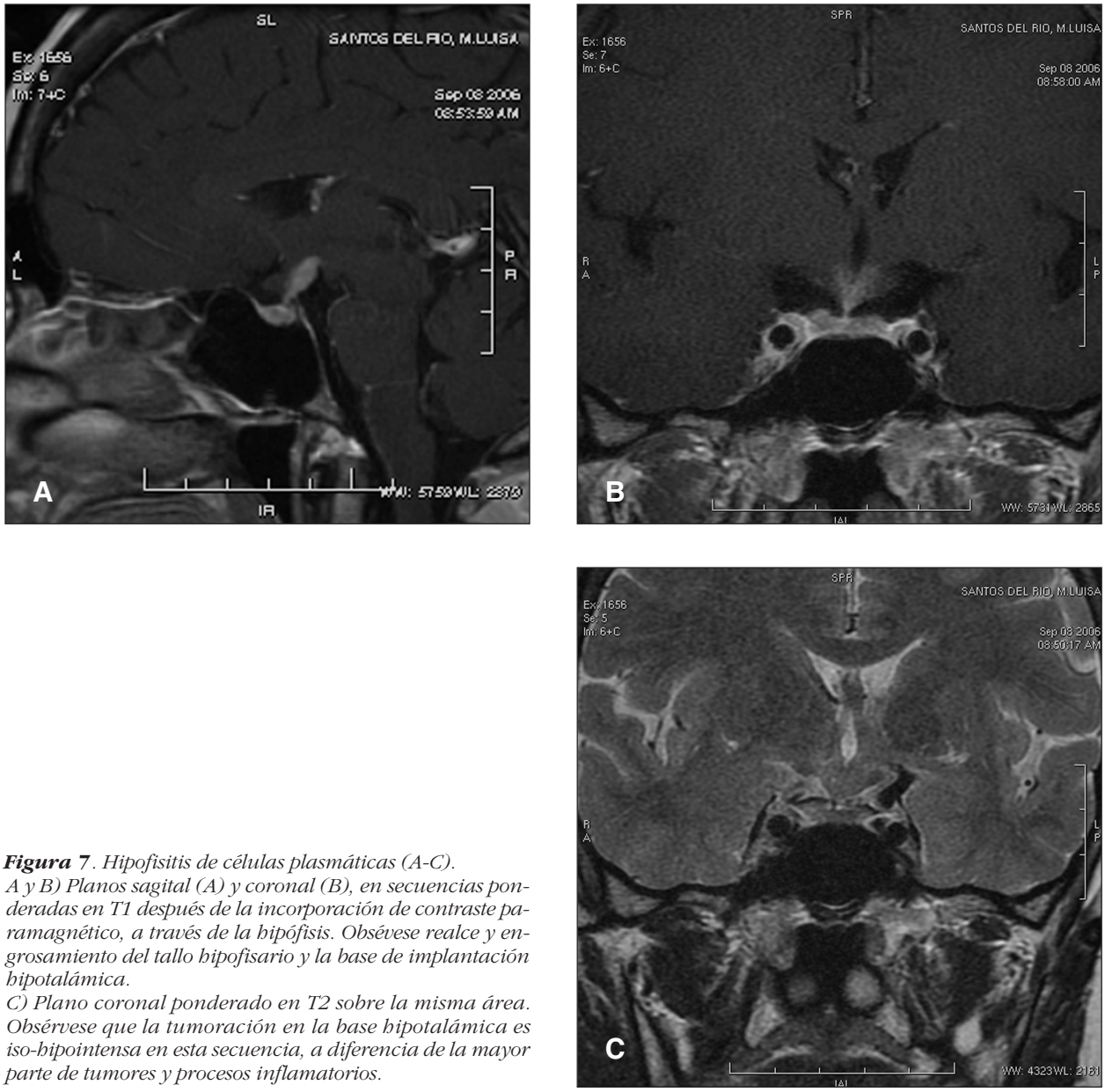


***Figura 7**. Hipofisitis de células plasmáticas (A-C).*
A y B) Planos sagital (A) y coronal (B), en secuencias ponderadas en T1 después de la incorporación de contraste paramagnético, a través de la hipófisis. Obsévese realce y engrosamiento del tallo hipofisario y la base de implantación hipotalámica.
C) Plano coronal ponderado en T2 sobre la misma área. Obsérvese que la tumoración en la base hipotalámica es iso-hipointensa en esta secuencia, a diferencia de la mayor parte de tumores y procesos inflamatorios.

mente vacía, con penetración del espacio subaracnoideo y del LCR en la cavidad selar. En imagen se aprecia el acúmulo de LCR en el plano de la silla y en RM se observará además una hipófisis aplanada o cóncava que tapiza el suelo de la silla turca. Si no hay sintomatología visual o endocrina se debe considerar un hallazgo normal debido probablemente a una incompetencia del diafragma selar. Sin embargo, este hallazgo es relevante si hay sospecha clínica de hipertensión endocraneal benigna, que avala este diagnóstico. En caso de disfunción endocrina puede orientar un posible origen genético, tal como se ha comentado previamente. La clave diferencial con un quiste aracnoideo intraselar es la ausencia de distorsión de la anatomía infundibular. En el otro extremo puede observarse una silla turca "llena", que generalmente refleja la hipertrofia fisiológica de la adolescencia, que puede verse adelantada en los niños con pubertad precoz de origen central. En último caso, y en casos excepcionales no resueltos de forma no invasiva, el empleo de contraste paramagnético intratecal (cisternografía con gadolinio) permite resolver estas dudas[39].

La frecuencia de hallazgos incidentales en la hipófisis de adultos está relativamente bien establecida en series autópsicas y predominan los quistes de la bolsa de Rathke y los microadenomas[40]. En niños se encuentran de forma esporádica pequeños defectos de captación intraglandulares en ausencia de alteración funcional,

que plantean estos mismos diagnósticos. La localización puede ser de ayuda, dado que los quistes de la bolsa de Rathke son centrales y los microadenomas suelen ser excéntricos. La prevalencia de estos defectos de captación en el grupo pediátrico se ha referido hasta del 1,2%[41]. Teniendo en cuenta la capacidad de desarrollo global del niño conviene realizar un control de imagen para avalar la estabilidad de estos hallazgos.

Los quistes de la glándula pineal con frecuencia se descubren de manera casual en RM[42] y es uno de los temas de polémica más frecuentes dentro de los hallazgos incidentales de esta área anatómica, por la excepcionalísima posibilidad de tumor quístico incipiente. Habitualmente los quistes muestran una intensidad de señal superior a la del LCR y pueden generar problemas diagnósticos con los tumores pineales, sobre todo si se explora un paciente con alteración puberal o con diabetes insípida. La ausencia de hidrocefalia y de sintomatología local, síndrome de Parinaud, un tamaño que no suele superar 1 cm y una captación en anillo sin evidencia de elementos nodulares sugieren una variante en el desarrollo glandular. Aún así, la presencia de sintomatología endocrina aconseja un eventual control de imagen en estos niños.

Conclusiones

La RM ha aumentado el rendimiento diagnóstico en el hipopituitarismo congénito, expresado fundamentalmente en el niño por déficit de GH, al mejorar la delimitación del complejo malformativo de la línea media. La ausencia de visualización total o parcial de tallo con neurohipófisis ectópica ha cambiado el concepto clásico del enanismo hiofisario idiopático. Este hallazgo tiene una implicación pronóstica por la frecuente aparición evolutiva de múltiples deficiencias hipofisarias y la mayor resistencia al tratamiento con GH en estos pacientes. La hipoplasia de adenohipófisis con normalidad de tallo y de neurohipófisis puede orientar hacia un hipopituitarismo de origen genético. Un hallazgo prácticamente constante en la diabetes insípida de origen central, es la ausencia del brillo de la neurohipófisis en imágenes T1, aunque algunas formas familiares preservan este aspecto normal de la neurohipófisis.

Los trastornos adquiridos tienen una expresión sintomática más variable que los congénitos, siendo los tumores la causa más frecuente. El engrosamiento y aumento de captación del tallo hipofisario, como hallazgo aislado en el niño, debe orientar el diagnóstico inicial de histiocitosis de células de Langerhans y se debe buscar lesiones asociadas. La diabetes insípida central es el diagnóstico de exclusión. Un estudio inicial normal requiere seguimiento radiológico cercano ante la posibilidad de que preceda a patología tumoral, sobre todo de estirpe germinal. La pubertad precoz en el niño muestra una proporción superior de lesiones orgánicas centrales y, su instauración por debajo de los tres años de edad, obliga a buscar sistemáticamente un hamartoma del túber.

El estudio de la hipófisis mediante RM requiere la administración de contraste intravenoso y debe incluir la correcta visualización del área supraselar, del cuerpo calloso y de la región posterior del tercer ventrículo, debiéndose extender el estudio en mayor o menor medida al resto del SNC en función de la información aportada. Una diálogo entre el clínico y el radiólogo aumentará el rendimiento diagnóstico, con la modificación en ocasiones el protocolo de estudio y obviando la repetición de exploraciones. Este hecho es especialmente relevante en el grupo pediátrico con frecuencia necesitado de un procedimiento de sedación o anestesia completa.

Bibliografía

1. Kornereich L, Horev G, Blaser S, Daneman D, Kauli R, Granebaum M. Central precocious puberty: evaluation by neuroinmaging. Pediatr Radiol. 1995;25:7-11.
2. Müller F, O'Rahilly R. The human brain at stage 16, including the initial evaginatiion of the nuerohypophysis. Anat Embryol. 1989;179:551-69.
3. Kollias SS, Ball WS, Preger EC. Review of the embryologic development of the pituitary gland and report of a case of hypophyseal juplication detected by MRI. Neuroradiology. 1995;37:3-12.
4. Elster AD. Imaging of the sella: anatomy and pathology. Seminaris in US, CT, and MRI. 1993;4:182-94.
5. Kuchrczyk W, Lenkinski R, Kucharczyk J, Henkelman RM. The effect of phospholipids vesicles on the NMR relaxation of water: an explanation for the MR appearance of the neurohypophysis?. AJNR Am J Neuroradiol. 1990;11:693-700.
6. Moses AM, Clayton B, Hochhayser L. Use of TI-weighted MR imaging to differentiate between primary popydipsia and central diabetes insipidus. AJNR Am J Neuroradiol. 1992;13:1273-7.
7. Robertson GL. Antidiuretic hormone. Normal and disordered function. Endocrinol Metab Clin North Am. 2001;30:671-94.
8. Maghnie M, Villa A, Arico M, Larizza D, Pezzota S, Belffi G et al. Correlation between magnetic resonance imaging of posterior pituitary and neurohypophyseal function in children with diabetes insipidus. J. Clin Endocrinol Metab. 1992;74:795-800.
9. Korogi Y, Takahashi M. Current concepts of imaging inpatients with pituotay/hypothalamic dysfunction. Seminars in Ultrasound, CT, and MRI. 1995;6:270-8.
10. Tien RD, Kucharczyk J. Vesete J, Middleton M. MR imaging of the pituitary gland in infant and children: changes in size, shape, and MR signal with growth and development. AJR Am J Neuroradiol. 1992;158:1151-4.
11. Elster AD, Chen MYM, Williams III DW, Key LL. Pituitary gland: MR imaging of physiologic hypertrophy in adolescence. Radiology. 1990;174:681-5.
12. Marziali S, Gaudiello F, Bozzao A, Scieré G, Ferone E, Colangelo V et al. Evaluation of anterior pituitary gland volume in childhood using three-dimensional MRI. Pediatr Radiol. 2004;34:547-51.
13. Geffner ME. Hypopituitarismo in childhood. Cancer Control. 2002;9:212-22.

14. Spray CH, Mckiernan P, Waldron KE, Shaw N, Kirk J, Kelly DA. Investigation and outcome of neonatal hepatitis in infants with hypopituitarism. Acta Pediatr. 2000;89:951-4.

15. Ochi M, Morikawa M, Yoshimoto M, Kinoshita E, Hayashi K. Growt retardation due to idiopathic growth hormona deficiencies: MR findings in 24 patients. Pediatr Radiol. 1992;22:447-80.

16. Towbin RB, Charron M, Meza MP. Imaging in pediatric endocrine disorders. En: Sperling MA, ed. Pediatric Endocrinology. Philadelphia:WB: Saunders; Ist ed. 1996.p. 549-76.

17. Genovese E, Maghnie M, Beluffi G, Vila A, Sammarchi L, Severi F et al. Hypothalamic-pituitary vascularization in pituitary stalk transection syndrome: is the pituitary stalk really transected? Pediatr Radiol. 1997:27:48-53.

18. Triulzi F, Scotti G, Di Natale B, Pellini C, Lukezic M, Scognamiglio M et al. Evidence of a congenital midline brain anomaly in pituitay dwarfs: a magnetic resonance imaging study in 101 patients. Pediatrics. 1994;93:409-16.

19. Yekeler E, Ozmen M, Genchellac H, Duseum M, Acunas G. Congenital bilateral perisylvian syndrome with pituitary hypoplasia and ectopic neurohypophysis. Pediatr Radiol. 2004;34;908-11.

20. Brodsky MC, Glasier CM. Optic nerve hypoplasia: clinical significance of associated central nervous ystem abnormalities on MRI. Arch Ophalmol. 1993;111:66-74.

21. Birkebaek NH, Patel L Wright NB, Grigg JR, Sinha S, Hall CM et al. Optic nerve size evaluated by magnetic resonance imaging in children with optic nerve hypoplasia, multiple pituitary hormone deficiency, isolated growth hormone deficiency, and idiopatic short stature.J. Pediatr. 2004;145:536-41

22. Barkovich AJ. Congenital malformations of the brain and skull. En: Barkovich AJ, ed. Pediatric Neuroimaging. 3rd ed. Philadelphia: Lippicott Williams&Wilkins, 200.p.254-371.

23. Siatkowski RM, Sánchez JC, Andrade R, Alvarez A. The clinical, neuroradiographic, and endocrinologic prolife of patients with bilateral optic nerve hypoplasia. Ophthalmology. 1997;10:493-6.

24. Vogl TJ, Stemmler J, Heye B, Schopohl J, Danek A, Bergman C et al. Kallman syndrome versus idiopathic hypogonadotrophic hypogonadism at MR imaging. Radiology. 1994;191:53-7.

25. Hamon-Kérautret M, Ares GS, Demondion X, Rouland V, Francke JP, Pruvo JP. Duplication of the pirutitary gland in a newborn with median cleft face syndrome and nasal teratoma. Pediatr Radiol. 1998;28:290-2.

26. Russell SD, Rubinstein LJ. Maldevelopmental tumours and tumourlike lesions. En: Pathology of tumours of the nervous system. 5 th ed. London: Edwaer Arnold, 1989.p. 711-8.

27. Guibaud L, Rode V, Saint-Pierre G, Pracros J-P, Foray P, Tran-Minh VA. Ginat hypothalamic hamartoma: an unusual neonatal tumor. Pediatr Radiol. 1995;25:17-8.

28. Barkovich AJ. Intracranial, orbital, and neck tumors of childhood. En: Barkovich AJ, editor. Pediatric Neuroimaging. 3 rd ed. Philadelphia: Lippincott Williams&Wilkins, 200.p. 443-580.

29. Moseley CT, Philips JA III. Pituitary gene mutations and the growth hormone patheway. Semin Reprod Med. 2000;18:21-9.

30. Bottner A, Keller E, Kratzsch J, Stobbe H, Weigel JFW, Keller A et al. PROP 1 mutations cause progressive deterioration of anterior pituitary function including adrenal insufficiency: a longitudinal analysis. J Clin Endocrinol Metab. 2004;89:5256-65.

31. Fofanova O, Takamura N, Kinoshita E, Vorontsov A, Vladimirova V, Dedov I et al. MR imaging of the pituitary gland in children and young adults with congenital combined pituitary hormone deficiency associated with PROP1 mutations. AJR Am J Radiol. 2000;174.555-9.

32. Riepe FG, Partsch C-J, Blankenstein O, Monig H, Pfaffle RW, Sippell WG. Longitudinal imaging reveals pituitary enlargement preceding hypoplasia in two brothers with combined pituitary hormone deficiency attributable to PROP1 mutations. J Clin Endocrinol Metab. 2001;86:4353-7.

33. Vallette-Kasic S, Barlier A, Teinturier C, Díaz A, Manavela M, Berthezéne F et al. PROP1 gene screening in patients with multiple pitutitary hormone deficiency reveals two sites of hypermutability and a high incidence of corticotroph deficiency. J Clin Endocrinol Metab. 2001:86:4529-35.

34. Brzowski AE, Bazan C III, Mumma JV, Ryan SG. Spontaneeous regression of optic glioma in a patient with neurofibromatosis. Neurology. 1992;42:679-81.

35. Mootha Sl, Barkovich AJ, Grumbach MM, Edwards MS, Gitelman SE, Kaplan SL et al. Idiopatic hypothalamic diabetes insipidus, pituitary stalk thickening, and the occult intracranial germinoma in children and adolescents. J Clin Endocrinol Metab. 1997;82:1362-7.

36. Hutcins WW, Crues JV III, Miya P, Pojunas KW. MR demonstration of pituitary hyperplasia and regression after therapy for hypothyroidism. AJNR Am J Neuroradiol. 1990;11:410.

37. Prosch H, Grois N, Prayer D, Waldhauser F, Steiner M, Minkov M et al. Central diabetes insipidus as presenting symptom of Langerhans cell histiocytosis. Pediatr Blood Cancer. 2004;43: 594-9.

38. Imura H, Nakao K, Shimatsu A, Ogawa Y, Sando T, Fujisawa I et al. Lymphocityc infundibuloneurohypophysitis as a cause of central diabetes insipidus. N Eng J Med. 1993;329:683-9.

39. Muñoz, Hinojosa J, Esparza Jl. Cisternography and ventriculography gd-dtpa enhanced mr imaging in pediatric patients: preliminary report. Am J Neuroradiol 2007 (en prensa)

40. Teramoto A, Hirakawa K, Sanno N, Osamura Y. Incidental pituitary lesions in 1,000 unselected autopsy specimens. Radiology. 1994;193:161-4.

41. Takanashi J, Tada H, Barkovich JA, Saeki N, Kohno Y. Pituitary cysts in childhood evaluated by MR imaging. Am J Neuroradiol 2005;26: 2144-7.

42. Golzarian J. Báleriayx D, Bank WO, Matos C, Flament-Durand J. Pineal cysts: normal or pathologicall? Neuroradiology. 1993;5:251-3.

Utilidad de la gammagrafía tiroidea

G. Riesco Almarza

Servicio de Medicina Nuclear. Hospital Universitario la Paz. Madrid. España.

INTRODUCCIÓN

La gammagrafía tiroidea cronológicamente es el método más antiguo que ha dado,y sigue dando , una información fundamental para la evaluación morfológica "in vivo" de la glándula tiroides.

Hace más de de 100 años Baumann en 1886[1] fue el primero que descubrió la propiedad de la glándula tiroides de concentrar yodo con una capacidad 20-40 veces superior al plasma en condiciones fisiológicas.

La introducción de los radioisótopos del yodo en 1942, I-131, proporciona la posibilidad no sólo de obtener imágenes, normales y patológicas, sino también una inestimable arma terapéutica para el tratamiento del cáncer diferenciado de tiroides (CDT) e hipertiroidismo, aprovechando la capacidad de destrucción celular que tiene la radiación β del I-131[2,3]. Nos referiremos en esta presentación a la utilidad diagnóstica y terapéutica del I-131 únicamente en el carcinoma diferenciado de tiroides (CDT), dado que el rastreo de cuerpo total con I-131, es método clave para el diagnostico de recidiva de enfermedad.

La capacidad de concentrar yodo por la célula tiroidea está mediada por un transportador específico a través de un mecanismo activo ATP-asa NA/K dependiente, llamado NIS (del inglés Na/I Symporter).

Poco se sabía de este transportador hasta que en 1996 fue clonado (fig. 1)[4-7]. Sin embargo desde hace más de 40 años se ha descrito un bocio con defecto congénito de biosíntesis de las hormonas tiroideas que se caracteriza por la pérdida de la capacidad de la membrana tiroidea para concentrar yodo[8].

Las hormonas tiroideas (T4 y T3) son las únicas que utilizan yodo para su biosíntesis un elemento exógeno que no es producido por el organismo humano, incorporándolo orgánicamente a su estructura química. El yodo, además es un oligoelemento, es decir, escaso en la naturaleza y con una distribución muy variable. Esto les confiere unas características que podríamos calificar de únicas.

A lo largo de millones de años de evolución, la naturaleza no ha sido capaz de desprenderse de la necesidad de utilizar este elemento externo, que es imprescindible para la biosíntesis de las hormonas tiroides, las cuales son a su vez esenciales para el desarrollo y comportamiento en seres humanos y vertebrados superiores.

La introducción del yodo radioactivo I* fue fundamental para que lenta y progresivamente, se venga desarrollando hasta nuestros días, una comprensión cada vez más profunda de los mecanismos de concentración, biosíntesis, secreción, y efectos de las hormonas tiroideas y de su regulación.

En la figura 2 se representa esquemáticamente el folículo tiroideo y una célula tiroidea con los citados mecanismos y la formula de la tiroxina (L-T4)

Anatómicamente el tiroides es una glándula de secreción interna que se encuentra situada en la cara anterior del cuello próxima la cartílago del mismo nombre por delante del esófago-tráquea (la cápsula que recubre al tiroides está tan adherida a la tráquea, que a veces resulta difícil de separar sin dañarla, por lo que frecuentemente en las "tiroidectomías totales" persisten pequeños restos de tejido tiroideo.

Es la primera glándula endocrina que aparece durante el desarrollo embrionario humano y se puede identificar a los 16-17 días de gestación. Su origen es endodérmico y se forma como un apéndice en la cuarta y

Correspondencia: Dr. G. Riesco Almarza.
Servicio de Medicina Nuclear.
Hospital Universitario La Paz.
Pº de La Castellana, 261. 28046 Madrid. España.

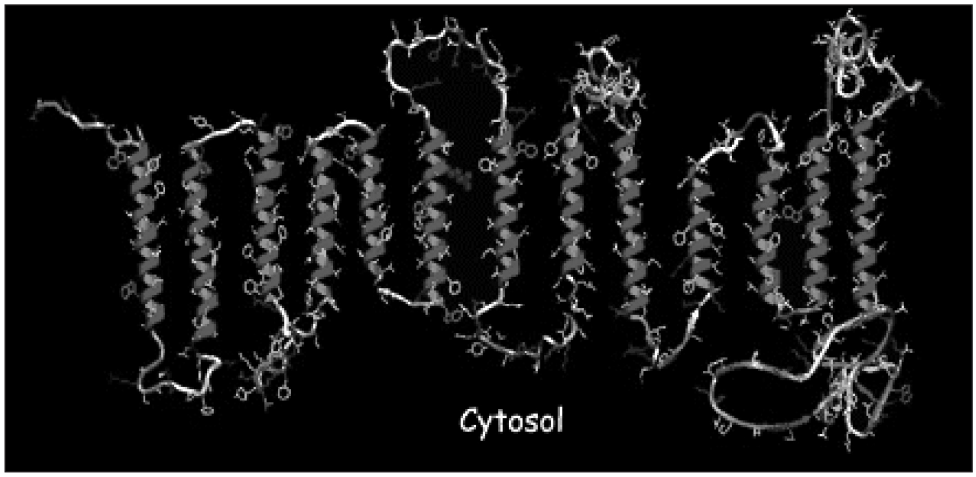


Figura 1. *Estructura clonada del Symporter (NIS) humano (según G. Levi O. & Carrasco N. Nature. 1996;379:458-60)*

quinta bolsas faríngeas que incluyen también último branquial, del que se derivan las células parafoliculares (productoras de calcitonina) y las glándulas paratifoideas. Siguiendo el camino del conducto tirogloso, alcanzan su localización anatómica definitiva hacia los 40 días de gestación[8-10]. Es en este proceso donde pueden desarrollarse las patologías más frecuentes en endocrinología pediátrica como son la agenesia o falta de desarrollo del tiroides, las disgenesias o localización ectópica sublingual así como los llamados "quistes del conducto tirogloso".

El folículo tiroideo, unidad funcional del tiroides tiene una apariencia más o menos esférica, con una cavidad central, ordinariamente llena de una sustancia coloide rodeada de una monocapa de células epiteliales cuboideas. La cara de la célula que está en contacto con el coloide está delimitada por una membrana apical festoneada de microvellosidades. Otra cara está orientada hacia el exterior del folículo y delimitada por una membrana basal en contacto con capilares sanguíneos fenestrados, las caras laterales están unidas entre sí por desmosomas y cubiertas por una membrana vasolateral. Las células tienen mayor o menor altura dependiendo del grado de estimulación.

En la membrana basal y vasolateral de la célula tiroidea es donde se localiza el NIS y ejerce su acción por medio de un mecanismo activo NA, K-ATP-asa dependiente (fig. 2).

El coloide constituye un almacén de la proteína específica de la célula tiroidea, la tiroglobulina, glucoproteína mayoritaria (75%) que en su forma nativa tiene un PM de 660.000 D a la que previamente en la interfase célula coloide mediante el sistema TPO-H2O2 (peroxidasa tiroidea) se ha unido orgánicamente el yodo formando preferencialmente en sus fragmentos hormonogénicos las hormonas tiroideas (T3 y T4) tras un proceso de acoplamiento de sus precursores (MIT y DIT).

En condiciones de ingesta adecuada de yodo se almacena la cantidad de tiroxina suficiente como para poder asegurar al organismo unas cantidades adecuadas de hormonas tiroideas durante 100 días aproximadamente.

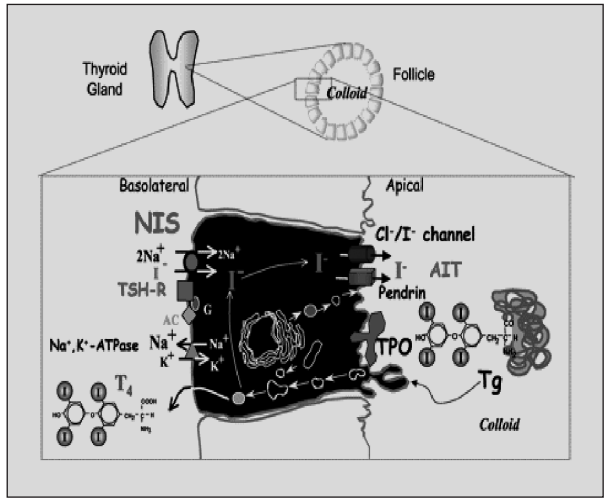


Figura 2. *Representación esquemática del folículo tiroideo y una célula tiroidea así como los procesos de captación (vía NIS), biosíntesis (vía Tg.TPO), almacenamiento (coloide) y secreción de la tiroxina (T4).*

La fuente natural de yodo la constituyen el agua y los alimentos, en especial los que proceden del mar, cuyo contenido medio es de unos 60 µg/litro.

Por procedimientos epidemiológicos se calcula que la cantidad mínima necesaria para un hombre adulto es de unos 150 µg/día. La ingesta puede ser muy variable de unas regiones a otras dentro de los diferentes países.

El yodo, una vez ingerido en la forma que sea, se convierte en yoduro y se absorbe como tal por el tracto gastro-intestinal. La mayor parte es captado por el tiroides. También concentran yodo otros tejidos de origen endodérmico (glándulas salivares, mucosa gástrica, mama lactante, plexo coroideo…) vía NIS; la diferencia entre éstos y el tiroides es su ulterior organificación.

No se conoce otro papel biológico del yodo que el de formar parte de las hormonas tiroideas; éstas son metabolizadas hasta yoduro en los tejidos periféricos, el cual vuelve a ser captado por el tiroides o excretado por la orina[11,12].

Gammagrafía Tiroidea

En la actualidad se realiza mediante la inyección iv de Tec 99m (pertecnectato) v.m = 12,2, debido a su baja radiación, menor coste y mayor rapidez.

El tecnecio 99m es captado por la célula tiroidea utilizando el mismo mecanismo que el yodo (fig. 2) aunque no sigue posteriormente ningún proceso de organificación (el tecnecio 99m es un radioisótopo artificial obtenido del molibdeno. En este sentido conviene recordar que el término "nódulo frío" es un concepto gammagráfico referido al yodo. Se ha utilizado también el I-131 y puede utilizarse el I-123 de v.m. más corta; aunque este radioisótopo es específico el mayor inconveniente es que es mucho más caro.

Para obtener imágenes gammagráficas se utiliza una gammacámara equipada con colimador adecuado y dotado de "pin hole".

La gammagrafía nos informa sobre la situación, dimensiones y distribución intratiroidea del radiotrazador.

Ya se ha mencionado previamente la agenesia o ausencia de desarrollo de la glándula tiroides como causa más frecuente del hipotiroidismo neonatal y menos frecuentes las localizaciones ectópicas (tiroides sublingual y los llamados quistes del conducto tirogloso más frecuentes en la infancia y que habitualmente no son cantantes. En estos dos últimos casos la gammagrafía es el método más indicado dada la gran sensibilidad de los equipos detectores y para la imagen de que disponemos en la actualidad.

Bocio difuso

Se define gammgráficamente como una glándula de dimensiones aumentadas y con distribución homogénea del radiotrazador. Las situaciones clínicas en las que aparece son:

— Bocio difuso normofuncionante.

— Bocio difuso hiperfuncionante (EAT, enfermedad autoinmune tiroidea o Graves-Basedow.

Bocio uninodular

Según el grado de captación del radioisótopo pueden ser:

— *Nódulo hipocaptante-nódulo frío* (captación reducida o nula). El 80-90% de los nódulos solitarios son hipocaptantes-fríos y de ellos entre 6-20% (según qué estadística se mire) son malignos. Los restantes corresponden a diversos procesos patológicos benignos (adenomas, hemorragia…). El nódulo "frío" solitario debe de poner en marcha las alarmas sobre la posibilidad diagnóstica del cáncer de tiroides.

— *Nódulo hipercaptante.* Constituyen entre el 5 y el 15% de pacientes con nódulo solitario. Pueden ser o no tóxicos y con o sin supresión de la captación de tejido tiroideo extranodular dependiendo de la hiperproducción o no de hormonas tiroideas; son los llamados nódulos autónomos en los que predomina un aumento de síntesis de T3 más que de T4. Por lo general estos nódulos no son malignos aunque debe de realizarse PAAF (punción aspiración con aguja fina).

— *Nódulo indeterminado.* Se define como un nódulo palpable que no distorsiona la imagen y gammagráficamente no puede definirse como hipo ni como hipercaptante. Constituyen entre 4-6% de los nódulos solitarios. Tienen el mismo significado patológico que los nódulos fríos.

Bocio multinodular (BMN)

Es un bocio grado II al menos, es decir visible desde una distancia de observación habitual con el cuello del paciente en posición normal, con varios nódulos palpables. Gammagráficamente son heterogéneos alternando zonas de nula, baja, media y alta captación. Funcionalmente pueden ser normo o hiperfuncionantes, según el grado global de producción hormonal.

El riesgo de malignidad es menor que en el nódulo "frío" solitario aunque debe de hacerse PAAF al menos en el nódulo principal, sobre todo si éste es "hipocaptante-frío".

La multinodularidad se admite que va en paralelo con la edad, especialmente en las zonas de bocio endémico carencial.

Tratamiento y seguimiento del carcinoma diferenciado de tiroides (CDT)

Se entiende como cáncer diferenciado de tiroides (CDT), el carcinoma papilar (70-80%), el carcinoma folicular (15-25%) y el carcinoma de células de Hürtle (2-5%).

Aunque el carcinoma diferenciado de tiroides es una enfermedad poco común, se estima que en España hay una incidencia anual de unos 800 nuevos casos por año, 4 veces mayor entre las mujeres que entre los hombres, con una prevalencia de 3.300 casos. En la Unión Europea el CDT afecta aproximadamente a unas 10.000 personas por año[13].

El índice de mortalidad espontáneo, sin tratamiento, es entre el 5-10% a los 20 años para el carcinoma papilar y del 25-30% para el carcinoma folicular. Esta mortalidad se reduce a menos del 2% a los 25 años con tratamiento[14-16].

Sin embargo aunque el riesgo de mortalidad es bajo el índice de recurrencia es alto, de un 30-35% a los 30

años después de la terapia inicial. Unos 2/3 de las recurrencias ocurren en la primera década después del tratamiento inicial y el tercio restante se reparte a lo largo de muchos años después. El riesgo de recurrencia es mayor en pacientes menores de 16 años, mayores de 45 años, pacientes con determinados subtipos histológicos (folicular, mixto, Hürtle) tumores mayores de 1 cm, tumores que se extienden más allá de la cápsula y afectación inicial de ganglios linfático loco-regionales.

De estos datos se deduce la necesidad de un seguimiento cuidadoso y a muy largo plazo de estos pacientes.

El tratamiento del CDT está basado en tres acciones sucesivas:

a) Tiroidectomía total.

La tiroidectomía total está recomendada incluso en los llamados pacientes de bajo riesgo, es decir, carcinomas papilares intralobares y unifocales menores de 1,5 cm de diámetro.

En manos de cirujanos expertos en este tipo de cirugía (y en La Paz los tenemos) el índice de morbilidad-mortalidad es prácticamente 0.

b) Ablación con I-131 de los restos quirúrgicos.

La destrucción de restos quirúrgicos con dosis ablativas de I-131 va encaminada a destruir lo que no ha podido extirparse quirúrgicamente (mínimos restos en la mayoría de los casos), paso importante para prevenir recidivas. Las dosis ablativas con I-131 se utilizan también para el tratamiento de las metástasis captantes (loco-regionales y a distancia, óseas y pulmonares).

c) Tratamiento sustitutivo con L-Tiroxina (L-T4) a dosis supresoras.

Este tratamiento ha de hacerse utilizando unas dosis farmacológicas que permitan no sólo el restablecimiento del eutiroidismo sino también una disminución (supresión) de los niveles plasmáticos de TSH de tal forma que se impida la estimulación del crecimiento de un eventual tejido residual.

Seguimiento del carcinoma diferenciado de tiroides

Como hemos dicho aunque la mortalidad es baja las altas posibilidades de recidiva, bien local o a distancia, hace necesario diseñar un esquema de seguimiento a largo plazo que se basa en la medida de niveles de tiroglobulina y el rastreo de cuerpo total con I-131.

La tiroglobulina es una gluco-proteína que se fabrica y segrega única y exclusivamente en la célula tiroidea. Esto hace que tras la tiroidectomía se convierta en un excelente y único marcador tumoral.

El rastreo con I-131 sirve para la localización anatómica y la medida de restos de células tiroideas, tumorales o no.

Además de estas técnicas se utilizan otras técnicas de imagen como ecografía, radiología, TAC y RNM. La ecografía es particularmente útil en detectar restos cervicales y sobre todo cadenas ganglionares laterocervicales , palpables o no, pero que utilizadas para dirigir PAAF descubren metástasis , que suelen ser no captantes ; complicación esta , relativamente frecuente ,en menores de 20 años y mayores de 60; en estos casos la ecografía debe de incluirse sistemáticamente durante el seguimiento del CDT.

También se usan otros isótopos no específicos como Talio-201, SESTAMIBI o Tetrofosmín.

Ultimamente en algunos casos - TG elevada –rastreo-I-131 negativo- la PET-TAC (18FDG) puede descubrir pequeños focos captantes, no vistos por otros procedimientos. Si con este equipo se utiliza I-124 (emisor de positrones) se añade especificidad.

Los indicadores por excelencia de recurrencia de la enfermedad son la medida de tiroglobulina sérica y el rastreo con I-131. Pero para que estas técnicas sean realmente útiles se requiere que sean realizadas en presencia de TSH elevada, ya que con ello se facilita la captación de I-131 y se estimula la producción de Tiroglobulina en caso de que existan células tiroideas.

Para que los niveles de TSH se eleven es necesario dejar de tomar temporalmente (4-6 semanas) hormona tiroidea (LT4) con ello se induce un hipotiroidismo transitorio, cuyos síntomas, que pueden persistir 10 semanas entre la supresión temporal inicial y las restauración de niveles normales de hormonas tiroideas, pueden incidir de una manera importante en la vida familiar, social y laboral del paciente. Además, una elevación prolongada de TSH puede estimular eventualmente el crecimiento de células tumorales.

Como puede apreciarse en el esquema 2, el procedimiento actual de seguimiento incluye mantener al paciente sin medicación con LT4.

Ventajas del uso de TSH recombinante humana (rTSH)

Como alternativa ha surgido últimamente la posibilidad de realizar rastreos con I-131 y valorar niveles de Tiroglobulina sin suprimir la medicación con LT4 ya que se dispone en el mercado de rTSH (TSH recombinate humana) obtenida mediante técnicas de ingeniería genética[17]. Consiste en TSH humana altamente purificada, TIROGEN® , y está disponible en el mercado debidamente autorizada por la Agencia Española del Medicamento del Ministerio de Sanidad y Consumo.

La farmacodinámica y farmacocinética del rTSH humana son suficientemente conocidas. Existen publicaciones solventes en las que se da cuenta del desarrollo preclínico y clínico, fases I-II y III[3-5] con resultados que avalan su utilización. De forma que se ha hecho posible

hacer el seguimiento de estos enfermos, evitando retirarles la medicación con L-Tiroxina y los riesgos que ello conlleva.

Tanto la dosis a administrar como el programa de administración están perfectamente contrastados, tanto con fines diagnósticos como terapéuticos[18-20].

BIBLIOGRAFÍA

1. Baumann E. Uber den Jodgehalt der Schilddrusen von Menchen und tieren. Hoppe-Seyler's Zeitsehrift für Physiologische Chemie. 1886;22:1-17.
2. Hertz S., Roberts A, Salter WT. Radioactive iodine as an indicator in thyroid physiology. Journal of Clinical Investigation. 1942;21:25.
3. Hertz S, Roberts A. Application of radioactive ioning in therapy of Graves disease. Journal of Clinical Endocrinology. 1942;21:624.
4. Dai G. Levy O, Carrasco N. Cloning and characterization of the Thyroid Iodide transporter. Nature. 1996;379:458-60.
5. Smanik PA, Liu Q, Furminger TL, Ryu K, Xing S, Mazzaferri EL, Jhiang SM. Cloning of the human sodium iodide symporter. Biochemical and Biophysical Research Communications. 1996;226:339-45.
6. Dohan O, De la Vieja A, Paroder V, Riedel C, Hartan M, Reed M, Ginter CS, Carrasco N. The sodium iodide symporter (NIS): Characterization, regulation and medical significants. Endocrine Reviews. 2003;24:48-77.
7. Riesco-Eizaguirre G, Santisteban P. Invited Review. A perspective view of sodium symporter research and its clinical implications. Eur J of Endocrinol. 2006;155:495-512.
8. Stanbury JB, Chapmam EM. Congenital hipothyroidism with goitre. Absence of an iodide-concentrating mechanism. Chapman EM. Lancet 1960;1:162.5.
9. De Groot. ENDOCRINOLOGY. Sounders Co Philadelphia Pa 1989:vol I p.p. 505-74.
10. Ingbar SH, Braverman LE (eds) WERNER'S "The Thyroid" 1986. Lippincot Co NY
11. Escobar del Rey F, Morreale de Escobar G. Disfunciones por deficiencia de yodo y bocio endémico. Tratado de endocrinología básica y clínica. Tresguerres JAF, Aguilar E, Devesa J, Moreno B, eds. Madrid: Editorial Síntesis, 2000:1323-32.
12. Escobar del Rey F, Bernal J, Obregón MJ, Escobar-Morreale HF, Morreale de Escobar G. Fisiología del tiroides. En: Tresguerres JAF, Aguilar E, Devesa J, Moreno B, eds. Tratado de endocrinología básica y clínica. Madrid: editorial Síntesis SA, 2000;1115-58.
13. Black RJ et al. Cancer incidente and mortality in the European Union. Cancer registry data and estimates of National incidence for 1990. Eur J Cancer. 1997;33:1075-107.
14. Deslile MJ, Schulemberger. Treatment of thyroid cancer in Europe. Acta EORTC. Thyroid Study Group.Hannover. Germany. 1991.
15. Hay ID, Klee GG. Thyroid cancer diagnosis and management. Clin.Lab. Med. 1993;13:725-34.
16. Schlumberger JM. Papillary and folicullar thyroid carcinoma. New.Engl. J Med 1998;338:297-306.
17. Cole ES, Lee K, Lauziere K, Kelton C, Chappel S, Weintraub B, et al. Recombinant human thyroid stimulating hormone: development of a biotechnology product for detection of metastatic lesions of thyroid cascinoma. Biotecnology. 1993;11:1014-24.
18. Meier CA, Braverman LE, Ebner SA, Veronikis I, Daniels GH, Ross DS, et al. Diagnostic use of recombinant human Thyrotropin in patients with throid carcinoma(phase I/II study): J Clin Endocrinol Metab. 1994;78:188-96.
19. Ladernson PW, Braverman LE, Mazzaferri EL, Brucker-Davis F, Cooper DS, Garber JR, et al. Comparison of administration of recombinant human thyrotropin with withdrawal of thyroid hormone for radioactive iodine scanning in patients with thyroid carcinoma. New Engl. J Med.1997;337:888-96.
20. Haugen BR, Pacini F, Reiners C, Schlumberger M, Ladenson PW, Sherman SI, et al. A comparison of recombinant human thyrotropin and thyroid hormone withdrawal for the detection of thyroid remnant of cancer. J Clin Endocrinol Metab. 1999;38: 3877-85.

Valoración radiológica de gónadas y suprarrenales (estado actual)

J. M. Remírez López

Hospital Infantil Universitario "M. Servet". Zaragoza. España.

El Radiodiagnóstico (diagnóstico por imagen), por su alta tecnología, es "piedra angular" para la determinación, pronóstico y, a veces, tratamiento (radiología intervencionista) de las enfermedades. Para el clínico solicitar un estudio radiológico constituye un rito enormemente tranquilizador. Ningún paciente acepta que un acto médico está finalizado a no ser que se le haya practicado dicho estudio. Ambos esperan resultados concluyentes al 100%. Tremenda equivocación, porque a las limitaciones de la técnica deberemos añadir las propias del "operador". Cierto que en esta eterna controversia no todo es verdad ni todo es mentira, más bien va a depender del color "del cristal con que se mira"… Me limitaré a exponer el "punto de vista" de la Radiología. Espero persuadir y convencer.

Las *glándulas suprarrenales* en el recién nacido son grandes a expensas de su corteza (más de 1/3 del tamaño renal). Nada más nacer hay un proceso de necrosis hemorrágica de la corteza fetal (90% de la corteza suprarrenal) que se reabsorbe al final del primer año de vida, reduciéndose y alcanzando su tamaño definitivo hacia el segundo. Ecográficamente, en proyecciones sagitales, tienen forma de "λ" o de triángulo isósceles y de "C" (de "croissant"), "V" o de "Y" en las axiales. En ese período su tamaño varía entre 10 y 30 mm de largo y de 2 a 5 mm de grosor. La ecogenicidad cambia con la edad. En los recién nacidos la médula es delgada e hiperecoica, rodeada de una gruesa capa cortical hipoecoica. Hacia el medio año son más pequeñas, hiperecoicas y sin diferenciación córtico/medular para desaparecer posteriormente en el tejido fibroso —entre el primer y tercer año—, adquiriendo las características adultas y haciéndose hipoecoicas.

Alteraciones congénitas: agenesia, hipoplasia e hipertrofia suprarrenal

La hipertrofia suprarrenal se da asociada a la agenesia renal. En ella la glándula pierde su forma habitual y adquiere una morfología discoidea.

Lesiones traumáticas (hemorragia suprarrenal)

Difícilmente encontramos hoy la triada clínica de masa abdominal palpable, anemia e ictericia gracias al uso de los ultrasonidos. Aunque pueden darse complicaciones raras (obstrucción intestinal, hipertensión o insuficuencia renal por trombosis de la vena renal) normalmente evoluciona de forma favorable. En estadíos iniciales, ecograficamente, apreciamos una masa suprarrenal homogénea e hiperecoica. Posteriormente es heterogénea con núcleo hipoecoico (por licuación del hematoma) para, progresivamente, disminuir de tamaño y desaparecer sin consecuencias. Puede calcificar sin significado alguno. Su diagnóstico diferencial más importante es con el del neuroblastoma neonatal. Un método aceptable para su distinción, puesto que este tumor tiene buen pronóstico y un diagnóstico razonablemente retrasado no lo empeora, son controles ecográficos seriados. La evolución ecográfica y los niveles elevados de catecolaminas en orina son útiles. Otras lesiones con las que puede confundirse son el secuestro pulmonar extralobar infradiafragmático y los quistes suprarrenales secundarios a hemorragias evolutivas (normalmente pseudo quistes). Los verdaderos —recubiertos de epitelio propio— son raros y se han descrito asociados al síndrome de Wiedemann-Beckwith.

Correspondencia: Dr. J. M. Remírez López.
Hospital Infantil Universitario "M. Servet".
Avda. Isabel La Católica, 1-3.
5009 Zaragoza. España.

Alteraciones inflamatorias: abscesos suprarrenales

Son raros y la mayoría de las veces secundarios a sepsis. A los signos clínicos de la hemorragia suprarrenal añadiremos los propios de infección: leucocitosis y fiebre. Ecográficamente se comportan como masa suprarrenal heterogénea con ecos "gruesos" de detritus o nivel de sedimento —que varía con la posición—. La presencia de reverberaciones o de focos hiperecoicos traduce la existencia de gas e incrementa la posibilidad diagnóstica.

Neoplasias suprarrenales medulares: neuroblastoma

Tumor maligno, sólido, extracraneal, más frecuente en niños y responsable del 15% de las muertes tumorales. Aparece entre el año y los 5 años, siendo la edad un factor de pronóstico. La localización más repetida es la abdominal (el 75%, de éstos, 2/3 partes son suprarrenales), en la cadena paravertebral (tienden a invadir el canal medular por los agujeros de conjunción) o en la pelvis (órgano de Zuckerkandl). Se han descrito síndromes paraneoplásicos: el S. de Kinsbourne o encefalopatía mioclónica (ataxia cerebelosa, opsoclonus y mioclonias) y los que excepcionalmente se manifiestan por diarrea crónica e hipopotasemia, producidos por secreción de un **P**éptido **I**ntestinal **V**asoactivo (**VIP**). Habitualmente existe una elevación de los niveles de catecolaminas y de sus metabolitos —ácidos vanilmandélico (VMA) y homovanílico (HVA)—. Existen varios sistemas para su estadiaje siendo el más utilizado el del Sistema Internacional para la Estadificación del Neuroblastoma (INSS). Su tratamiento varía en función del estadío tumoral.

Ecografía

El estudio de una masa abdominal palpable en el niño -tras la realización de una radiografía de abdomen- debe comenzar por la ecografía. Nos informará acerca del tamaño, forma, localización, ecoestructura y de su relación con otras vísceras (desplazamientos, englobamientos/invasiones vasculares o intrarraquídea), con ganglios linfáticos, hígado, o sobre la existencia de siembra peritoneal, ascitis o fistulización al colon. Generalmente son hiperecoicos o heterogéneos (hiperecoicos con áreas hipoecoicas secundarias a hemorragias, necrosis o degeneraciones quísticas), con calcificaciones puntiformes sin sombra posterior. En el recién nacido, suelen ser marcadamente hipoecoicos e incluso de naturaleza quística. La morfología de las metástasis hepáticas es variable. Pueden presentarse como una hepatomegalia difusa, hiperecoica, heterogénea o como nódulos hiper/hipoecoicos o quísticos. Otros estudios radiológicos (TAC y la RM) son más específicos para valorar su extensión. El diagnóstico diferencial, en el niño más mayor, debe establecerse con otros tumores de la estirpe neural (ganglioneuroblastoma, ganglioneuroma) generalmente por histología.

Tumores hiperfuncionantes. Carcinoma cortical suprarrenal

Raro en pediatría y muy maligno. Procede de cualquiera de las capas de la corteza. Suele ser productor de hormonas, originando en las niñas virilización y en los niños pseudo pubertad precoz. Manifestaciones poco frecuentes son el síndrome de Cushing, la feminización o el hipo aldesteronismo. Está relacionado, más que el adenoma, con el síndrome de Wiedeman-Beckwith y aparece hacia los 6 años. Ecográficamente son masas de gran tamaño, heterogéneas (por existencia de áreas de hemorragia y /o necrosis), siendo los más pequeños homogéneos. La TC es una técnica superior para valorar su extensión.

Hiperplasia suprarrenal congénita o síndrome adrenogenital

Enfermedad autosómica recesiva que origina una hiperplasia cortical difusa, fundamentalmente de la región reticular. Existe un fallo en la producción de cortisol o de aldosterona. Más del 80% se debe a un defecto en la enzima 21-hidroxilasa, el resto a déficit de la 11-hidroxilasa, 17 alfa hidroxilasa y 3- beta - esteroide deshidrogenasa. La manifestación clínica depende de la hormona que falte y de las características biológicas de las hormonas intermedias en exceso. En el déficit de 21 y de la 11-hidroxilasa la manifestación clínica más frecuente es la virilización. Un 75% presentan además un cuadro clínico de pérdida de sal. El de 3 - beta - esteroide deshidrogenasa origina genitales ambiguos en genotipos masculinos y cierta virilización en las niñas. Ecográficamente las glándulas están aumentadas manteniendo su morfología triangular aunque de aspecto cerebriforme. La diferenciación córtico medular está conservada. La normalidad de las mismas, en niños con genitales ambiguos, determina su origen extra suprarrenal.

Enfermedad de Colman

Fallo congénito en el metabolismo de los lípidos, por un déficit de la lipasa ácida lisosomal. Se produce un acumulo de colesterol y triglicéridos en los tejidos. Clínicamente, en las primeras semanas de vida, aparece un cuadro de hepato-esplenomegalia, vómitos, diarrea, esteatorrea y anemia, muriendo la mayoría al primer año de vida. Histológicamente hay un incremento del tamaño glandular, preservándose su morfología. La corteza presenta células con inclusiones lipídicas y abundantes áreas de necrosis y calcificaciones, respetándose la región medular. Ecográficamente hay hepato-espleno megalia, signos intestinales de enteritis y las suprarrenales son hiperecoicas con sombra posterior (por calcificaciones).

Valoración radiológica de la patología testicular

Los ultrasonidos constituyen la técnica ideal para el diagnóstico y manipulación de los diversos procesos escrotales puesto que las manifestaciones clínicas de dolor, tumefacción, enrojecimiento y/o masa son muy semejantes. Determinan si las lesiones son susceptibles de tratamiento quirúrgico urgente (torsión testicular, etc.) o conservador (alteraciones congénitas, procesos inflamatorios, etc.).

Alteraciones relacionadas con el "proceso vaginal"

El fracaso en su cierre o en el descenso testicular determina las entidades de criptorquidia, hidrocele y hernia inguino-escrotal.

Escroto agudo

Cuadro clínico de comienzo brusco caracterizado por dolor, aumento de volumen y signos inflamatorios. Es fundamental la práctica de estudios ecográficos comparativos de ambos escrotos, mediante Doppler color, para apreciar diferencias de la perfusión indicativas de tratamiento quirúrgico. Si éstos no son concluyentes deben completarse mediante estudios de medicina nuclear, resonancia magnética o cirugía exploratoria.

Epididimitis y orquitis agudas

Procesos inflamatorios generalmente secundarios a procesos infecciosos vesicales o prostáticos (en adolescentes pueden ser de origen sexual), traumatismos, idiopáticas o asociadas a anomalías anatómicas (uréteres ectópicos, válvulas, etc.). El área epididimaria más afectada suele ser la cabeza, acompañándose de engrosamiento de la pared escrotal y de hidrocele reactivo. Ecográficamente hay aumento de su tamaño y alteraciones de la ecogenicidad en función del tiempo evolutivo, originándose un incremento de la vascularización del epidídimo, testículo o de ambos.

Torsión de los apéndices testiculares

El apéndice de Morgagni es el que más frecuentemente se afecta**.** Suele palparse una pequeña masa visualizándose, directamente o por transiluminación, una mancha azulada bajo la piel escrotal, dato patognomónico que evita la ecografía en la que se aprecia, junto al epidídimo, una masa hiper o hipoecoica, a vascular, que puede calcificarse e incluso desprenderse localizándose en el escroto (escrotolito).

Torsión testicular

Obstrucción vascular, primeramente venosa y luego arterial, producida por el giro del testículo. El grado de isquemia dependerá del de torsión y de su persistencia. Existen dos tipos: *a)* extravaginal, sobre todo en neonatos o prenatal, *b)* intravaginal más frecuente en adolescentes. El inicio del dolor suele ser brusco mientras que en los procesos inflamatorios es progresivo.

En las primeras tres horas la ecografía suele ser normal para, posteriormente, presentar un incremento del tamaño testicular y de su ecogenicidad (homogénea o heterogénea). El cordón muestra en el lugar de la torsión un cambio brusco de calibre. Su región intra escrotal, edematosa, aparece como una masa extra testicular redonda, ovoide o helicoidal, rodeada por la cabeza del epidídimo. La ausencia de flujo sanguíneo confirma el diagnóstico. Torsiones incompletas (inferiores a 360º) pueden presentar cierto flujo arterial, precisando valoración comparativa del contra lateral. La medicina nuclear o la RM son medios diagnósticos de gran ayuda. Un testículo discretamente aumentado de tamaño y sin alteración de la ecogenicidad posee signos favorables de viabilidad, mientras que muy aumentado de tamaño, heterogéneo, con aumento del flujo periférico, sugieren infarto y necrosis. Si persistiese la duda diagnóstica en las etapas iniciales se impone la exploración quirúrgica.

Tumores escrotales

La ecografía confirma su existencia (100% de sensibilidad), determina su origen (90%), grado de vascularización y caracteriza el contenido. La RM, al no ofrecer mayor especificidad y ser más cara, no la sustituye. La TC evidenciará mejor su extensión. El diagnóstico definitivo implica la determinación de "marcadores" y la práctica de biopsia.

Tumores extra testiculares (raros)

Las *lesiones malignas* afectan al cordón en su gran mayoría (30%) y menos al epidídimo. El más frecuente es el *rabdomiosarcoma paratesticular*. Se origina en la pared del escroto o en el cordón espermático como masas bien delimitadas, de ecogenicidad variable (sólida, hipo o hiperecoica), muy vascularizadas que engloban o invaden al epidídimo y al testículo. La TC es un medio fundamental para determinar la extensión mientras que la RM lo es para establecer los límites respecto al epidídimo y al testículo.

Las *lesiones benignas* generalmente o son *tumores adenomatoideos* (raros en niños y de localización en el cuerpo del epidídimo) o lesiones quísticas. Los *tumores epididimarios* generalmente son quistes de origen linfático. Son anecoicos, de paredes finas, con refuerzo posterior e indiferenciables de los espermatoceles (dilatación quística del conducto deferente) salvo por la edad de aparición y por su contenido.

Tumores testiculares malignos primarios

Masas escrotales indoloras que aparecen por debajo de los 3 años y después de la pubertad. Si presentan dolor suele deberse a hemorragia intra tumoral. Se clasifican en dos grandes grupos:

Tumores de células germinales (Son el 70-90% de los primarios).

El *tumor del saco de Yolk o de seno endodérmico* es el más frecuente por debajo de los dos años. Existe una elevación sérica de la · feto proteína (al igual que en los tumores embrionarios). El segundo en frecuencia es el *teratoma*, más benigno cuanto menor sea la edad de aparición. Un 85% posee elementos bien diferenciados de las tres hojas embrionarias y el 15% poco diferenciados. Tumores de esta estirpe son los *teratocarcinomas, carcinomas embrionarios y coriocarcinomas*. El *Seminoma* es un tumor más frecuente en adultos de incidencia mayor en testes criptórquidos.

Tumores de células no germinales (estromales). Constituyen un 10%.

Los *tumores de las células de Leydig* frecuentemente, se manifiestan con virilización precoz por elaboración de andrógenos mientras que los *tumores de las células de Sertoli* lo hacen con ginecomastia al liberar estrógenos.

En la ecografía se aprecian o masas intratesticulares delimitadas o un aumento difuso del mismo. De ecogenicidad variable (hipo/hiperecoica) y morfología homo o heterogénea. La túnica albugínea puede estar afectada (de contorno irregular). Un 25% presentan hidrocele reactivo sin afectación de la piel escrotal. Si está afectada y hay un aumento difuso del testículo podemos presumir un proceso inflamatorio.

Tumores testiculares malignos secundarios

Son infiltrados leucótcos, linfomatosos o metástasis de tumores sólidos (histiocitosis, neuroblastoma, wilms, etc). Ecográficamente se manifiestan o como un testículo hipoecoico difusamente aumentado de tamaño o como nódulos hipoecoicos intratesticulares.

Tumores testiculares diversos

El *quiste epidermoide* es una lesión sólida, avascular, con anillos anecoicos "en capas de cebolla". El *gonadoblastoma* es un tumor mixto raro (más bien una disgenesia gonadal) que aparece en pacientes con fenotipo femenino y cariotipo masculino.

Traumatismos escrotales

Los ultrasonidos tienen un papel fundamental en el diagnóstico al estar su exploración física muy limitada por el dolor y el edema. La gradación va desde el hematoma escrotal hasta la rotura glandular, diagnóstico que implica una actuación quirúrgica inmediata. En la rotura los márgenes del testículo aparecen escasamente definidos, existe una línea anecoica o una interrupción del flujo de la arteria capsular. La RM puede ser fundamental para valorar el tratamiento quirúrgico. Los hematomas presentan un aumento de partes blandas y de ecogenicidad que varía evolutivamente hasta trasformarse en anecoica. Requieren tratamiento conservador. En niños son frecuentes los pequeños traumatismos con dolor escrotal debiéndose estar muy atento para diferenciarlos de otras lesiones coexistentes como son tumores y torsiones.

Manifestación escrotal de enfermedades sistémicas

Púrpura de Schönlein-Henoch

Sus síntomas escrotales pueden preceder a otras manifestaciones sistémicas. Los hallazgos ecográficos son análogos a los de la epididimitis inflamatoria. Hallazgos similares presenta el edema agudo hemorrágico en niños más pequeños y sin lesiones intestinales, renales o articulares. Edema escrotal idiopático. Es un edema, no hemorrágico, de origen probablemente alérgico, de comienzo repentino y con enrojecimiento de la pared escrotal. Hay un mínimo malestar que suele desaparecer en 2- 3 días. En la ecografía hay un engrosamiento de la pared escrotal e hipervascularización. Hiperplasia suprarrenal congénita. Entidad autosómica recesiva que determina la aparición testicular de restos adrenales que crecen bajo la influencia de la hormona adrenocorticotrópica. Lesiones análogas pueden apreciarse en pacientes con la enfermedad de Addison o el síndrome de Cushing.

Calcificaciones (microlitiasis)

Hallazgos casuales. Lesiones puntiformes múltiples, ecogénicas, uniformes, sin sombra posterior, de distribución difusa o periféricas y bilaterales. De etiología desconocida. Se han asociado con criptorquidismo, microlitiasis alveolar, fístula uretro-perineal congénita, etc. Se recomienda un control ecográfico anual por ser lesiónes potencialmente malignas.

VALORACIÓN RADIOLÓGICA DE LA PATOLOGÍA OVÁRICA

El diagnóstico y manejo de las alteraciones gonadales en niñas implica una conjunción entre pediatra, endocrinólogo, cirujano y radiólogo pediátricos —y una habilidad por éste dada su dificultad exploradora— siendo imprescindible su estrecha colaboración.

Los *ovarios*, excepto en el recién nacido, son difíciles de demostrar en menores de tres años. De localización muy variable están, generalmente, por delante de los vasos iliacos internos. Su tamaño, morfología y posición varían con el estímulo hormonal presentando cambios en función de la edad -*ciclo vital*- determinados por un aumento de tamaño y la presencia de folículos (maduración) y variaciones en función del *ciclo menstrual* (fase folicular, de ovulación y luteínica).

Masas ováricas

Afortunadamente la mayoría de las masas ováricas en niñas son quistes.

Quistes del recién nacido

Son hallazgos casuales. Están producidos por el estímulo hormonal materno. El *quiste simple* es unilocular, anecoico y de pared fina mientras que el complicado posee septos, sedimento o coágulos y sus paredes son gruesas. Los mayores de 4 cms, por su riesgo de rotura o torsión deben ser tratados. En niñas pospúberes son frecuentes los funcionantes, patológicos o hemorrágicos. Son debidos a la falta de involución de un folículo de Graff o del cuerpo lúteo. Las características de los hemorrágicos dependen de la antigüedad de la hemorragia. Inicialmente son anecoicos (sangre fresca) pasando a ser ecogénicos (coágulo) para volver a ser anecoicos por su licuación.

El *Cistoadenoma* es raro en pacientes de menos de 20 años. La forma serosa es algo más frecuente que la mucinosa. El tamaño oscila desde pequeñas a grandes masas predominando éstas últimas. Poseen paredes gruesas, pueden presentar septos finos. El contenido suele ser hipo o anecoico. Raramente degeneran.

El *Teratoma quístico* es una lesión congénita originada de las tres hojas blastodérmicas (ecto, meso y endodermo). Por su histología son clasificados, en maduros (90%), inmaduros y malignos. Un 80% se da en niñas púberes, aunque pueden aparecer en niñas pre o post menárquicas. Su ecografía es variada en función de los componentes oscilando entre masa heterogénea (75%), masa quística-anecoica (12,5%) o masa sólida (12,5%).

Lesiones malignas primitivas

Representan el 1% de las neoplasias malignas. Del 60 al 90% corresponden a tumores de células germinales siendo el disgerminoma el más frecuente. El tumor de seno endodérmico, el teratoma maligno, los tumores malignos mixtos de células germinales, el carcinoma embrionario y el coriocarcinoma proceden de esta estirpe. Un 10-13% son de los cordones sexuales estromales (células de Sertoli-Leydig o granulosa-teca) y un 5-10% son carcinomas de células epiteliales. Suelen acompañarse, por ser hormono-excretantes, de endocrinopatías.

Ecográficamente los *tumores de células germinales* y los *tumores estromales* se presentan como masas heterogéneas de septos gruesos aunque una minoría lo hacen como masa sólida. Los de la *granulosa-teca* y los de las *células de Sertoli-Leydig* se comportan como masa sólida. Los *tumores epiteliales* malignos presentan una morfología sólida o heterogénea con diseminación peritoneal, con implantes nodulares, omentales o mesentéricos.

Lesiones malignas secundarias

Entre las más frecuentes tenemos el infiltrado leucémico, linfomatoso o del neuroblastoma, etc. La manifestación ecográfica habitual es la de un ovario uniformemente aumentado de tamaño con una ecogenicidad —respecto a la del útero— igual o mayor.

Procesos inflamatorios pélvicos

Suelen comenzar como infecciones vaginales -generalmente de transmisión sexual- para, ascendiendo, originar endometritis, salpingitis o piosálpinx (absceso tubárico). Si progresan a peritoneo determinan el complejo tubo-ovárico. Menos frecuentemente son una consecuencia de infecciones contiguas (apendicitis, intestinales, postoperatorias…). Los hallazgos ecográficos dependerán de su estadío. Inicialmente son escasos.

A nivel uterino hay un aumento de tamaño y de la ecogenicidad con pérdida de la definición de sus estructuras ("signo del útero mal definido"). En el piosálpinx la trompa aparece como una estructura tubular de paredes gruesas y dilatadas, llena de líquido con ecos de bajo nivel.

A nivel del ovario tiene un espectro de presentación variado. *a)* Un ovario aumentado de tamaño, ecogénico y con pequeños abscesos. *b)* "Masa anexial" escasamente definida y que constituye el complejo tubo ovárico. *c)* Imagen de absceso tubo ovárico: masa de paredes gruesas, heterogénea (frecuentemente hipoecoica) con septos y ecos internos o nivel líquido (detritus). Puede tener zonas hiper-refringentes con sombra secundarias a la existencia de gas. Hay un aumento de la circulación periférica con patrón de flujo de baja resistencia.

Torsión anexial

Rotación completa o incompleta sobre el pedículo vascular que compromete la circulación arterial, venosa y linfática originando desde una congestión ovárica hasta un infarto hemorrágico. Afecta al ovario y a la trompa con un espectro de lesiones que van desde el edema hasta la necrosis. Es más frecuente en jóvenes. Clínicamente se produce un dolor agudo en la región púbica o en ambas fosas iliacas, vómitos, masa pélvica y leucocitosis. Suele haber antecedentes de cuadros análogos de menor intensidad. Puede darse en un anexo normal (probablemente por la excesiva motilidad del ovario) o patológico (que contenga quiste, tumor o infiltración). Éstos son más frecuentes en recién nacidas o en niñas pequeñas.

Las manifestaciones ecográficas dependerán del momento evolutivo y de si se ha producido en un ovario normal o patológico. Inicialmente existe un ovario aumentado de tamaño con folículos dilatados. Un signo específico de la misma es la presencia de múltiples quistes ováricos periféricos de pequeño tamaño (entre 8-12

mm) debidos al trasudado de líquido a los folículos por congestión vascular. Otros hallazgos importantes son la presencia de una trompa dilatada o de líquido libre peritoneal. El Doppler color no es concluyente en un 65% de casos ya que la ausencia flujo en el ovario torsionado no lo confirma ni el registro de señal arterial tampoco excluye la torsión. Debe sugerirse ésta posibilidad ante un cuadro de sospecha clínica de torsión ovárica si el análisis morfológico bidimensional es típico.

Conclusiones

La Radiología ("piedra angular" para el diagnóstico, pronóstico y, a veces, tratamiento de las enfermedades) generalmente requiere el uso de radiaciones ionizantes. Estas no son inocuas; son contaminantes; son caras y son acumulativas. Su empleo en el niño, por la mayor radio sensibilidad respecto al adulto, multiplica los riesgos y, por la mayor perspectiva de vida de aquel, la posibilidad de originar lesiones tardías (cáncer o mutaciones genéticas). Los beneficios derivados de su aplicación superan ampliamente los posibles peligros. Su omisión —cuando sean necesarias y por temor a éstos— sería una imprudencia temeraria no menor que la de su utilización, cuando no estén justificadas, por razón de sus ventajas. Tal es así que su manejo está regulado por múltiples normas nacionales e internacionales.

El Real Decreto 1976/1999, de 23 de diciembre exige a los servicios de radiología implantar unos protocolos (o normas de actuación) que incluirán aspectos de justificación y optimización de su empleo. Protocolos que pudieran discrepar, e incluso ser contrarios, con los existentes en otras unidades clínicas de un mismo hospital.

El Real Decreto 815 / 2001, de 13 de julio, sobre justificación de su uso establece que se considerará otras técnicas alternativas que no requieran exposición a las radiaciones ionizantes o impliquen una exposición menor". Prescriptor y radiólogo deberán involucrarse en el proceso de justificación. *La decisión final de la justificación quedará a criterio del radiólogo, quedando prohibidas las exploraciones que no puedan justificarse.*

Un *estudio radiológico* está *indicado* cuando proporciona un beneficio y estará *justificado* cuando, además de estar indicado, no posea otra alternativa más inocua. Si por "calidad radiológica" entendemos conseguir la máxima información médica con el menor coste (biológico y económico) y la mayor rapidez, la ecografía es un medio diagnóstico ideal en pediatría. Cuando ésta no sea concluyente, la RM (u otras) pueden aportar información adicional valiosísima.

A pesar de su alta tecnología no olvidemos que los estudios radiológicos son pruebas complementarias de la historia clínica. Porque lo complementario nunca puede ser esencial, insto a realizar excelentes historias clínicas (anamnesis, inspección, palpación, percusión y auscultación). Evitarán, estoy seguro, muchísimas radiaciones inútiles. Los hombres del mañana —niños hoy— nos lo agradecerán. En su nombre me permito hacerlo ahora.

Bibliografía

Pérez-Candela V, Lucaya J. The First 30 Years of the ESPR The History of Paediatric Radiology in Europe. Congress of European Society of Paediatric Radiology, London. 1993.

Brenner David J, Elliston Carl D et al. Estimated Risks of Radiation-Induced Fatal Cancer from Pediatric CT. AJR. 2001;176:289-6.

Brenner Di. Estmating cancer risk from Pediatric CT: going from the qualitative to the quantitative. Pediatr Radiology. 2002;32: 228-31.

Radiation and Pediatric computed tomography. A guide for healthcare providers. Society for Pediatric Radiology (Disponible en: htpp: // www. pedrad.org) and National Cancer Institute. (Disponible en http://www.Cancer.org), 2002.

UNSCEAR 2000 Médical Radiation Exposures, Annex D. United National Scientific Committee on the effects of Atomic Radiation Report to the General Assembly; New York.

Marilyn J, Siegel MD. Pediatric sonography. Lippincott Williams & Wilkins.

Ron E. Ionizing radiation and cancer risks: evidence from epidemiology. Ped Radiology. 2002;32:232-7.

Sloviss TL. Conference on the ALARA (as low as reasonably achievable) concept in Pediatric CT: intelligent dose reduction. Pediatr Radiol. 2002;32:2 17-8.

Donald P. Frush et al. Tomografía computarizada y riesgo de radiaciones: lo que deben saber los proveedores de asistencia sanitaria pediátrica. Pediatrics (ed. Española) 2003;56(4): 2 16-22.

"Cuantifican el riesgo de cáncer provocado por las radiografías". El Médico Interactivo, Diario electrónico de la Sanidad, 09/02/04. Disponible: http//www.elmedicointeractivo.com/noticias.

Niños, dosis de radiaciones con tomografía computarizada y concepto ALARA. Comentarios. Pediatrics (Esp) 2003;56(4):185-6.

Pérez-Candela V et al. Estado actual del diagnóstico por la imagen en Pediatría. Guía Clínica. XXXI Reunión Anual Conjunta Sociedad Canaria de Pediatría. Fuerteventura 2002. BSCP Can Ped. 2002;26:2-3.

Aso C, Enríquez G, Fité M, Torán N, Piró C, Piqueras J, Lacaya J. "Gray-Scale and Doppler Sonography of Scrotal Disorders in Children: An Update". Radio-Graphics 2005;25:1197-214.

Michael P, Federle MD, Mitchell E, Tublin MD, Donald M, Yealy MD. "ER CT can be benefit or bane". RSNA 2006 special focus session on the use of CT in the emergency room. RSNA News, December 2006.

XXIX Congreso Nacional de la Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica

CRECIMIENTO

1
GENOTIPADO DEL GEN GH1 EN POBLACIONES CON RETRASO CRÓNICO DE CRECIMIENTO

A. Carrascosa Lezcano, C. Esteban Redondo, L. Audí Parera, M. Fernández Cancio, P. Andaluz López y D. Yeste Fernández

Hospital Valle de Hebrón, Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Raras (CIBERER), ISCIII. Servicio de Pediatría, Unidad de Endocrinología Pediátrica, Institut de Recerca Valle de Hebrón. Barcelona. Correo electrónico: laudi@ir.vhebron.net

Antecedentes. Para establecer las bases moleculares del déficit aislado idiopático de GH es necesario conocer la secuencia completa del gen GH1. Este gen comporta una alta densidad de polimorfismos (SNP). Para poder analizar el diagnóstico en pacientes ha sido necesario establecer el mapa completo de SNPs en una población adulta control de talla normal (-2 a + 2 SDS) (Esteban 2007).

Pacientes y método. Se ha estudiado una población de 683 pacientes índice con retraso crónico de crecimiento, entre los cuales 303 tenían el antecedente de retraso intrauterino de crecimiento. Se ha secuenciado el gen GH1 y se ha establecido, en cada caso, el genotipo para los 25 SNPs de la población control, detectándose además otros cambios distintos de los SNPs.

Resultados. 81 pacientes índice (11,8% de la población de pacientes) presentan, en heterocigosis, cambios distintos de los 25 SNPs, susceptibles de asociarse con el fenotipo. El total de cambios puntuales o múltiples detectados asciende a 53, localizándose 20 de ellos (38%) en las regiones promotora y 5'UTR (4 de ellos implican más de 5 nucleótidos y se localizan en regiones de respuesta a factores de transcripción como VDR y ácido retinoico), 24 (45%) se localizan en intrones y 9 (17%) en exones. De los 9 cambios en regiones codificantes, 7 (13,2% de los cambios) predicen un cambio de aminoácido y están presentes en un total de 9 pacientes (1,3% del total de pacientes). Se ha establecido, en cada caso, el genotipo para los 25 SNPs presentes en la población control detectándose otros cambios en la secuencia distintos de los SNPs.

Conclusiones. Las bases moleculares de los estados de deficiencia de GH durante la infancia comportan la implicación del gen GH1 en un 11,8% de los casos. La región promotora puede contribuir provocando disminución de la cantidad de proteína producida, mientras que algunos cambios intrónicos contribuyen a un procesamiento anómalo del mRNA y los cambios de aminoácido predicen la producción de proteínas con actividad biológica disminuída. El diagnóstico molecular deberá además analizar el genotipo para los 25 SNPs por su asociación con la talla en la población control.

2
ANÁLISIS DE LA INCIDENCIA DE DELECIONES/DUPLICACIONES DE PAR1 EN PACIENTES CON TALLA BAJA IDIOPÁTICA (TBI) MEDIANTE MLPA

S. Benito Sanz, LF. Magano, D. Gorbenko del Blanco, P. Lapunzina, R. Gracia, J. Argente y K.E. Heath

Servicio de Endocrinología. Hospital Infantil Universitario Niño Jesús, Universidad Autónoma de Madrid. Hospital Universitario La Paz, Universidad Autónoma de Madrid. Madrid.
Correo electrónico: sara_bsanz@yahoo.es

Introducción. Los pacientes con talla baja idiopática (TBI) representan un grupo heterogéneo que cursan con talla baja de causa desconocida. Se han encontrado mutaciones en el gen *SHOX* en una proporción variable (2-22%) de los casos diagnosticados con TBI. El gen *SHOX* esta localizado en la región pseudoautosómica 1 (PAR1) de los cromosomas sexuales. Estudios recientes en nuestro laboratorio han identificado la presencia de un nuevo tipo de deleciones de la PAR1, localizadas en el flanco distal 3´ del gen *SHOX* en pacientes con discondrosteosis de Léri-Weill (DLW) (Benito-Sanz et al, 2005). Dichas deleciones representan la causa más frecuente de DLW (38%) en la población española (Benito-Sanz et al, 2006).

Objetivos. Investigar la incidencia de deleciones de PAR1, en el flanco distal 3´ del gen *SHOX*, en una cohorte de pacientes con TBI.

Pacientes y métodos. Mediante la técnica MLPA ("Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification", MRC-Holland) hemos investigado la distribución y frecuencia de deleciones y duplicaciones a lo largo de PAR1 en un total de 93 pacientes con TBI, en los que no se detectó ninguna deleción o mutación del gen *SHOX* mediante el análisis de microsatélites y SNPs, dHPLC y secuenciación.

Resultados. Hemos identificado alteraciones a lo largo de PAR1 en 25/93 índices con TBI (26,9%), de los cuales 17 (18,3%) presentaron una deleción en PAR1 en el flanco distal 3´ del gen *SHOX* (ver tabla). *Verificación necesaria mediante un método alternativo.

Gen/Región	Sonda MLPA	Tipo de mutación	Frecuencia
SHOX exón 2*	L6220	Deleción	1 (1,1%)
SHOX exón 4*	L1331	Deleción	1 (1,1%)
SHOX exón 6b*	L0709	Deleción	1 (1,1%)
Xp22.32-PAR1*	L5097	Deleción	3 (3,2%)
Xp22.32-PAR1	L5099, L5100, L5101	Deleción	2 (2,1%)
Xp22.32-PAR1	L5101	Deleción	14 (15%)
Xp22.32-PAR1	L5101	Deleción	1 (1,1%)
	L5102, L5103	Duplicación	
OA1*	2975-L2406	Deleción	2 (2,1%)

Conclusiones. *1)* En nuestra cohorte, el 26,9% de pacientes con TBI presentan deleciones o duplicaciones de PAR1. *2)* El 18,3% de los índices con TBI presentan una deleción en el flanco 3´ del gen *SHOX*, donde se encuentra localizado un elemento regulador de la transcripción ("enhancer") del mismo. *3)* En aquellos individuos que presentan una única sonda delecionada es necesario excluir la presencia de polimorfismos en las secuencias de hibridación de la sonda. *4)* La técnica MLPA representa un método rápido, económico y fiable para el análisis del gen *SHOX* y de PAR1 en muestras individuales de pacientes con TBI.

3
DIVERSIDAD FENOTÍPICA EN ALGUNAS MUTACIONES PTPN11. RENDIMIENTO DIAGNÓSTICO DEL ESTUDIO MOLECULAR DE LOS SÍNDROMES NOONAN, LEOPARD Y WATSON

B. Ezquieta Zubicaray, M. Pinto, E. Guillen Navarro, Sanchez Pozo, P. Lapunzina, M. Zapico, M. Alonso, J. Pozo, A. Santana, E. Castillo, C. Luzuriaga, J. Cueto, R. Yturriaga y R. Muñoz-Pacheco

Hospital Universitario Infantil Gregorio Marañón Madrid. Hospital Severo Ochoa Madrid. Hospital V Arrixaca Murcia. Hospital 12 Octubre Madrid. Hospital la Paz Madrid. Hospital Universitario Alicante. Hospital Ramón y Cajal Madrid. Hospital Niño Jesús Madrid. Hospital M Insular Las Palmas. Hospital C Haya Málaga. Hospital Tarrassa. Hospital Marques Valdecilla. Laboratorio Diagnóstico Molecular Bioquímica. Madrid.
Correo electrónico: bezquieta.hgugm@salud.madrid.org

Objetivo. Estudio molecular de PTPN11 en pacientes y familiares con S. Noonan (SN) y otros síndromes asociados, Leopard (SL) y Watson (SN+neurofibromatosis).

Pacientes y métodos. 74 casos índice y 21 familiares (padres y hermanos de 72 familias) procedentes de Hospitales del ámbito nacional, Servicios solicitantes: Dismorfólogos/Genetistas (G), Pediatras/Endoc Pediatras (P) y Cardiólogos (C). Secuenciación directa de PTPN11 en tres niveles: A, ex 3-7-8-13; B, ex 2-4-12; y C, resto ex.

Mutación	Pac	Fam/ Esp	Fenotipo esperado*	Servicio (G, P, C)	Fenotipo expresado
N308D	7	3/4	Noonan	G, P, C	Noonan
M504V	3	1/2	Noonan	G (2), P	Noonan
F285C, F285L, F285S	3	1/2	Noonan	G, P (2)	Noonan
G60A	1	E?	Noonan	G	Noonan
D61G	1	E?	Noonan	G	Noonan
F71L	1	E?	Noonan	P	Noonan
T73I	1	E?	Noonan	P	Noonan
Q79R	1	F	Noonan	G	Noonan
Y62D	1	E?	Noonan	P	Noonan
E139D	1	E?	Noonan	G	Noonan
Q256R	1	E?	Noonan	G	Noonan
P491T	1	E?	Noonan	P	Noonan
Y279C	1	F	Noonan	G	Leopard
T468M	1	E	Leopard	P	Noonan
T468M**	1	F	Leopard	C	Watson

*Según Human Genome Mutation Database (HGMD) actualizado Dic 2006;
**Dos hermanos y padre afectos.

Conclusiones. *1)* El estudio aplicado tiene buen rendimiento diagnóstico, similar al descrito en otras series amplias de poblaciones (30-50%, Tartaglia et al (2006) Am J Hum Genet). *2)* Se ha detectado que el % de caracterización es muy variable (100%-10%) en función del centro y/o tipo de especialista solicitante, e incluso de la progresión temporal de solicitudes. De cualquier manera debe tenerse presente que otros genes autonómicos, KRAS y SOS1, están abriendo el espectro del estudio a realizar en estos pacientes. *3)* Distintos fenotipos asociados a una misma mutación, T468M (típica de SL), que hemos encontrado en una forma esporádica de SN y también asociada a neurofibromatosis, en una forma familiar (dos hermanos y padre afectos).

Financiado por FIS Proyectos 030405 y 061179.

4
TALLA ADULTA EN EL HIPOTIROIDISMO CONGÉNITO (HC) DETECTADO POR CRIBADO NEONATAL

Z. Galve Pradel, E. Mayayo, J. I. Labarta y A. Ferrández Longás

Servicio de Endocrinología. Hospital Infantil Miguel Servet de Zaragoza. Zaragoza.
Correo electrónico: zenagalve@yahoo.es

Objetivo. Evaluar la Talla adulta y los posibles factores relacionados en los pacientes con HC detectado por cribado neonatal en el periodo 1979-1988.

Pacientes y métodos. 24 pacientes (19 mujeres y 5 varones) tratados desde los 15,8 ± 6,0 días. Etiología: agenesia: 15 casos ectopia: 9 casos. Parámetros analizados: *a)* Relativos a la severidad del HC: etiología, índice clínico (Letate et al), niveles de TSH y T4t al diagnostico, maduración ósea inicial. *b)* Relativos al tratamiento: edad comienzo, dosis promedio de LT4, nivel promedio de T4t en el primer año, tiempo de normalización de TSH. *c)* Factores genético-ambientales: Talla diana, F. socioeconómico (E. Graffar). *d)* Relativos al crecimiento previo: Longitud /Talla (RN, 6 m. 1 a, 2 a, comienzo pubertad, menarquia), incremento de talla desde la pubertad y desde la menarquia, edad pico máximo velocidad de crecimiento. *e)* Relativos a la pubertad: edad comienzo, edad menarquia, años desde la telarquia a la menarquia. Los resultados se expresan en media ± DE y en SDS respecto a los controles del Centro "Andrea Prader" de Zaragoza.

Resultados. G. Total: talla adulta: 0,0 ± 1,0 SDS, talla diana: -0,7 ± 0,9 SDS (p = 0,0001), Mujeres: talla adulta: 162,8 ± 5,8 cm (0,0 ± 1,0 SDS). Talla diana: 158,1 ± 5,7 cm (-0,8 ± 1,0 SDS) (p = 0,001); varones: talla adulta: 175,2 ± 6,2 cm (-0,2 ± 0,8 SDS), talla diana: 171,5 ± 3,4 cm (-0,6 ± 0,4 SDS). La talla adulta se relaciona en el grupo total y en las mujeres con la talla diana (r: 0,57; p = 0,003 y r: 0,58; p = 0,008, respectivamente), con la talla del padre y de la madre y con la talla a los 2 años, al comienzo de la pubertad y en la menarquia. También se ha constatado relación con la severidad bioquímica inicial del HC.

Conclusiones. *1).* La talla adulta de los pacientes con HC detectados por cribado neonatal es normal con respecto a la población de referencia y superior a la talla genética. *2).* El crecimiento desde los 2 años de edad hasta su finalización esta sometido a la misma influencia genética que la población general.

5
UNA NUEVA FORMA DE DÉFICIT DE CRECIMIENTO POSTNATAL POR MUTACIONES EN EL GEN *IGFALS*

A. Campos Barros, V. Barrios[1], F. Díaz[1], J. Pozo[1], G.A. Martos[1], C. Bezanilla[2], M. Caimari[3], R. Gracia[2], K.E. Heath[1] y J. Argente[1]

Endocrinología.[1]Hospital Infantil Universitario Niño Jesús, Universidad Autónoma Madrid. [2]Hospital Universitario La Paz, Madrid. [3]Hospital Universitario Son Dureta, Palma de Mallorca.
Correo electrónico: acamposbarros@yahoo.es

Introducción. Los factores de crecimiento, IGF-I e IGF-II, circulan en el suero en forma de complejo ternario de 150KDa constituido por IGF-I/II-IGBP-3/5 y una glicoproteína transportadora de 85KDa, la subunidad ácido lábil (ALS). La síntesis de ALS, al igual que IGF-I e IGFBP3 es dependiente de GH. Se han descrito dos mutaciones diferentes en el gen codificante de ALS (*IGFALS*; 16p13.3) en dos pacientes con déficit de crecimiento postnatal y niveles circulantes bajos de IGF-I e IGFBP-3 sin deficiencia de GH, lo que indica que ALS desempeña una función relevante en la regulación de la biodisponibilidad de IGF-I/II durante el crecimiento postnatal.

Pacientes y métodos. Presentamos tres varones no relacionados, diagnosticados de talla baja idiopática con niveles circulantes significativamente disminuidos de IGF-I, IGFBP-3 y ALS, sin deficiencia de GH. Los datos más relevantes al diagnóstico se reflejan en la tabla adjunta.

Estudios moleculares: Cribado mutacional de las secuencias codificantes, transiciones intrón/exón y secuencias reguladoras de los genes *GHR, IGFBP3 e IGFALS* mediante dHPLC y secuenciación automática.

Resultados. No se encontraron mutaciones en *GHR* e *IGFBP3*. En *IGFALS* se identificaron dos mutaciones en homocigosis, no descritas previamente, en los tres casos índices estudiados: N276S (casos 1 y 2) y Q320X (caso 3). La mutación N276S afecta a un residuo filogenéticamente conservado, localizado en el dominio rico en leucinas de ALS. La mutación Q320X genera una proteína truncada que carece del extremo carboxiterminal. Los progenitores eran portadores heterocigotos de las mutaciones.

Conclusiones. *1)* Las mutaciones recesivas N276S y Q320X del gen *IGFALS* disminuyen drásticamente los niveles séricos de ALS, provocando una marcada disminución de las concentraciones de IGF-I e IGFBP-3 debido a la reducción de complejos ternarios. *2)* La existencia de mutaciones en el gen *IGFALS* debe considerarse una posible causa de déficit de crecimiento postnatal en pacientes con deficiencia de IGF-I e IGFBP3 sin déficit de GH.

6
MUTACIONES EN EL EXÓN 4 DEL GEN NPR2 NO CONTRIBUYEN AL RETRASO DE CRECIMIENTO EN LA POBLACIÓN ESPAÑOLA

L. Audí Parera, C. Esteban Redondo, A. Carrascosa Lezcano, M. Fernández Cancio, M. Clemente León y M. Gussinyé Canadell

Hospital Valle de Hebrón, Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Raras (CIBERER), ISCIII. Servicio de Pediatría, Unidad de Endocrinología Pediátrica, Institut de Recerca Hospital Valle de Hebrón. Barcelona.
Correo electrónico: laudi@ir.vhebron.net

Antecedentes. El pétido natriurético tipo B (CNP-B, referencia 4882 del NCBI) es un importante regulador del cartílago de crecimiento que actúa a través del receptor guanilil ciclasa B para iniciar la cascada de cGMP. Los ratones knockout para la proteina CNP-B son enanos (Chusho 2001). En humanos se han descrito mutaciones en el gen NPR2 como causa de displasia acromesomélica de Maroteaux (AMDM) así como talla baja en familiares portadores obligados de mutaciones (Bartels 2004). En el exón 4 de este gen se localizan 3 mutaciones que dan lugar a cambio de aminoácido (Y338C, I364fsX376, R371X) y 2 polimorfismos (rs28764009 y rs28764010). La mutación I364fsX376, situada en el exón 4 de NPR2, ha sido descrita asociada a talla baja en una familia con un paciente homocigoto afecto de AMDM. Se ha postulado una incidencia de mutaciones en NPR2 de 1/30 en la población con talla baja idiopática (Olney 2005 y 2006).

Objetivo. Establecer la incidencia de mutaciones en el exón 4 del gen NPR2 en una población control española de talla normal y en niños con retraso crónico de crecimiento.

Controles y pacientes. La población adulta control se compone de 307 adultos (164 mujeres y 143 hombres), con talla entre -2 y +2 DS para nuestra población; la población de niños con retraso de crecimiento comprende 412 niños con talla inferior a -2SDS de los cuales 253 habían presentado retraso intrauterino de crecimiento (RIUC).

Método. A partir de ADN extraído de sangre periférica se realizó la amplificación por PCR del exón 4 del gen NPR2. El genotipado se realizó por secuenciación automática. Las secuencias obtenidas se compararon con las secuencias de referencia de ADN, ARNm y proteína para este gen (AL133410, NM_003995 y AAH96341, respectivamente).

Resultado. Ningún control de talla normal ni ningún niño con retraso de crecimiento presentó mutaciones ni polimorfismos en el exón 4 del gen NPR2. Las secuencias obtenidas se correspondían exactamente con las secuencias de referencia para este gen (ADN genómico, ARNm) (NCBI).

Conclusión. Cambios en la secuencia del exón 4 del gen NPR2 no parecen asociarse a talla baja en población española.

Caso	Edad cronol.	Edadósea	Talla (DE)	IGF-I (ng/mL)	IGFBP-3 (mg/L)	ALS*) ?µg/mL	Control (años)	Pubertad (años)
1	4	3	-2,2	24 ↓↓	< 0,3 ↓↓	0,51 ↓↓	11	13
2	4	3	-3,8	30 ↓↓	0,4 ↓↓	0,90 ↓↓	10	12
3	16	13	-3,0	32 ↓↓	< 0,3 ↓↓	0,30 ↓↓	5	15

*Valores de normalidad: 14,3 ± 6,1;

7
CARACTERIZACIÓN CLÍNICA, BIOQUÍMICA Y MOLECULAR DEL SÍNDROME DE GH BIOINACTIVA DEBIDA A LA MUTACIÓN PHE25TYR EN EL GEN GH1

C. Esteban Redondo, A. Pérez Arroyo, L. Audí Parera, M. Fernández Cancio, P. Andaluz López y A. Carrascosa Lezcano

Hospital Valle de Hebrón, Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Raras (CIBERER), ISCIII.
Servicio de Pediatría, Unidad de Endocrinología Pediátrica, Institut de Recerca Hospital Valle de Hebrón.
Barcelona.
Correo electrónico: laudi@ir.vhebron.net

Antecedentes. Para establecer las bases moleculares del déficit aislado idiopático de GH se ha secuenciado el gen GH1 en una población de 683 pacientes índice con retraso crónico de crecimiento y se ha establecido, en cada caso, el genotipo para los 25 SNPs presentes en la población control (Esteban 2007), detectándose otros cambios en la secuencia, en heterocigosis, distintos de los SNPs en 81. Entre los 53 cambios detectados, 7 localizados en exones (13,2% de los cambios) predicen un cambio de aminoácido (aa) y están presentes en 9 pacientes índice (1,3% de los pacientes); 4 de estos cambios de aa (Arg19Hys, Phe25Tyr, Val173Leu, Ile179Leu) no han sido descritos en la literatura.

Objetivos. Analizar las características clínicas y bioquímicas de dos familias no relacionadas portadoras en heterocigosis de la mutación Phe25Tyr y realizar el estudio funcional *in vitro* de la GH mutada Phe25Tyr.

Métodos. Estudio antropométrico, bioquímico y molecular de un paciente y padres (familia 1) y de dos hermanos (familia 2); análisis filogenético de la mutación Phe25Tyr; estudio teórico de la interacción de Phe25Tyr con GHR; obtención de GHs recombinantes normal y mutada (Phe25Tyr); ensayos de bioactividad de GHs recombinantes normal y mutada (Phe25Tyr).

Resultados. Las dos familias no relacionadas son portadoras de un alelo idéntico para la mutación y para los 25 SNPs de GH1. Los 3 pacientes prepuberales afectos se diagnostican hacia los 9 años de edad con tallas inferiores a -3SDS, pruebas de secreción de GH e IGF-1 disminuidos y responden adecuadamente al tratamiento con GH. La Phe25Tyr podría haberse originado por recombinación con GH2 que presenta una Tyr en esta posición. El cambio Phe25Tyr podría afectar la interacción de GH con la 2ª molécula de GHR. La proteína Phe25Tyr presenta una inmunoreactividad 30% disminuida. En condrocitos humanos fetales la GH normal estimula la expresión de IGF-1 en presencia de vitamina D, mientras que la Phe25Tyr no estimula IGF-1 y aumenta GHR y IGFR1.

Conclusiones. Dos familias españolas son portadoras de un alelo de GH1 con la mutación Phe25Tyr que da lugar a un síndrome de GH bioinactiva cuyas bases moleculares demonstramos *in vitro*.

8
SÍNDROME DE SOTOS. HALLAZGOS CLÍNICOS, HORMONALES Y RADIOLÓGICOS

R. Cardona Hernández[1], J.M. Rial Rodríguez[1], C. Toledo[2], R. Duque Fernández[2], D.S. Romero Ramírez[2] e I. Rodríguez Rodríguez[1]

Unidad de Neurología Pediátrica, Departamento de Pediatría.
[1]Hospital Universitario Nuestra Señora de Candelaria, Sta Cruz de Tenerife.
[2]Unidad de Endocrinología Pediátrica. Santa Cruz de Tenerife.
Correo electrónico: roquecardona@yahoo.es

El síndrome de Sotos fue descrito por el profesor Sotos en 1964 que describió 5 niños que presentaban rasgos faciales característicos, aumento excesivo del crecimiento corporal y retraso psicomotor.

Objetivos. *1)* Caracterización fenotípica de una muestra de pacientes canarios afectos de Síndrome de Sotos. *2)* Realizar un estudio somatométrico y endocrinológico de estos niños. *3)* Hacer constar los hallazgos de neuroimagen.

Material y métodos. Estudio prospectivo-descriptivo donde se revisaron los pacientes afectos de síndrome de Sotos seguidos en consultas externas de nuestro hospital. Se realizó una revisión multidisciplinar que comprendía valoración por neurología pediátrica, endocrinología pediátrica y genetista. Se realizaron determinaciones analíticas que incluían perfil hormonal suprarrenal, gonadal, tirodeo, hormona de crecimiento y metabolismo hidrocarbonado. Se valoró igualmente maduración ósea y estudios de neuroimagen.

Resultados. Se estudiaron 7 pacientes afectos de S. de Sotos, 4 de sexo femenino (57,1%) y 3 de sexo masculino (42,8%), con edades en rango: 2-16 años. La talla de recién nacido fue significativamente mayor (+2,96 DS) que la población normal, no así el peso (+0,5DS). Todos los pacientes presentaban alteraciones en el desarrollo psicomotor, siendo el más frecuente el retraso en la adquisición del lenguaje. En el momento del diagnóstico todos los pacientes presentaban peso, talla y perímetro cefálico superiores al percentil 97. La aparición de caracteres sexuales se produjo a una edad cronológica adecuada. Todos los pacientes presentaron perfil suprarrenal, tiroideo y del metabolismo hidrocarbonado normal. Dos pacientes mostraron déficit de hormona de crecimiento tras pruebas de estímulo. Los pacientes presentaron aceleración de la maduración ósea, más acentuada en los primeros años y que se aproximaba a la edad cronológica en los años cercanos a la pubertad. Se objetivó la presencia de hallazgos de neuroimagen positivos en todos los casos. Los hallazgos neurorradiológicos más frecuentes fueron las anomalías del sistema ventricular y del cuerpo calloso.**Conclusiones.** Nuestra muestra de pacientes con síndrome de Sotos constituye una muestra heterogénea. Todos presentaban aumento de la talla y la maduración ósea al nacimiento y primeros años de vida que al llegar a la pubertad se atenuaba. El retraso psicomotor y las alteraciones en las pruebas de neuroimagen sugieren la alteración de estructuras nerviosas durante el desarrollo. La elevada persistencia del quiste de *septum pellucidum* y *cavum vergae* en los niños afectos sugiere disturbios en el desarrollo de la línea media.

METABOLISMO

9
EL PATRÓN DE ADIPOKINAS CIRCULANTES DEL RECIÉN NACIDO PRETÉRMINO FAVORECE LA RESISTENCIA A LA ACCIÓN DE LA INSULINA

G.A. Martos Moreno, V. Barrios[1], M. Sáenz de Pipaón[2], I. Dorronsoro[2], M. Martínez[2], J. Pozo[1], J. Quero[2] y J. Argente[1]

[1]Endocrinología, Hospital Infantil Unversitario Niño Jesús. Universidad Autónoma de Madrid. [2]Neonatología. Madrid. Hospital Infantil Universitario La Paz. Universidad Autónoma de Madrid.
Correo electrónico: gabrielangelmartos@yahoo.es

Introducción. Los recién nacidos pretérmino (RNPT) presentan mayor resistencia a la insulina que aquellos a término (RNT). Las adipokinas circulantes están implicadas en el metabolismo de los hidratos de carbono, aunque su relación con el grado de maduración y la situación metabólica del RN no está suficientemente establecida.

Objetivos. *1)* Comparar los niveles circulantes de adiponectina, resistina, leptina, receptor soluble de leptina (sObR), interleukina 6 (IL-6) e insulina entre RNPT y RNT. *2)* Investigar las posibles correlaciones entre estos parámetros bioquímicos y con la edad gestacional (EG).

Pacientes y métodos. Se estudiaron 191 RN, 98 RNPT, EG media 29,24 semanas (rango 25-36) y 93 RNT, EG media 39,4 semanas (37-41). Se calculó el índice ponderal (IP) mediante la fórmula gramos x 100/cm^3. Se determinaron en sangre venosa de cordón los niveles de adiponectina, leptina e insulina por RIA (Linco®, USA); resistina, sObR e IL-6 por ELISA (Linco®, USA, BioVendor®, República Checa y R&D, USA, respectivamente).

Resultados. Los RNPT presentaron niveles inferiores de adiponectina y leptina y superiores de insulina, resistina, IL-6 y sObR que los RNT (Tabla: media ± EEM). La EG correlacionó positivamente con adiponectina y leptina (r = 0,80 y r = 0,40, respectivamente; p < 0,001), y negativamente con insulina, resistina, IL-6 y sObR (r = -0,23; r = -0,32, r = -0,27, r = -0,34, respectivamente; p < 0,01). El IP mostró una correlación directa con los niveles de adiponectina y leptina (r = 0,41 y r = 0,24; p < 0,001 y p < 0,05 respectivamente) e inversa con los de ObR (r = -0,20; p < 0,05).

	RNPT	RNT	Significación
Insulina(µU/ml)	8,50 ± 1,31	4,78 ± 0,43	p < 0,001
Adiponectina(µg/ml)	10,29 ± 0,76	28,52 ± 0,96	p < 0,001
Resistina(ng/ml)	54,95 ± 3,37	41,48 ± 2,21	p < 0,001
IL-6(pg/ml)	7,69 ± 0,36	6,29 ± 0,36	p < 0,001
Leptina(ng/ml)	4,54 ± 1,01	12,14 ± 0,90	p < 0,001
sObR(ng/ml)	30,20 ± 1,94	18,36 ± 1,12	p < 0,001

Conclusiones. *1)* El patrón de adipokinas circulantes en el recién nacido está determinado por su edad gestacional. *2)* El perfil de adipokinas de los RNPT favorece su resistencia a la acción de la insulina.

10
TEST DE AYUNO EN PEDIATRÍA: EXPERIENCIA EN 41 PACIENTES

M. Gussinyer Canadell, C. González[1], M. Clemente[1], D. Yeste[1], R. Cebrián[1], M.A. Albisu[1], E. Riudor[2], J.A. Arranz[2] y A. Carrascosa[1]

[1]Unidad de Endocrinología Pediátrica. [2]Laboratorio de Metabolopatías. Hospital Materno Infantil Vall d´Hebron. Barcelona.
Correo electrónico: crisgonmd@yahoo.com; mgussiny@cs.vhebron.es

Introducción. El test de ayuno se realiza con el objetivo de confirmar la existencia de hipoglucemia y de diagnosticar su etiología en función de la respuesta metabólica-endocrina.

Objetivo. Describir los test de ayuno practicados en nuestro hospital.

Pacientes y métodos. Estudio retrospectivo de las historias clínicas de los pacientes a los que se realizó un test de ayuno en el período comprendido entre junio 2002 y mayo 2006. 41 pacientes (26 niñas, 15 niños) con edades comprendidas entre 3 meses y 16 años. El tiempo de ayuno programado fue de 16-20 h para los menores de 6 años y 24-36 h para los mayores. La glucosa capilar se monitorizó periódicamente y el test se suspendió al transcurrir el tiempo programado, ante la presencia de hipoglicemia (glicemia venosa < 45mg/dL) o de manifestaciones clínicas de hipoglucemia. A finalizar el test se obtuvieron muestras de sangre (bioquímica, hormonas, aminoácidos, estatus redox, ácidos grasos libres totales y carnitinas) y de orina (ácidos orgánicos).

Resultados. Duración media del test: 11,2 h (0,5-20) en los menores de 6 años y 24,6 h (24-32) en los mayores. Glicemia final: 58,8 ± 17,0 mg/dL, en el 63,4% de los casos fue ≤ 60 mg/dl. Cinco pacientes presentaron hipoglucemia tras un ayuno inferior a 7 h, en ellos el diagnóstico definitivo fue hiperinsulinismo (n = 2), glucogenosis (n = 2) y alteración en el metabolismo de los ácidos grasos (n = 1). La prueba fue considerada normal en 13 pacientes (31,7%) y en 3 (7,3%) fue no concluyente, en los 25 restantes los diagnósticos realizados fueron: hipoglicemia cetósica (n = 14, 34,1%), déficit de ACTH (n = 6, 14,6%), hiperinsulinismo (n = 2, 4,9%), glucogenosis (n = 2, 4,9%) y alteración en el metabolismo de los ácidos grasos (n = 1, 2,4%). Los valores de alanina fueron significativamente más bajos en los casos de hipoglicemia cetósica que en el resto de los pacientes (200,2 ± 62,5 µmol/L vs 326,5 ± 116,1 µmol/L; p = 0,000) e igual ocurrió con los valores de glutamina (404,5 ± 77,4 µmol/L vs 540,0 ± 93,5 µmol/L; p = 0,001). Los pacientes diagnosticados de déficit de ACTH presentaron valores de cortisol significativamente más bajos que los demás (10,2 ± 6,5 µg/dL Vs 18,2 ± 9,6 µg/dL; p = 0,046). Todas las pruebas se realizaron sin complicaciones.

Conclusiones. La hipoglicemia cetósica fue la patología más frecuentemente diagnosticada tras el test de ayuno. El test de ayuno realizado en un medio hospitalario constituye una prueba segura en el estudio etiológico de la hipoglucemia en pediatría.

11
CITOQUINAS PROINFLAMATORIAS (INTERLEUKINA-6 Y FRACCIONES SOLUBLES DE LOS RECEPTORES 1 Y 2 DEL TNFA) EN NIÑOS Y ADOLESCENTES OBESOS AFECTOS DE SÍNDROME METABOLICO

D. Yeste Fernandez, R. Tomasini[1], C. González[1], J. Vendrell[2], M. Broch[2], M. Clemente[1], M. Albisu[1], M. Gussinyer[1] y A. Carrascosa[1]

[1]Unidad de Endocrinología Pediátrica. Hospital Materno Infantil Vall d´Hebron, Barcelona. [2]Unidad de Endocrinología Pediátrica. Hospital Universitario Joan XXIII, Tarragona.
Correo electrónico: rosangela_tomasini@yahoo.com

Introducción. La resistencia a la insulina y la inflamación crónica subclínica desempeñan un papel crucial en el desarrollo del síndrome metabólico en los pacientes obesos. El tejido adiposo es una fuente de producción de citoquinas que parecen actuar como mediadores de estos procesos.

Objetivos. *1)* Determinar si las concentraciones plasmáticas de interleuquina 6 (IL6) y las fracciones solubles 1 y 2 de los receptores de TNF-alfa (sTNFR1 y sTNFR2) en niños y adolescentes obesos afectos de síndrome metabólico (SM) difieren con relación a la presencia o no de criterios de SM.

Pacientes y método. Estudio prospectivo de 77 pacientes (36 varones) edades comprendidas entre los 6 y 20 años (11,9 ± 3,2) con un IMC > +2 DE (53% IMC > +3 DE). La población control está integrada por 21 sujetos (10 varones) edad media: 12,6 ± 1,9. Se han utilizado los criterios de ATP-III modificados para población pediátrica para determinar la presencia de síndrome metabólico. Los niveles en plasma de IL6 y de sTNFR 1 y 2 se determinaron mediante enzimoinmunoensayo de fase sólida en placa de microtitulación y tipo sándwich.

Resultados. El 29,8% de los pacientes obesos cumplen criterios de SM. La Tabla muestra los valores del IMC z-score, índice HOMA, perímetro de la cintura y concentraciones plasmáticas de las citoquinas de la población control y de los obesos sin y con criterios de SM.

Citoquinas	controles	Obesos sin SM	Obesos con SM	p
Edad (años)	12,6 ± 1,9	12,0 ± 3,4	11,8 ± 2,5	ns
IMC-z score	1,1 ± 0,5	3,3 ± 1,1	3,6 ± 1,0	< 0,0001
HOMA	3,1 ± 1,8	3,4 ± 2,1	5,2 ± 3,5	0,03
P. cintura (cm)	81,0 ± 6,5	86,2 ± 12,4	93,1 ± 11,9	0,005
IL6 (pg/ml)	1,56 ± 0,7	1,86 ± 0,9	2,51 ± 1,0	0,007
SNTFR1 (pg/ml) (pg/ml)	2,25 ± 0,4	2,11 ± 0,5	2,36 ± 0,4	ns
SNTFR2 (ng/ml)	5,12 ± 1,4	5,47 ± 2,3	5,65 ± 2,4	ns

Conclusiones. Las concentraciones plasmáticas de IL6 están significativamente más elevadas en los pacientes obesos que cumplen criterios de SM. Esta citoquina puede ser un parámetro de utilidad para identificar los niños y adolescentes obesos con riesgo de padecer SM.

12
OBESIDAD INFANTO-JUVENIL Y ALTERACIÓN HEPÁTICA

M. Murillo, PS. Ventura[1], E. Barluenga[2], M. Llopis Diaz MA[3], M. Lozano[1] y J. Bel[1]

[1]Unidad de Endocrinología. Servicio de Pediatría. [2]Servicio de Radiologia. [3]Servicio de analisis bioquimicos. Hospital Universitari Germans Trias i Pujol. Badalona. Barcelona.
Correo electrónico: paulasolventura@hotmail.com

Introducción. La esteatosis hepática no alcohólica se refiere al daño hepático que engloba desde esteatosis simple a esteatohepatitis, fibrosis y cirrosis. Esta complicación se presenta en niños y adolescentes con obesidad mórbida entre un 10-40%. Clínicamente suele ser asintomática. La alteración biológica mas frecuente es un discreto aumento de transaminasas, especialmente la alaninoaminotransferasa. La patogénesis no es bien conocida pero se sabe que la hiperinsulinemia, resistencia a la insulina y la hipertrigliceridemia estarían implicadas en su desarrollo.

Objetivo. Evaluar posible daño hepático en niños y jóvenes con obesidad (IMC-SDS > 2) esteatosis hepática y/o elevación de transaminasas, y su posible relación con el perfil lipídico, metabolismo hidrocarbonado y marcadores inflamatorios.

Métodos y pacientes. Se evaluaron 93 niños y jóvenes obesos (IMC-SDS > 2), entre 3 y 17 años de edad (media 11). Se realizó: analítica básica (valores normales de transaminasas: aspartat-aminotransferasa: 5-35 U/L, alanina-aminotransferasa: 5-43 U/L), perfil lipídico, prueba de sobrecarga oral de glucosa (con valores a los 0-30-120 min.), índice HOMA (insulina basal x glucosa basal/22,5), marcadores inflamatorios (IL-6, TNF-a, PCR) y ecografía hepática para caracterizar o no la presencia o de esteatosis (aumento difuso de ecogenicidad hepática). Se realizaron comparaciones (U de Mann-Witney) entre los pacientes con y sin esteatosis, el comportamiento de las diferentes variables y se evaluaron las posibles correlaciones (Rho de Spearman) Análisis estadístico con el programa SPSS, versión 11.

Resultados.

Comparaciones. Resultados con diferencias significativas (p < 0,05) observados

	Obesos sin esteatosis (n = 68) (73%)	Obesos con esteatosis (n = 25) (27%)	p
Insulina basal	13 (3-40)	18 (7-48)	0,005
HOMA	2,8 (0,8-8,1)	4 (1,4-10)	0,005
Col total/HDL	3,8 (2,3-6)	4,4 (3-6)	< 0,05
LDL/HDL	2,3 (1,2-4,2)	2,8 (1,8-4)	< 0,05
Alanino AT	20 (11-61)	25 (15-97)	0,001

El resto de variables estudiadas, incluidos marcadores inflamatorios y aspartato, no presentaron diferencias significativas entre ambos grupos. Un 7% de los pacientes, presentó transaminitis leve (aspartato (n = 3, mediana: 44 (36-68); alanino (n = 6, mediana: 48 (46-97)), 2 pacientes presentaron una ecografía hepática normal.

Correlaciones positivas. Observadas entre las variables estudiadas

— Aspartato c/: TNF-a (r: 0,258, p < 0,01); IMC-SDS (r: 0,208, p < 0,05)
— Alanina c/: PCR (r: 0,227, p < 0,05); insulina basal (r:0,302, p < 0,005) HOMA r: 0,282, p < 0,005); LDL/HDL (r :0,200, p < 0,05); IMC-SDS (r: 0,352, p < 0,001).
Conclusiones. *1)* La presencia de esteatosis no mostró relación con el grado de obesidad, pero el porcentaje de esteatosis hepática en la población estudiada fue alto (27%), justificando su estudio. *2)* Se observó un aumento de alanina-aminotransferasa en los pacientes que presentaron esteatosis, lo que también justificaría el estudio de la función hepática. *3)* Se observó una relación directa entre el grado de obesidad y aumento de transaminasas. *4)* Los pacientes con esteatosis presentaron valores de insulina y HOMA significativamente mayores, y una mayor alteración lipídica, corroborando la teoría de su implicancia en el desarrollo de la esteatosis.

13
COMPORTAMIENTO DE LA ADIPONECTINA EN LA OBESIDAD INFANTO-JUVENIL

J. Bel Comos, P.S. Ventura, M. Lozano, M. Murillo y M.A. Llopis Díaz

Unidad de Endocrinología. Servicio de Pediatría. Hospital Universitari Germans Trias i Pujol. Badalona. Barcelona). Correo electrónico: paulasolventura@hotmail.com

Introducción. La adiponectina, producida por el tejido adiposo, podría poseer un papel favorecedor de la sensibilidad insulínica y protector de la arteriosclerosis además de poder tener propiedades anti-inflamatorias. Al contrario del resto de las adipocitoquinas conocidas, la adiponectina esta disminuida en la obesidad, diabetes y en la enfermedad cardiovascular, circunstancias todas ellas asociadas a la resistencia a la insulina.
Objetivos. Evaluar en un grupo de niños y jóvenes con obesidad de la provincia de Barcelona, el comportamiento de la adiponectina en relación con componentes del metabolismo de hidratos de carbono, perfil lipídico y marcadores inflamatorios.
Métodos. Se evaluaron 102 niños y jóvenes obesos (IMC-SDS > 2), entre 3 y 17 años de edad (media 11). Se realizó: analítica básica, perfil lipídico, prueba de sobrecarga oral de glucosa (con valores a los 0-30-120 min.), índice HOMA (insulina basal x glucosa basal/22,5), medición de marcadores inflamatorios (IL-6, TNF-a, PCR). Se realizaron comparaciones entre los pacientes con obesidad y un grupo control (n = 24), de los valores de adiponectina y demás marcadores (edad, IMC-SDS, glucemia basal, insulina, HOMA, perfil lipídico, TNF-a, IL-6, PCR) mediante U de Mann-Witney (medianas y rangos). Se evaluaron las posibles correlaciones (Rho de Spearman). Análisis estadístico con el programa SPSS, 11.
Resultados.
Comparaciones. Resultados con diferencias significativas (p < 0,05) observados
No se observan otras diferencias significativas en el resto de variables estudiadas.
Correlaciones. De la adiponectina observadas entre todas las variables analizadas.
Correlaciones positivas. HDL (r: 0,356, p < 0,0001).

	Control (n = 24)	Obesos (n = 102)	p
IMC-SDS	0,2 (-0,7-0,8)	3,6 (1,6-8,5)	< 0,0001
Glucemia basal (mg/dL)	83 (65-124)	90 (72-133)	0,001
Insulina basal (mUI/L)	5,7 (2,4-28)	13 (3-67)	< 0,0001
HDL (mg/dL)	51 (37-72)	42 (27-73)	< 0,0001
Triglicéridos (mg/dL)	53 (35-123)	79 (35-215)	< 0,0001
PCR (mg/L)	0,4 (0,15-8)	1,9 (0,05-25)	< 0,0001
Adiponectina (µg/mL)	21,5 (14-30,7)	14,8 (7-37,5)	< 0,0001

Correlaciones negativas. Glucemia basal (r: -0,248, p < 0,05); insulina basal (r: -0,359, p < 0,0001); HOMA (r: -0,365, p < 0,0001); triglicéridos (r: -0,203, p < 0,05).
Conclusiones. La adiponectina esta disminuida en los pacientes obesos. La adiponectina se comportó de forma favorable en nuestro grupo de niños y adolescentes, presentando un comportamiento inverso al resto de los factores de riesgo de la obesidad (insulina basal, HOMA, triglicéridos), apoyando la hipótesis de cumplir un papel en la prevención la resistencia a la insulina.
Aunque los valores de PCR son mayores en nuestra población de obesos, no encontramos relación entre la adiponectina y los marcadores inflamatorios, no pudiendo demostrar relación entre ambos, ni su posible papel anti-inflamatorio.

14
EFECTO DEL POLIMORFISMO DEL GEN PPAR-GAMMA 2 EN LA RELACION ENTRE PESO AL NACER Y COMPOSICIÓN CORPORAL EN ADOLESCENTES. ESTUDIO AVENA

G. Bueno Lozano, I Labayen, LA Moreno, A Martí, D González-Lamuño, S Gómez, J Ruiz, J.M. Garagorri, A Martínez, M García Fuentes, M Bueno y Grupo Estudio AVENA

Departamento de Pediatría, Hospital Clínico Universitario "Lozano Blesa" de Zaragoza. Departamento de Nutrición y Tecnología de los Alimentos, Universidad del País Vasco, E.U. Ciencias de la Salud, Universidad de Zaragoza. Departamento de Fisiología y Nu Endocrinología Pediátrica. Zaragoza.
Correo electrónico: gbuenoloz@yahoo.es

Objetivo. Evaluar la influencia del polimorfismo Pro12Ala en la relación entre el tamaño corporal del recién nacido y su composición corporal en la adolescencia.
Material y métodos. La variante genética Pro12Ala del gen PPAR-G2 se genotipó en 273 adolescentes nacidos a término y con edades comprendidas entre los 13 y los 18 años. La prevalencia del polimorfismo fue del 16% (44 (22 chicos y 22 chicas), mientras que en 229 adolescentes (111 chicos y 118 chicas) se obtuvo un genotipo normal. Se midieron el peso y la altura y se calculó el índice de masa corporal (IMC). La composición corporal se valoró a partir de los pliegues tricipital, bicipital, subescapular y suprailiaco, mediante las fórmulas de Slaughter et al.
Resultados. El IMC en el grupo un mutado Pro12Pro fue 21,9 ± 0,3 kg/m^2 y en los mutados: Pro12Ala y Ala12Ala, de 22,1 ± 0,5 kg/m^2. En el grupo Pro12Pro el peso al nacer mostró correlaciones positivas y significativas tanto con la masa

grasa (P < 0,05), como con la masa magra (P < 0,05); una vez ajustado el Z score con la edad gestacional, el sexo, la actividad física, el nivel socioeconómico y la edad, dicha correlación positiva se mantuvo con la masa grasa (P < 0,05) y el peso (P < 0,01). En los individuos portadores del polimorfismo Pro12Ala, el peso al nacer se correlacionó positivamente con la masa magra (P < 0,01) y dicha asociación persistía una vez realizado el ajuste con las variables de confusión (P < 0,05).

Conclusión. El bajo peso al nacer podría programar menor cantidad de masa magra en los adolescentes con genotipo Pro12Ala y Ala12Ala y menor cantidad de masa grasa y peso en aquellos con el genotipo Pro12Pro.

15
LA REDUCCIÓN PONDERAL SEVERA INCREMENTA LOS NIVELES SÉRICOS DE ADIPONECTINA EN NIÑOS OBESOS PREPÚBERES

G.A. Martos Moreno, V. Barrios, M.T. Muñoz-Calvo y J. Argente

Servicio de Endocrinología. Hospital Infantil Universitario Niño Jesús, Universidad Autónoma de Madrid. Madrid.
Correo electrónico: gabrielangelmartos@yahoo.es

Introducción. La adiponectina favorece la sensibilidad a insulina en niños obesos, aunque su relación con el contenido graso corporal y sus cambios no está bien establecida, como en el caso de los niveles de leptina y de su receptor soluble (sObR). La influencia de resistina e interleukina 6 (IL-6) en la resistencia a insulina en niños es controvertida.

Objetivos. *1)* Investigar si el grado de reducción ponderal determina modificaciones diferenciales en los niveles circulantes de adiponectina, resistina, IL-6, leptina y sObR en niños obesos. *2)* Analizar la evolución de las concentraciones de estos péptidos en relación con la sensibilidad a la insulina.

Pacientes y métodos. 70 niños obesos (Tanner I, 48 niños y 22 niñas) fueron seguidos durante 2 años, estudiándose al diagnóstico y tras la reducción moderada (-1DE, n = 49) y severa (-2DE, n = 19) del índice de masa corporal (IMC). Tras ayuno nocturno se determinaron los niveles plasmáticos de adiponectina y leptina por RIA (Linco®, USA); resistina, sObR e IL-6 por ELISA (Linco®, USA, BioVendor®, República Checa y R&D, USA, respectivamente), así como el índice HOMA (glucosa [mmol/l] x insulina [µUI/ml]/22,5).

Resultados. Los niveles de adiponectina aumentaron tras la reducción ponderal severa (p < 0,01) mientras que el cociente leptina/sObR y el índice HOMA disminuyeron tras la reducción moderada (p < 0,01), permaneciendo estables posteriormente (fig. 1). Las concentraciones de resistina e IL-6 no se modificaron. Se observó una correlación negativa entre los niveles de adiponectina y el índice HOMA (r = -0,34, p < 0,01), pero no con el IMC.

Conclusiones. *1)* Los cambios en el patrón de adipokinas circulantes en el niño obeso dependen del grado de reducción ponderal. *2)* El índice HOMA es mejor predictor de los niveles de adiponectina que el IMC.

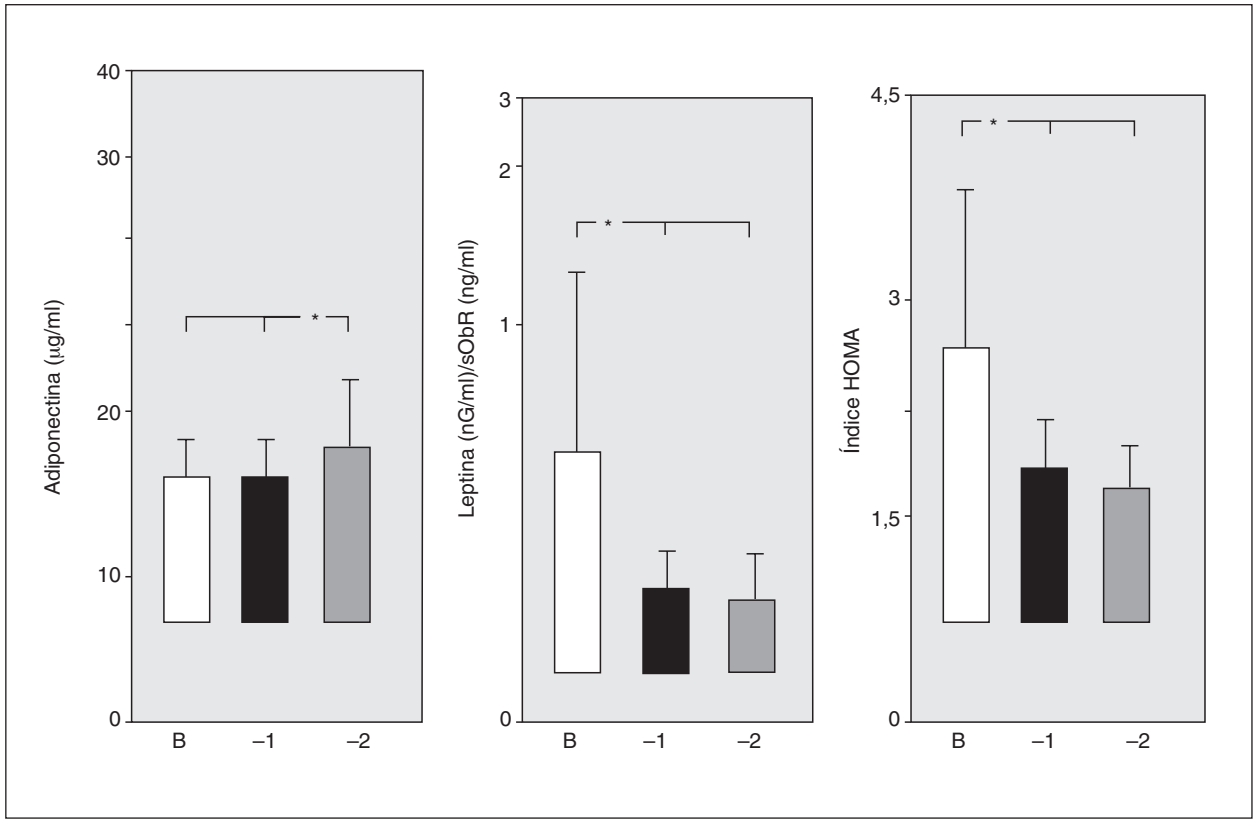


Figura 1. *B: Basal; -1: Reducción de 1 DE de IMC; -2: Reducción de 2 DE de IMC; *p < 0,01*

16
LOS ADOLESCENTES OBESOS PRESENTAN UN ESTADO PRO-INFLAMATORIO CRÓNICO Y MAYOR GROSOR ÍNTIMA-MEDIA CAROTÍDEO

M. Chiné Segura, A. Feliu Rovira, B. Coll Crespo, F. Capdevila Muñoz, L. Franco Bonafonte, N. Paris Miró, G. Méndez Riera y J. Escribano Subías

Hospital Universitari Sant Joan Universitat Rovira i Virgili Centre de Recerca Biomèdica. Pediatría. Reus. Tarragona.
Correo electrónico: mchine78@yahoo.es

Introducción. Existen estudios que relacionan la obesidad en la adolescencia con cambios ateroscleróticos precoces, como el aumento del grosor íntima-media carotídeo (GIM), y con un estado inflamatorio. Aunque la ecografía de carótidas y la determinación del GIM es una herramienta valiosa para objetivar dichos cambios, existen pocos datos sobre el territorio idóneo a explorar.

Presentamos estudio caso-control para analizar el impacto de la obesidad y las alteraciones metabólicas e inflamatorias relacionadas con el GIM carotídeo.

Material y métodos. Se reclutaron 71 pacientes, procedentes de consultas externas de pediatría, 55 eran obesos y 16 no obesos. Los criterios de inclusión para ambos grupos fueron tener 9-14 años.

La obesidad definida como IMC > percentil 95, según los valores de referencia para obesidad, (Cole et al, 2000). Criterios de exclusión: infección activa, vacunación 2 semanas previas, enfermedad inflamatoria crónica, DM tipo I, hipercolesterolemia familiar, cardiopatía congénita y tratamiento inmunosupresor.

Se recogieron variables clínicas, nutricionales y antropométricas. Se realizó analítica sanguínea con perfil lipídico, glucosa, insulina, PCR ultrasensible, hemograma y perfil renal y hepático. Se calculó el colesterol LDL y el VLD y el índice HOMA. Para medir el GIM se realizó ecografía de las arterias carótidas.

Resultados. No se encontraron diferencias significativas en el sexo, edad ni altura de los pacientes. Los sujetos obesos presentaban, de forma significativa, mayores cifras de tensión arterial y mayor peso de los padres. También presentaban mayores cifras de leucocitos totales, triglicéridos, colesterol HDL y VLDL, insulina, índice HOMA y PCR ultrasensible que los sujetos control (diferencias estadísticamente significativas). Aunque los adolescentes obesos presentaban un mayor GIM en todos los territorios explorados, únicamente se encontraron diferencias estadísticamente significativas a nivel de la carótida interna.

Conclusiones. La obesidad se relaciona con cambios que aumentan el riesgo cardiovascular que se manifiestan ya en la adolescencia: estado inflamatorio, cambios en el perfil lipídico, aumento de las cifras de TA y aumento del GIM carotídeo. El mejor segmento carotídeo para medir los cambios precoces, es a nivel de la carótida interna.

DIABETES

17
UTILIZACIÓN DE LA BOMBA DE INSULINA EN LAS EDADES PEDIÁTRICAS

E. García García, M.D. Gámez Gómez, J.L. Gómez Llorente y A. Bonillo Perales

Endocrinología Pediátrica. Complejo Hospitalario Torrecárdenas. Almería.
Correo electrónico: diabetesjuvenil@hotmail.com

Objetivo. Comparar la demanda de bomba de insulina, sus indicaciones, aceptación y rendimiento en las distintas edades pediátricas.

Pacientes y métodos. Estudio transversal de 193 pacientes (97 mujeres), rango de edad 2,1-18,1 años, con diabetes tipo 1 diagnosticada antes de los 14 años, más de un año de evolución y seguimiento regular en nuestra consulta. Se considera "control óptimo" un nivel de HbA1c < 7,5% mantenido. Prueba estadística de Fisher.

Resultados. Se han tratado con bomba de insulina 16 pacientes (el 8,3%), 15 indicadas por el especialista (4 prepúberes por mal reconocimiento de las hipoglucemias y 11 púberes por mal control metabólico) y una adquirida por los padres para mejora de la calidad de vida. El grupo de edad con mayor proporción de pacientes con indicación de infusor es el de menores de 5 años y con menor el de 5 a 10 años (p < 0,001). En casi la mitad de los casos (13/28) las familias rechazan la bomba indicada por el especialista, sin diferencias entre edades (p = 0,3). En los grupos de mayor edad gran parte de los pacientes tratados con infusión continúa no mantienen un control metabólico óptimo.

	Total	< 5 años	5-10 a	10-15 a	15-18 a
Pacientes en seguimiento	193	12	57	74	50
Han demandado la bomba (no indicada)	8 (4%)	0 (0%)	3 (5%)	3 (4%)	2 (4%)
Bomba indicada (20%) por el especialista	28 (14%)	5 (42%)	1 (2%)	12 (16%)	10
Tratados con bomba	16 (8%)	3 (25%)	2* (4%)	6 (8%)	5 (10%)
Tratados con bomba que mantienen control óptimo	9	3	2	4	0

*Un caso sin indicación por el especialista y coste a cargo de los padres.

Conclusión. En nuestro medio la terapia con bomba de insulina se utiliza poco en todas las edades pediátricas porque es poco demandada por los pacientes, está indicada en una pequeña parte de los casos y muchas veces no es aceptada. Los niños preescolares con mal reconocimiento de las hipoglucemias constituyen una indicación bien definida y son los que mayor rendimiento sacan al infusor.

18
INSULINOTERAPIA INTENSIVA FRENTE A CONVENCIONAL EN LOS CUATRO PRIMEROS AÑOS DE EVOLUCIÓN DE LA DIABETES INFANTIL

E. García García, M. D. Gámez Gómez, J.L. Gómez Llorente y A. Bonillo Perales

Endocrinología Pediátrica. Complejo Hospitalario Torrecárdenas. Almería.
Correo electrónico: diabetesjuvenil@hotmail.com

Objetivo. Comparar control metabólico, requerimiento insulínico y efectos adversos del tratamiento intensivo frente al convencional en los cuatro primeros años de evolución de la diabetes tipo 1 en la infancia.

Pacientes y métodos. Se incluyen 66 pacientes con diabetes tipo 1 que han cumplido cuatro años de evolución sin inicio puberal. Se dividen en dos grupos, los diagnosticados entre 2000 y 2002 tratados con una pauta intensiva con tres administraciones al día de NPH y lispro y los diagnosticados antes de 1996 tratados con dos dosis de mezcla comercial de NPH y regular. El índice de masa coporal se expresa en Escala de Desviación Estándar (EDE) según las referencias del estudio español "enKid". Pruebas t de Student y chi-cuadrado.

Variables al debut	Convencional (n = 35)	Intensivo (n = 31)	p
Sexo (mujeres / varones)	13/22	13/18	0,8
Edad (años)	4,6 ± 2,6	5,2 ± 2,8	0,3
Hiperglucemia previa (semanas)	3,7 ± 4,2	2,6 ± 2,6	0,2
Glucemia (mg/dL)	394 ± 201	440 ± 171	0,3
CO3H (mEq/L)	15,1 ± 5,8	17,1 ± 6,9	0,2
Dosis de insulina al alta (UI/kg/día)	0,62 ± 0,21	0,66 ± 0,30	0,5
Estudios padres (1º,2º, universitarios)	17/13/5	18/8/5	0,6

Resultados.

	Convencional	Intensivo	p
Hemoglobina A1c (%) 1er año	7,04 ± 1,11	6,83 ± 0,90	0,4
4º año	7,76 ± 1,07	7,63 ± 0,85	0,6
Dosis de insulina (UI/kg/día) 1er año	0,67 ± 0,19	0,65 ± 0,21	0,7
4º año	0,87 ± 0,17	0,81 ± 0,15	0,09
Fase de "luna de miel" (meses)	7,26 ± 8,65	7,77 ± 7,73	0,8
Índice de masa corporal (EDE) 1er año	0,52 ± 0,94	0,32 ± 0,68	0,5
4º año	0,20 ± 0,67	0,29 ± 0,51	0,6
Hipoglucemia grave (episodios/paciente/año)	0,20 ± 0,32	0,02 ± 0,09	0,004
Cetoacidosis (episodios / paciente / año)	0,04 ± 0,18	0,01 ± 0,04	0,3

Conclusión. En los cuatro primeros años de evolución de la diabetes infantil la insulinoterapia intensiva frente a la convencional no cambia el control metabólico ni el requerimiento insulínico, pero disminuye el riesgo de hipoglucemia grave.

19
ANÁLISIS MUTACIONAL DE LOS SEIS GENES RESPONSABLES DE DIABETES MODY EN NIÑOS Y ADOLESCENTES: NUEVAS MUTACIONES EN EL GEN *GCK*

A. Campos Barros, O. Rubio Cabezas[1], L Soriano Guillén[1], A. Aragonés Gallego[2], J.L. Lechuga Campoy[3] y J. Argente Oliver[1]

Endocrinología. [1]Hospital Infantil Universitario Niño Jesús, Universidad Autónoma de Madrid. [2]Hospital Virgen de la Salud, Toledo. [3]Hospital Universitario Puerta del Mar, Cádiz.
Correo electrónico: acamposbarros@yahoo.es

Introducción. La diabetes tipo MODY es una forma familiar de diabetes mellitus secundaria a una alteración de la secreción de insulina que se transmite siguiendo un patrón de herencia autosómica dominante y se diagnostica en edades tempranas (< 25 años).

Pacientes. Se estudiaron 15 familias no relacionadas con diagnóstico clínico de diabetes MODY. 7 de ellas seguían revisiones en el Hospital Infantil Universitario "Niño Jesús" y las restantes fueron remitidas desde otros centros sanitarios.

Estudios moleculares. Cribado mutacional de las secuencias codificantes, transiciones intrón/exón y secuencias reguladoras conocidas de los genes *HNF-4α* (MODY1), *GCK* (MODY2), *HNF-1α* (MODY3), *IPF-1* (MODY4), *HNF-1β* (MODY5) y *NeuroD1/BETA2* (MODY6) mediante dHPLC (WAVE Transgenomic) y secuenciación automática.

Resultados. En 13 familias (86,7%) se encontró una mutación en alguno de los genes MODY. MODY2 fue el diagnóstico más frecuente (73,3%), con 6 mutaciones nuevas del gen *GCK* en 7 familias (Ile19Asn, Arg43Ser en 2 familias, Tyr61TERM, Asp205His, Tyr289TERM, His416Arg) y 4 mutaciones descritas previamente (Gly44Ser, Ile130Thr, Gly223Ser, Glu256Lys). Sólo una familia presentó una mutación previamente descrita en el gen *HNF-1α* (Arg200Gln). En dos familias (13,3%) no se encontró ninguna mutación en ninguno de los 6 genes (MODY-X).

Conclusiones. *1)* MODY2 es el subtipo más frecuente en la población estudiada. *2)* Existe una gran variabilidad alélica en este tipo de diabetes, con un elevado número de mutaciones no descritas previamente. *3)* En un porcentaje no desdeñable de las familias no se encuentran mutaciones en ninguno de los 6 genes conocidos, por lo que deben existir otros genes implicados.

20
LA ACTIVACIÓN DE JNK EN EL HIPOTÁLAMO DE RATAS DIABÉTICAS NO ESTÁ IMPLICADA EN LA MUERTE DE ASTROCITOS

C. García Cáceres, L.M. Frago Fernández, A. Delgado Rúbin de Célix, A.M. Lechuga Sancho, J. Argente Oliver y J.A. Chowen

Endocrinología. Hospital Universitario Infantil Niño Jesús. Universidad Autónoma de Madrid. Madrid.
Correo electrónico: jachowen@telefonica.net

Introducción. En la diabetes mellitus (DM) mal controlada se producen cambios en el número y la morfología de los astrocitos. Dado que estas células desempeñan funciones tan importantes como proporcionar soporte trófico a las neuronas, modular la plasticidad sináptica, el metabolismo de la glucosa y la neuroprotección, su regulación puede estar implicada en las modificaciones neuroendocrinas que suceden en la DM. Aunque la apoptosis en respuesta a la DM en otros tejidos está

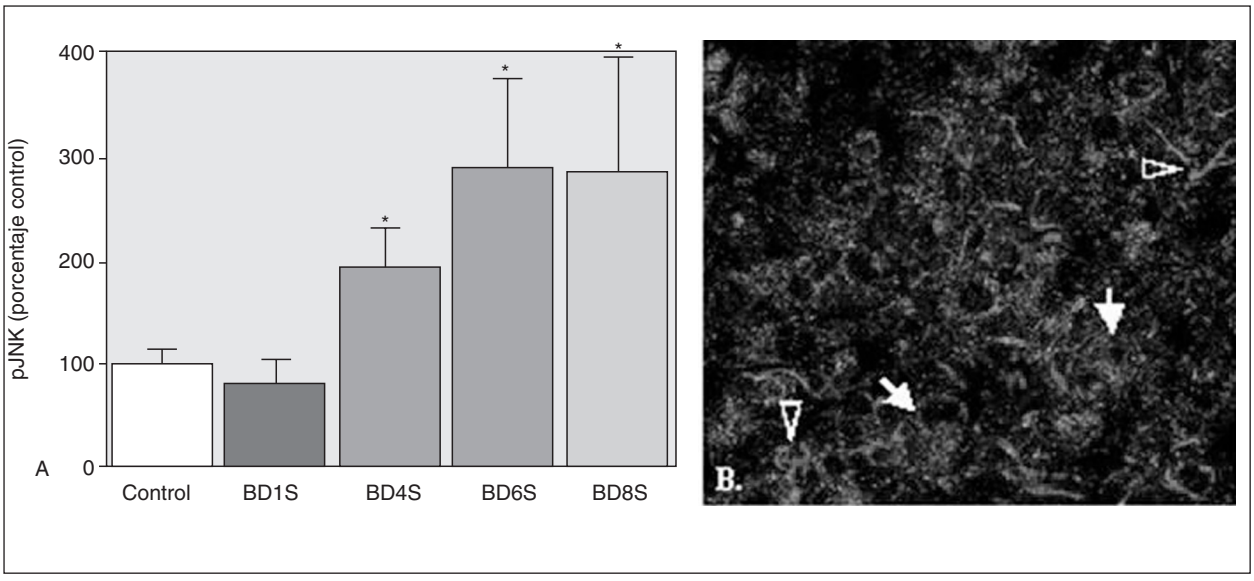


Figura 1. *A) Niveles de JNK fosforilada (pJNK) en el hipotálamo de ratas diabéticas a 1, 4, 6 u 8 semanas. B) Inmunohistoquímica de pJNK (verde, flecha sólida) y un marcador de astrocitos (GFAP, rojo, flecha abierta) en el núcleo arcuato de una rata diabética.*

relacionada con la activación de la vía intrínseca de muerte celular, se desconoce el mecanismo intracelular involucrado en la muerte de los astrocitos en el hipotálamo.

Hipótesis. Durante la DM mal controlada se activa la vía intrínseca en la glía hipotalámica causando su muerte.

Materiales y métodos. Ratas Wistar macho adultos fueron inyectadas con STZ (70 mg/kg, ip). Las ratas diabéticas (glucemia > 300 mg/dl) y sus controles fueron sacrificadas tras 1 (DB1S), 4 (DB4S), 6 (DB6S) y 8 (DB8S) semanas del desarrollo de la enfermedad (n = 5 ó 6). Se utilizaron ensayos de Western blot, inmunocitoquímica y ELISA de muerte.

Resultados. La muerte en el hipotálamo incrementa significativamente a las 4 semanas del debut de la diabetes (Control 100 ± 11; DB1S 112 ± 9; DB4S 152 ± 19; DB6S 149 ± 13; DB8S 155 ± 8; $p < 0,01$). No se observaron cambios significativos en las caspasas iniciadoras 12, 9, 8 y 2, ni tampoco en las efectoras 7, 6 y 3, sugiriendo que la vía de muerte intrínseca no está activada, ni tampoco la vía extrínseca. Sin embargo, después de 4 semanas de diabetes hay un incremento significativo en la fosforilación, o activación, de JNK (fig. 1A), una quinasa implicada en otros mecanismos de muerte celular. No obstante, mediante inmnohistoquímica observamos que pJNK no está colocalizada con el marcador de astrocitos GFAP (fig. 1B).

Conclusiones. *1)* La muerte de astrocitos hipotalámicos no está mediada por las vías intrínseca o extrínseca típicamente activadas en otros tipos celulares en ratas diabéticas mal controladas. *2)* La activación de JNK no está implicada en la muerte de los astrocitos, sugiriendo que esta quinasa está desempeñando otras funciones en el hipotálamo en respuesta a la diabetes.

21
ESTRÉS OXIDATIVO EN NIÑOS DIABÉTICOS TIPO-1 CON BUEN CONTROL GLICÉMICO E HIPERFILTRACIÓN GLOMERULAR

C. del Castillo Villaescusa, S. Pons Morales[1], R. Hernández Marco[1,2], V.Valls Bellés[2] y P.Codoñer Franch[1,2]

[1]Departamento de Pediatría, Obstetricia y ginecología. [2]Pediatría. Hospital Universitario Dr. Peset. Valencia.
Correo electrónico: crisi_dc@hotmail.com

Objetivo. Investigar la relación entre la hiperfiltración glomerular (HF) y el estrés oxidativo sistémico en niños y adolescentes con diabetes mellitus tipo-1 (DM1).

Pacientes. Veintinueve jóvenes DM1 normotensos, sin retinopatía y HbA1c < 9% se seleccionaron para el estudio. Se incluyó un grupo control de niños sanos de sexo y edad similares.

Métodos. El filtrado glomerular (CCr) y la microalbuminuria (MA) se midieron en muestras urinarias de 24 h. La actividad antioxidante se estimó por la glutation-peroxidasa eritrocitaria (GPx), el glutation-reducido (GSH) y las concentraciones plasmáticas de α-tocoferol y β-caroteno; la lipoperoxidación por las sustancias reactivas al ácido tiobarbitúrico (TBARS) y el daño oxidativo a proteínas por los grupos carbonilo. Se compararon variables clínicas, metabólicas y del estrés oxidativo en pacientes con HF (CCr ≥ 150 ml/min/1,73m^2) y con CCr normal (No-HF). Las diferencias entre grupos se midieron mediante análisis de la varianza y tests no-paramétricos (SPSS-12.0).

Resultados. Se refieren en la tabla (media ± d.e.).

Conclusiones. Globalmente, respecto al grupo control, los pacientes DM1 evidenciaron estrés oxidativo con incremento ($p < 0,05$) de TBARS (34,20 ± 11,84 nmol/ml) y de GC (1,51 ± 0,54 nmol/mg proteína), a pesar del buen control glicémico (HbA1c = 7,56 ± 0,79%). En los pacientes DM1, aquéllos con HF mostraron un mayor daño oxidativo ($p < 0,05$) y un ligero incremento de la excreción urinaria de albúmina, sugiriendo una estrecha relación entre el estrés oxi-

Variable	Controles (n = 13)	No-HF < 150 ml/ min/1,73m² (n = 14)	HF ≥ 150 ml/ min/ 1,73m² (n = 15)
Edad (años)	11,49 ± 3,08	11,69 ± 4,67	15,94 ± 3,60[b,c]
Niños (%)	61,54	42,86	53,33
IMC (kg/m²)	19,52 ± 2,39	20,15 ± 4,55	21,97 ± 3,08
Edad debut (años)		8,37 ± 3,62	9,72 ± 3,71
Evolución (meses)		40,40 ± 18,23	75,68 ± 31,92[c]
Insulina (UI/kg/día)		0,78 ± 0,32	1,11 ± 0,28[c]
HbA1c (%)	4,75 ± 0,26	7,14 ± 0,67[a]	7,96 ± 0,68[b,c]
CCr (ml/min/ 1,73 m²)	116,65 ± 9,76	128,46 ± 11,07	166,39 ± 14,99[b,c]
MA (mg/g creatinina)	5,96 ± ,61	10,98 ± 5,81[a]	11,24 ± 5,96[b]
GPx (U/g Hb)	91,58 ± 47,0	98,29 ± 44,80	96,20 ± 40,94
GSH (µmol/g Hb)	1,78 ± 0,48	1,71 ± 0,95	1,60 ± 1,04
α-tocoferol (nmol/g Co+Tg)	1,75 ± 0,40	1,53 ± 0,58	3,03 ± 6,08
β-caroteno (nmol/ml)	1,42 ± 1,15	1,05 ± 0,54	0,95 ± 0,39
G. carbonilo (nmol/mg prot.)	1,17 ± 0,20	1,38 ± 0,37	1,62 ± 0,65[b]
TBARS (nmol/ml)	25,31 ± 6,61	31,88 ± 10,74	36,36 ± 12,82[b]

[a]p < 0,05 No-HF *vs* Controles; [b]p < 0,05 HF *vs* Controles; [c]p < 0,05 No-HF *vs* HF.

dativo y la disfunción renal subclínica en la DM1 de corta evolución.

22
INSULINOTERAPIA ACTUAL DE LA DIABETES MELLITUS TIPO 1 (DM-1)

M.G. Lou Francés, Z. Galve Pradel, P. Higueras Sanjuan, S. oto de Ruiz, M.T. Llorente Cereza y M. Rodríguez Rigual

Unidad Diabetes Pediátrica. Hospital Miguel Servet Zaragoza. Zaragoza. Correo electrónico: gracielaloufrances@yahoo.es

Objetivo. Presentar la insulinoterapia actual de la diabetes tipo1 (DM-1) tras aparición de las pautas basal-bolus y bombas de infusión continua de insulina (BICI). Valorar necesidades de insulina (U/kg/d), proporción insulina lenta (basal) y rápida (bolus), y su repercusión en el control metabólico.

Material y método. Analizamos pautas de 131 pacientes. 73 varones (55,7%), 58 mujeres (44,3%), 37 prepúberes (28,2%) y 94 púberes (71,8%). Edad media ± DE: 13,07 ± 3,48 (rango 3-19). Años de evolución 6,15 ± 3,73 (rango 1-17). El control metabólico se valora con HbA1c media de 3 controles pre y post-cambio.

Resultados.

Pautas

Lenta/ Basal	n (% total pacientes)	+ HUMALOG	+ NOVORAPID	+ANALOGOS/ R.CLASICA
NPH	35 (26,7%)	11 (31,4%)	5 (14,3%)	14 (54,3%)
LANTUS	49 (37,0%)	34 (69,4%)	15 (30,6%)	
LEVEMIR	41 (31,3%)	36 (87,8%)	5 (12,2%)	
BICI	6(4,6%)		6(100%)	

Proporción de insulina lenta/basal del día

NPH	Lantus	Levemir
67,57%	53,30%	62,71%

HbA1c según nº Bolus/día

N. de bolus	Insulina	HbA1c
2 (n: 1)		7,4% (1paciente)
3 (n: 34)	NPH	7,53%
3 (n: 26)	+análogo lento	8,53%
4 (n: 65)		7,28%
5 (n: 4)		7,75% (3pacientes)

Entre 3 y 4bolus p < 0,001.

Necesidades medias y control metabólico obtenido

	Total (n)	Insulina	U/Kg/d precambio	U/Kg/d postcambio	Diferencia (% NPH)	HbA1c precambio cambio	HbA1c postcambio cambio	Diferencia (p)
PREPUBERES	37	NPH	0,81			7,64%		
		Lantus	0,69	0,85	0,16 (23,1%)	7,3%	7,03%	-0,27*
		Levemir	0,87	0,96	0,09 (10,3%)	8,07%	7,63%	-0,37
		Levemir desde inicio	0,84			7,05%		
		BICI	0,98	0,81	-0,17 (17,3%)	8,70%	7,40%	-1,3
PUBERES	94	NPH	1,13			7,44%		
		Lantus	1,11	0,94	-0,17 (15,3%)	8,11%	7,89%	-0,22*
		Levemir	1,15	1,25	0,1 (8,6%)	8,30%	8,39%	0,09
		Levemir desde inicio	0,76			6,65%		
		BICI	1,1	0,8	-0,3 (27,2%)	7,92%	8,12%	0,2
PREPUBER A PUPUBER		Lantus	1,08	0,98	-0,1 (9,2%)	7,90%	7,93%	0,03
		Levemir	0,82	1,06	0,24 (29,2%)	7,83%	8,02%	0,19

*p ≤ 0,05

Conclusiones. Actualmente mantienen tratamiento con NPH: 26,7% de los pacientes.
Los transferidos de NPH a basal con Lantus® necesitan disminuir (aprox.10-15%) la dosis (U/Kg/d) y la proporción: 50-55% de la dosis total. Los transferidos a basal con Levemir® necesitan incrementar (aprox. 8-10%) y la proporción es: 60-65%. Con BICI la disminución sería15-25%.
Exceptuando el grupo que pasaron de prepúberes a púberes coincidiendo con el cambio, hemos encontrado mejoría metabólica tras la pauta de Basal/Bolus, siendo significativa en prepúberes que cambiaron a Levemir® y en púberes que cambiaron a Lantus®, así como en prepúberes tras BICI.
HbA1c es significativamente mejor en el grupo de 4 bolus que en el de 3.

23
HOMA EN PACIENTES JÓVENES CON FIBROSIS QUÍSTICA

I. Rica Etxebarría, J. de la Heras, A. Vela, A. Aguayo, P. Jiménez, C. Vázquez[1] y P. Martul

Endocrinología Pediátrica. [1]Neumología Pediátrica. Hospital de Cruces. Bizkaia. Pediatría. Baracaldo. Bizkaia.
Correo electrónico: irica@hcru.osakidetza.net

La diabetes secundaria a fibrosis quística (DRFQ) es una enfermedad compleja en la que juega un papel determinante la disminución de la secreción de insulina. La importancia de la insulinorresistencia en su génesis ha sido motivo de controversia. El HOMA (homeostasis model assessment) es un modelo matemático sencillo que permite valorar la resistencia insulínica, habiéndose demostrado su buena correlación con técnicas basadas en clamps. El estudio del HOMA en estos pacientes puede ayudar a avanzar en el conocimiento de la fisiopatología de la DRFQ.
Objetivos. Estudiar la evolución del metabolismo hidrocarbonado (MH) según los resultados de la sobrecarga oral de glucosa (OGTT), HbA1c y HOMA en pacientes con FQ durante la segunda década de la vida. Conocer su relación con parámetros de función respiratoria y nutricional.
Pacientes y metodología. Estudio de 33 pacientes con FQ (edad: 13,4 ± 2,4 años; 22V/11M) seguidos en un protocolo prospectivo de estudio del MH que incluye: exploración física y HbA1c semestral (HPLC, Biorad; vn: 4,8-6,2%) y realización bianual OGTT (medición a los 0 y 120´de glucemias e insulinemias; RIA competitivo, DiaSorin) y HOMA. Hemos estudiado la evolución en 4 años de la OGTT, HOMA y HbA1c, y su relación con la función respiratoria (FEV1%) y el estado nutricional (IMC-SDS).
Resultados. *Resultados OGTT*: Estudio inicial: 73% normofunción, 18% intolerancia hidrocarbonada (IH) y 9% diabetes con normoglucemia basal. Los resultados empeoraron de forma estadísticamente significativa a los 4 años: 42% normofunción, 31% IH y 27% diabetes (T. Binomial, p = 0,004). *Resultados HOMA*: El valor inicial de 2,7 ± 0,35, es superior al normal a esta edad publicado en un estudio poblacional británico por Whincup et al. El HOMA a los 4 años aumentó de forma estadísticamente significativa: 4,09 ± 0,46 (T. Wilcoxon, p = 0,001).
La HbA1c se mantuvo en cifras normales. El FEV1% (86,4 ± 14,6 vs. 79,6 ± 21,6; p = 0,001) y el IMC-SDS (-0,21 ± 0,93 vs. -0,48 ± 0,84; p = 0,04) empeoraron de forma estadísticamente significativa (T. Wilcoxon). En el subgrupo de pacientes (n = 13) que mostró un empeoramiento de la OGTT a los 4 años, la HbA1c aumentó de forma estadísticamente significativa (5,6 ± 0,5 vs. 5,8 ± 0,6; T. Wilcoxon, p = 0,05). No hemos encontrado ninguna variable que se relacione con el empeoramiento de la OGTT.
Conclusiones. *1)* La patología hidrocarbonada en pacientes con FQ existe y se agrava durante la segunda década de la vida. *2)* Estos pacientes tienen una insulinorresistencia demostrable incluso antes de objetivarse trastornos en la OGTT, que progresa rápidamente a pesar de su buena función respiratoria y estado nutricional.

24
IDENTIFICACIÓN DE NUEVAS MUTACIONES EN EL GEN DE LA GLUCOKINASA MEDIANTE DHPLC

J. Solera, I. González Casado, P. Arias, C. Amiñoso, P. Garre y R. Gracia

Bioquímica y Endocrinología Pediátrica. Hospital La Paz. Madrid.
Correo electrónico: igonzalezc.hulp@salud.madrid.org

La diabetes tipo MODY es una forma monogénica de la enfermedad que muestra un patrón de herencia autosómico dominante, aparición en etapas tempranas de la vida y cierta incapacidad funcional de la célula beta pancreática. Mutaciones en el gen de la Glucokinasa dan cuenta de entre el 7 y el 41% de los pacientes diagnosticados con diabetes tipo MODY.
Nuestro grupo ha realizado un estudio molecular en el que se han rastreado mediante dHPLC la posible presencia de mutaciones en todas las regiones funcionalmente importantes del gen de la Glucokinasa, en una población seleccionada de pacientes atendidos en el Servicio de Endocrinología Pediátrica del Hospital Infantil de la Paz.
Los estudios se han realizado en muestras de DNA purificadas de muestras de sangre obtenidas por venopunctura. Todas las regiones funcionalmente importantes del gen eran amplificadas mediante PCR y sometidas a estudio con dHPLC, en condiciones determinadas por nosotros. Si se observaba algún patrón sugerente de la presencia de una mutación, el fragmento era secuenciado para determinar el tipo de mutación.
El número total de familias diferentes incluídas en el estudio, asciende a 23, y el número de pacientes analizados es de 81. Se han identificado11 mutaciones en las 23 familias estudiadas, 5 de esas mutaciones no habían sido previamente descritas. En todos los casos se han realizado los controles pertinentes para garantizar que las alteraciones encontradas no correspondiesen con variantes alélicas normales en la población.

MISCELÁNEA

25
CONSECUENCIAS RENALES EN LA OBESIDAD PEDIÁTRICA NO RELACIONADAS CON LA HIPERTENSIÓN NI DIABETES

S. Ventura Paula, M.A. Llopis Díaz, M. Murillo, G. Pintos G y J. Bel

Unidad de Endocrinología. Servicio de Pediatría.
Hospital Germans Trías i Pujol. Badalona. Barcelona.
Correo electrónico: paulasolventura@hotmail.com

Introducción. La obesidad esta asociada con una hiperperfusión e hiperfiltración renal, resultado de una mala adaptación vasodilatadora de la arteriola aferente. Esta alteración renal es exacerbada por la presencia concomitante de dislipemia, hiperglicemia o resistencia a la insulina, la inflamación y la hipertensión. La lesión renal se manifiesta clínicamente como microabuminuria, proteinuria y/o disminución de la función renal, y esta histológicamente caracterizada por una glomerulomegalia, expansión mesangial y/o esclerosis, siendo definida como"glomerulopatía relacionada con la obesidad".
Objetivos. Evaluar en un grupo de niños y jóvenes con obesidad de la provincia de Barcelona, las alteraciones renales existentes, y su posible relación con otras complicaciones de la obesidad.
Métodos. Se evaluaron 108 niños y jóvenes obesos (IMC > pc97), entre 3 y 17 años de edad (media 11). Se realizó: toma de medidas antropométricas: peso, talla, IMC-SDS;control de presión arterial (Diagnóstico de HTA: 3 mediciones de presión arterial sistólica y/o diastólica > P95 para edad y sexo con una semana de diferencia, Task Force Report, Pediatrics 1996); analítica básica, perfil lipídico, función renal, prueba de sobrecarga oral de glucosa (con valores a los 0-30-120 min.) e índice HOMA (insulina basal x glucosa basal/22,5), microalbuminuria (relación albuminuria/creatininuria, 3 tomas con una semana de diferencia de la primera micción del día). Análisis estadístico con el programa SPSS, 11.Resultados. Se estudio la existencia de microabuminuria en 108 niños, con un resultado de una mediana de 6 mg/g creat (rango: 932), 2 jóvenes presentaron macroalbuminuria (ver cuadro), los pacientes restantes presentaban valores alb/cr menor a 30 mg/gr, valor considerado máximo de la normalidad (n: 106, mediana: 23, rango: 5).
Conclusiones. Si bien ambos pacientes con macroalbuminuria (alb/creat > 200), presentaron intolerancia a la glucosa, ninguno de los dos jóvenes presentaron diabetes mellitus ni hipertensión, por lo que la patología renal seria consecuencia directa de la obesidad e independiente de los factores de riesgo clásicos de nefropatía (HTA, dislipemia), sin poder descartar absolutamente patología renal concomitante en ausencia de biopsia renal.

Paciente	A	B
Sexo, edad, IMC	♀, 17 años, IMC 45, 5	♀, 15 años, IMC 47,9
Años de evolución obesidad (teórica)	14	9
Microalbuminuria (alb/cr mg/gr)	244 ↑	935 ↑
Alteración metabólica de Hidratos de Carbono	Intolerancia a la glucosa (glu basal: 85, ins basal: 21, *glu a los120´: 146, HOMA: 2,54)*	Intolerancia a la glucosa *(glu basal: 117, ins basal: 67, glu a los120´: 163, HOMA:19,35)*
Alteraciones lipídicas	HDL: 33 ↓, TG: 158 ↑	HDL: 37 ↓, TG: 149
Presión arterial	Registro de 24 hs normal	Pc 75-85
Inflamación PCR: (mg/L)	8,1 ↑	6 ↑
Grosor intima media	Normal (0,05/0,05)	
Ecocardio	Dentro de normalidad	Diámetro diastólico VI ↑ Ligera dilatación
Función hepática	esteatosis leve, sin elevación transaminasas	Transaminasas normales
Tratamiento con IECA		Favorable

26
EL ANÁLOGO DE GRELINA, GHRP-6 INHIBE LA MUERTE DE NEURONAS HIPOTALÁMICAS INDUCIDA POR GLUTAMATO MONOSÓDICO

A. Delgado Rubín de Célix, J.A. Chowen, C. García Cáceres, J. Argente Oliver y L.M. Frago Fernández

Servicio de Endocrinología. Hospital Infantil Universitario Niño Jesús.
Universidad Autónoma de Madrid. Madrid.
Correo electrónico: laura.frago@uam.es

Introducción. El GHRP-6, análogo sintético de la grelina, posee efectos protectores y antiapoptóticos en diversos tipos celulares. Recientemente hemos demostrado que el GHRP-6 protege las neuronas hipotalámicas del núcleo arcuato frente a citotoxicidad inducida por glutamato en un modelo *in vivo*, perfilándose como posible tratamiento frente a diversos trastornos neurológicos. Sin embargo, se desconocen los mecanismos intracelulares mediante los que ejerce su efecto beneficioso. Nuestro objetivo fue desarrollar un modelo *in vitro* para estudiar los mecanismos intracelulares involucrados en las acciones neuroprotectoras del GHRP-6.
Hipótesis. El GHRP-6 inhibe la apoptosis de las neuronas hipotalámicas en un modelo de citotoxicidad por glutamato monosódico (MSG).
Materiales y métodos. Se empleó la línea celular hipotalámica embrionaria RCA-6, a la que se trató con MSG, GHRP-6 o ambos. Los estudios de proliferación celular y apoptosis se realizaron mediante tinción con cristal violeta y ELISA de detección de muerte celular. Se analizó la activación de las caspasas por Western Blot.
Resultados. Se observó que a las 48 h de tratamiento con MSG (100 mM), los niveles de apoptosis se incrementaron un 75% con respecto al control (fig. 1). La adición al medio de cultivo de GHRP-6 (25 µg/ml) junto con MSG inhibió la apoptosis. Esta apoptosis comenzó a manifestarse a las 24 h de tratamiento, con la activación de caspasa-9 inducida por el tratamiento con MSG (fig. 2), y este efecto fue completamente revertido por la adición de GHRP-6 junto con el MSG.

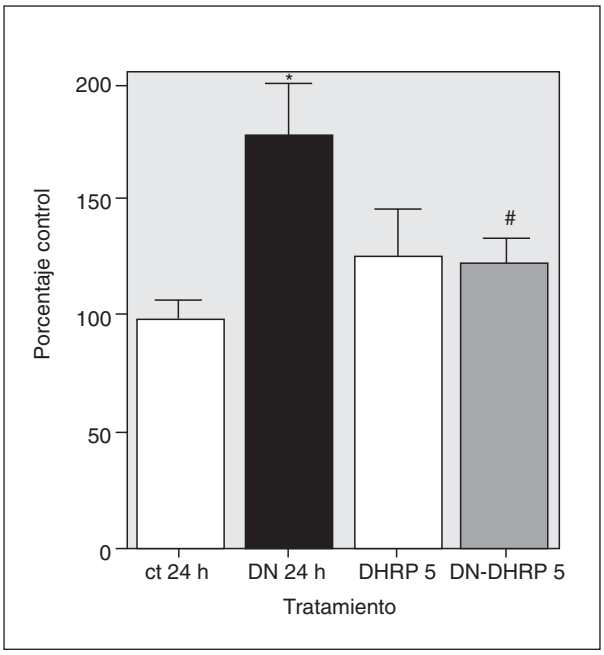


Figura 1. *Niveles de muerte celular por apoptosis en respuesta a los diferentes tratamientos*

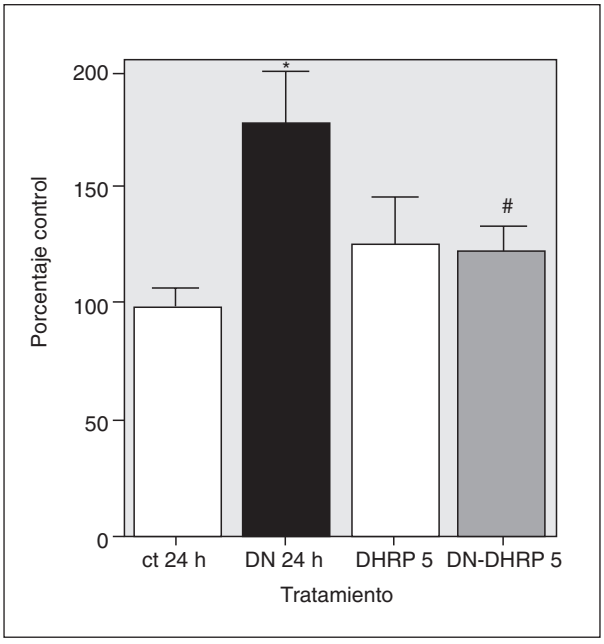


Figura 2. *Niveles relativos de activación de caspasa-9 con los diferentes tratamientos.*

Conclusiones. EL GHRP-6 protege las neuronas hipotalámicas de la línea RCA-6 inhibiendo la apoptosis inducida por el glutamato monosódico, pudiendo considerarse este sistema un buen modelo para estudios de neuroprotección por GHRP-6.

27
EFECTOS DE LA METFORMINA SOBRE EL PESO, IMC, MASA GRASA Y SENSIBILIDAD A LA INSULINA EN NIÑOS Y ADOLESCENTES AFECTOS DE OBESIDAD

C. Azcona San Julián, M. Martín Izquierdo, M. Suárez Rodríguez, A. Echebarría Barona, M. Garraus Oncea y G. Miranda Ferreiro

Departamento de Pediatría. Clínica Universitaria de Navarra. Universidad de Navarra. Pamplona. Navarra.
Correo electrónico: cazcona@unav.es

Objetivos. Valorar el efecto de la metformina sobre el peso, IMC, masa grasa y sensibilidad a la insulina en niños y adolescentes afectos de obesidad.

Métodos. Estudio prospectivo en 21 pacientes de 12,31 (3,87) años (8 varones) con obesidad simple. Criterios de inclusión: porcentaje de masa grasa (% MG) superior a 25% y 30% en niños y niñas respectivamente; IMC superior al percentil 95; no respuesta a pautas de alimentación y estilo de vida durante 3 meses. El tratamiento con metformina se realizó de forma compasiva. Todos los pacientes fueron tratados durante 6 meses con metformina y modificación de hábitos de alimentación y estilo de vida. Durante los 6 meses posteriores se suspendió de forma aleatoria el tratamiento con metformina (gupos 1 y 2). El análisis estadístico se realizó con el programa SPSS para Windows versión 13.5.

Resultados. El tratamiento con metformina asociado a tratamiento dietético y conductual produce una disminución del peso-SDS ($p < 0,001$), IMC-SDS ($p < 0,001$), % MG ($p = 0,002$), índice cintura/cadera (ICC) ($p = 0,09$), HOMA ($p = 0,19$) y glucemia 120 min ($p = 0,008$) a los 6 meses de seguimiento. El 38% de los pacientes presenta glucemia (120 min) > 140 mg/dL y el 42% HOMA > 3,8. Al comparar los grupos 1 y 2, no existen diferencias significativas a los 0, 6 ni 12 meses. En el grupo 1 la disminución del IMC-SDS y % MG es significativa entre los 0 y 12 meses. La dosis media de metformina es 1.275 mg/día. El 23,8% de los pacientes presentó diarrea y/o dispepsia.

Meses de seguimiento	**0**	**6**	**12**	
			Grupo 1	**Grupo 2**
N =	21	20	10	5
Peso-SDS	3,04 (1,49)	2,35 (1,47)	2,22(1,41)	2,80 (1,43)
IMC-SDS	3,35 (1,08)	2,47 (1,20)	2,6 (1,32)	2,56 (1,29)
ICC	0,9 (0,05)	0,87 (0,05)	0,88(0, 03)	0,72 (0,45)
MG %	33,28 (5,13)	28,35 (7,93)	33,67 (4,69)	28,25 (11,58)
HOMA	4,48 (3,6)	3,53 (2,31)	2,6 (1,96)	3,61 (1,83)
Glucemia 120 min	129,8 (28,27)	99,57 (24,15)	96,33 (20,50)	123 (17,08)

Datos expresados en media +/- DE. Grupo1: con metformina, grupo 2: sin metformina.

Conclusión. El tratamiento con metformina durante 6 meses, asociado a pautas de alimentación y estilo de vida, puede facilitar la disminución del peso, IMC, masa grasa y mejorar el índice HOMA.

28
ESTUDIO GENÉTICO DEL HIPERINSULINISMO CONGÉNITO

I. Garin Elcoro, T. López-Euba, C. Fernández Ramos, C. Luzuriaga Tomás, M. Martínez Pardo, A. Vela Desojo y G. Pérez de Nanclares Leal

Servicios de Endocrinología Infantil del Hospital de Basurto, del Hospital de Valdecilla, del Hospital Ramon y Cajal y del Hospital de Cruces. Grupo de Investigación en Endocrinología y Diabetes, Hospital de Cruces. Vizcaya.
Correo electrónico: igarinel@bbknet.com

Introducción. El hiperinsulinismo congénito constituye la causa más frecuente de hipoglucemias recurrentes en neonatos. Anatomopatológicamente el hiperinsulinismo se clasifica en dos formas: la focal y la difusa. La distinción entre ambas es de gran relevancia porque su pronóstico y tratamiento son diferentes, intentando éste último evitar las hipoglucemias y el consecuente daño cerebral. Hasta el momento se ha relacionado con alteraciones en 5 genes: *GCK, SCHAD, GDH, ABCC8 y KCNJ11*, no habiéndose encontrado las anomalías genéticas identificadas en las formas focales entre las formas difusas.
Objetivo. El objetivo de este trabajo es caracterizar clínica y genéticamente a 6 familias con hiperinsulinismo.
Pacientes y métodos. Se analizaron un total de 6 pacientes (2 varones, 4 mujeres) de familias independientes diagnosticados de hiperinsulinismo con una edad media de 6,6 meses (+9,55 DE) y un peso medio de 3.246,6 gr (+951,7 DE). El estudio para la detección de mutaciones en los genes de la glucokinasa (*GCK),* L-3-hidroxiacil-CoA deshidrogenasa de cadena corta (*SCHAD*), glutamato deshidrogenasa (*GDH*) y de las dos subunidades de los canales de potasio dependiente de ATP: SUR1 (*ABCC8*) y KIR6.2 (*KCNJ11*) se realizó mediante PCR con cebadores específicos y secuenciación automática directa en ambas direcciones.
Resultados. Tres de los pacientes presentaban alteraciones en *ABCC8* consistentes en deleciones en heterocigosis en distintos exones: L1191fs y 1208delE (ambas en el exon 29) y 2965-2968delGAGA (exon 24). Dichas alteraciones generan 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 que regulan la secreción de insulina. En todos los casos, la mutación fue heredada del padre. En uno de los pacientes, diagnosticado de nesidioblastosis, se ha estudiado el gen *ABCC8* en el tejido hiperplásico y se ha podido observar pérdida alélica de origen materno en ese gen.
Una de las pacientes (dianosticada de hiperinsulinismo e hiperamonemia) presentaba una mutación en el exón 7 del gen *GDH* heredada de la madre (diagnosticada a los 30 años). Esta mutación provoca un cambio de aminoácido (Arg269His) en la proteína generando su activación. Ello conduce a un exceso en la producción de ATP dentro de la célula beta, con el consiguiente cierre de los canales KATP y la subsiguiente estimulación en la secreción de insulina, y a un exceso en la producción de amonio en el hígado junto con alteraciones en el proceso de detoxificación del mismo.
El resto de los pacientes y genes analizados fueron normales.
Conclusiones. El hiperinsulinismo presenta mayoritariamente mutaciones en *ABCC8*. Tres de los seis pacientes no presentaron ninguna alteración en los genes estudiados. Esto hace pensar en la posible implicación de otros genes en la enfermedad, que habría que identificar en el futuro.

TIROIDES

29
CARACTERÍSTICAS BIOQUÍMICAS DE PACIENTES CON PATOLOGÍA TIROIDEA TRANSITORIA EN CANTABRIA DURANTE EL AÑO 2004

J.L. Guerra Diez, C. Luzuriaga Tomás, A. Eriguren y J.R. Galván Robles

Endocrinología Pediátrica. Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. Santander.
Correo electrónico: guerdiez@hotmail.com

Introducción. La inmadurez del eje tiroideo en recién nacidos pretérmino (RNPT) favorece la existencia de una *hipotiroxinemia transitoria,* acentuada en pacientes de muy bajo peso y/o edad gestacional inferior a 30 semanas. La determinación de T4 total (T4t) junto con TSH en screening metabólico nos acerca más a este tipo de patología.
Objetivo. Describir las características bioquímicas de pacientes con alteración del screening metabólico y valorar su eficacia.
Método. Pacientes ingresados en neonatología durante el año 2004. Realizada punción de talón y determinación bioquímica por inmunofluorimetría (DELFIA). Descartado hipotiroidismo congénito. Análisis de comprobación de hormonas tiroideas por Elisa a los 15 días de vida.
Resultados. 46 pacientes: 21,7% con peso < 1.000gr al nacimiento. El 39,1% < 30 semanas, 47,8% entre 30 y 35 semanas y 13,1% > 35 semanas. Los valores de T4 total (T4t) en < 30 semanas y en < 1.000 gr. son significativamente inferiores respecto a los otros grupos. Sólo un caso con TSH superior a 10 mUI/ml y T4t normal, precisó tratamiento. Análisis de confirmación realizados a los 18,93 ± 9,41 días de vida, niveles de T4 libre (T4l) inferiores en pacientes más inmaduros pero sin significación estadística.

	< 30 sem	30-35 sem	> 35 sem	< 1.000 gr	> 1.000 gr
T4 total 1ª	3,37	5,49	6,06	3,33	5,12
T4 total 2ª	3,94	5,50	4,70	4,10	4,92
T4 libre	0,92	1,11	1,09	0,88	1,07
TSH	3,32	3,82	3,49	2,60	3,84

Iniciaron tratamiento con levotiroxina 31 pacientes, dosis media 8,40 ± 2,03 µgr/kg. Existen diferencias significativas de T4 libre y TSH entre tratados y no tratados.
Controlados 28 pacientes, finalizan tratamiento a los 1,33 ± 0,45 años. Dos casos con elevación de TSH y disminución de T4 libre tras retirar levotiroxina, se reinstauró tratamiento hasta los dos años de vida, normalización posterior del eje tiroideo.
Conclusiones. El screening con determinación T4 total y TSH permite mejorar el estudio de función tiroidea en los recién nacidos. Los valores hormonales de T4 total y libre en los RNPT inferiores a 30 semanas de gestación y/o peso < 1000 gr. al nacimiento, son significativamente menores. Los análisis de confirmación a los 15 días permiten definir que niños hay que tratar. Debemos realizar un seguimiento de al menos un año en aquellos pacientes en los que exista una hipotiroxinemia

	TTO	N	Media	Desviación típ.		TTO	N	Media	Desviación típ.
T4L cof.	si	31	0,8974	0,22542	T4T1ª	si	31	46.242	2,29476
	no	13	1,37	0,29152		no	13	50.123	1,89432
TSH conf.	si	31	41.230	350.904	T4T2ª	si	26	45.565	1,76776
	no	13	2,3135	1,1362		no	13	50.554	1,17563

comprobada que requieran tratamiento y estudiar la función tiroidea tras su supresión.

30
CIFRA SIGNIFICATIVA DE TSH A PARTIR DE LA CUAL ES MÁS PROBABLE ENCONTRAR UN TRASTORNO DE AUTOINMUNIDAD ASOCIADO

S. Ares Segura[1], M. García Ascaso[2], M.A. Molina Rodríguez[2], J. Guerrero Fernández[2] y R. Gracia Bouthelier[2]

[1]Neonatología. [2]Endocrinología pediátrica. Hospital Universitario La Paz. Madrid.
Correo electrónico: sares@telefonica.net

Introducción. La elevación de la hormona estimulante del tiroides (TSH) en respuesta a una alteración tiroidea puede ser debida a varias causas. Algunas de ellas son transitorias (infecciones glandulares, intoxicación puntual por yodo...etc.) por lo que la necesidad de ser controladas de manera exhaustiva es menor que otras, entre las que se incluye el desarrollo de autoinmunidad tiroidea.
Objetivo. Definir el nivel de TSH a partir del cual la probabilidad de presentar anticuerpos antitiroideos positivos sea significativa.
Pacientes y métodos. Se estudiaron 98 pacientes de edades comprendidas entre los 2 meses y los14 años de edad. Todos los niños presentaron niveles de TSH por encima 5.0 con niveles de T4 libre normales. Ningún caso presentó alteraciones en las pruebas neonatales de hipotiroidismo congénito. En todos los casos se recogieron datos de filiación, embarazo, parto, peso y talla y patología asociada así como los niveles de anticuerpos antitiroglobulina (ATG) y anticuerpos antiperoxidasa (APO). Se definieron los niveles de TSH mediante la determinación de una curva ROC.
Resultados. El 17,6% de los pacientes presentaron niveles de ATG y APO superiores a 60 U.I./mL. Los niveles de TSH oscilaron entre 5,0 y 34,6 uUI/mL. Se encontró que cifras de TSH superiores a 11,55 uUI/mL eran muy sugerentes de presentar niveles de anticuerpos tiroideos positivos con una especificidad superior al 90%.
Conclusión. En nuestro estudio hemos determinado un nivel representativo de TSH en el cual es muy probable que el niño estudiado haya desarrollado un proceso autoinmune tiroideo, lo que prevé una cronificación del trastorno tiroideo que no encontraríamos en otros casos. Nosotros proponemos que los niños con cifras de TSH superiores a 11,55 uUI/mL deberían ser controlados de manera más frecuente, evaluando de manera regular la presencia de autoanticuerpos.

31
YODO EN EL EMBARAZO: REPERCUSION SOBRE FUNCIÓN TIROIDEA MATERNA Y NEONATAL Y SOBRE DESARROLLO PSICOMOTOR

C. Azcona San Julián, M. Suárez Rodríguez, M. Martín Izquierdo, M. Garraus Oneca, P. Bastero Miñón y V. Alzina de Aguilar

Departamento de Pediatría. Clínica Universitaria de Navarra. Universidad de Navarra. Pamplona. Navarra.
Correo electrónico: cazcona@unav.es

Objetivos. *1)* Analizar la relación entre la ingesta de yodo durante la gestación y la función tiroidea materna en la semana 37 y TSH neonatal. *2)* Determinar si la ingesta de yodo se adecua a las recomendaciones actuales. *3)* Valorar la relación entre el consumo de yodo durante el embarazo y el desarrollo psicomotor de la descendencia.
Material y métodos. Se determinaron en 147 gestantes en la semana 37 los niveles séricos de TSH y T4 libre en sangre. La ingesta de yodo se determinó mediante un cuestionario dietético y en orina de 24 h (método de Sandell-Kolthoff). La TSH neonatal se obtuvo del cribado de hipotiroidismo neonatal. El desarrollo psicomotor de los niños fue evaluado con las escalas McCarthy de aptitudes y psicomotricidad.
Resultados. De las 147 mujeres que iniciaron el estudio, 7 fueron excluidas por presentar hipotiroidismo. Sólo el 21% de las gestantes consumen cantidades de yodo superiores a 200 mcg al día. El 90% de las mujeres presentan niveles de yodo en orina inferiores a 200 mcg/L. Existe una relación estadísticamente significativa entre la concentración de yodo en orina y su ingesta diaria ($r = 0,23$; $p < 0,05$). El 64% de las gestantes presentan valores séricos de T4 libre < 10 pmol/L y el 79% TSH < 2 mcU/mL. En el 3,6% de los recién nacidos los valores séricos de TSH son inferiores a 5 mcU/mL. Se evaluó el desarrollo psicomotor en 27 niños (entre 38-44 meses de edad) dividiendo la muestra en función de los valores de T4 libre maternos. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre las puntuaciones medias de los coeficientes verbales y manipulativos de los 2 grupos.
Conclusión. La concentración urinaria de yodo y su ingesta diaria muestran que la mayoría de estas mujeres no ingieren las cantidades de yodo recomendadas. Este bajo consumo de yodo podría justificar el alto porcentaje (3,6%) de neonatos con TSH > 5 mcU/mL.

32
EVALUACIÓN DEL ESTADO NUTRICIONAL DEL YODO EN UNA POBLACIÓN DE GESTANTES CONSIDERANDO DOS INDICADORES DISTINTOS

A. Aguayo Calcena, G. Grau, M. Espada, A. Vela, I. Rica, I. Ocerin, M.A. Busturia, M.A. Aniel-Quiroga, J.R. Bilbao, J.I. Pijoan, J.C. Vitoria, L. Castaño y P. Martul

Endocrinología Infantil. Hospital de Cruces/Laboratorio Normativo de Salud Pública. Baracaldo. Bizkaia.
Correo electrónico: anibalaguayo@bbknet.com

Introducción. La deficiencia de yodo durante la gestación puede producir en la madre y el niño diversas alteraciones conocidas como trastornos por deficiencia de yodo.

Objetivo: Evaluar el estado nutricional en yodo de una población de gestantes considerando como indicadores la yoduria y los valores de TSH > 5 µU/ml obtenido a través del cribado neonatal para hipotiroidismo. Indicadores aceptados por organismos internacionales: OMS, UNICEF y Consejo Internacional para Control de los Trastornos por Deficiencia de Yodo (ICCIDD) y observar si existe una correlación adecuada entre estos indicadores en nuestra población.

Material y método. Se estudian 2.246 mujeres gestantes que consultaron en los Centros de Salud del área del Hospital de Cruces. Las muestras de sangre y orina se recogieron en el 1º y 2º trimestre del embarazo con consentimiento informado. La yoduria se determinó por HPLC en fase reversa usando par iónico con detección electroquímica y electrodo de plata y la creatinuria por métodos colorimétricos (basado en la reacción de la creatinina con picrato de sodio descrito por Jaffe).

Las muestras de sangre para la determinación de la TSH neonatal se recogieron en papel de filtro entre el 2º y 3º día de vida según el protocolo habitual entre los años 2002 y 2005. Para su análisis se utilizaron kits comerciales (DELFIA neonatal hTSH kits Wallac Oy). Se excluyeron de este estudio los casos de prematuridad, embarazos múltiples, gestantes con patologías tiroideas en tratamiento, hipotiroidismo congénito, abortos y los recién nacidos fallecidos o nacidos en otras comunidades autónomas.

Resultados. Se estudian los resultados de 1880 mujeres gestantes en el primer trimestre y de ellas 1.323 en el segundo trimestre. Los resultados de la yoduria se expresan en mg de yodo por gramo de creatinina. En el primer trimestre la mediana de la yoduria es de 88 mg/gr. y en el segundo trimestre 151 mg/gr. diferencia estadísticamente significativa.

Con respecto a los recién nacidos la edad gestacional media es de 277,54 ± 3 días (39,6 semanas), el peso medio es de 3.266,28 ± 436 g y la longitud media = 49,94 ± 5,5 cm. La media de la TSH neonatal = 2,48 ± 1,01 µU/ml. Un 5,27% de los recién nacidos presenta una TSH ≥ 5 µU/ml. No se observa diferencia significativa en la media de la yoduria de las madres cuyos hijos tienen una TSH < 5 ó ≥ 5 µU/ml y no hay correlación entre la yoduria en el 2º trimestre de gestación y la TSH neonatal. $R = -0,02$ $p < 0,05$. No encontramos correlación entre la yoduria en el 1º y 2º trimestre con respecto al peso y la longitud de los recién nacidos.

Conclusiones. *1)* Las mujeres gestantes presentan deficiencia de yodo según los dos indicadores considerados y recomendados por los organismos internacionales OMS, UNICEF, ICCIDD, para la evaluación del estado nutricional del yodo en esta población. *2)* No encontramos una correlación entre la yoduria en el segundo trimestre y las TSH neonatales. Lo que puede atribuirse al aumento comprobado de aporte de yodo en el segundo trimestre.

Este trabajo se ha realizado con la ayuda del Departamento de Sanidad del Gobierno Vasco, de la Fundación Salud 2000,de la Red de Centros del FIS (RCMNCO3-08), de la Beca José Igea de la SEEP y la Fundación IKERTU.

XXIX Congreso Nacional de la Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica

1
ESTUDIO DEL ESTRÉS OXIDATIVO EN NIÑOS Y ADOLESCENTES OBESOS CON Y SIN INTOLERANCIA A LA GLUCOSA

C. González Niño, D. Yeste, P. Martín-Gallán, C. Domínguez, M.Gussinyer, M. Clemente, M.A. Albisu y A. Carrascosa

Hospital Materno Infantil Vall d´Hebron. Barcelona.
Correo electrónico: crisgonmd@yahoo.com

Introducción. El estrés oxidativo se produce cuando hay exceso de productos oxidantes y/o disminución de las defensas antioxidantes, con el consiguiente daño celular y alteraciones funcionales en los tejidos. En población adulta obesa existen evidencias de la disminución de la capacidad antioxidante y de la asociación entre hiperglicemia e insulinorresistencia con aumento de estrés oxidativo. En población pediátrica obesa no está bien establecido el estado oxidante-antioxidante y si existe relación o no con la insulinorresistencia.

Objetivos. Determinar el nivel de estrés oxidativo y la capacidad antioxidante en niños y adolescentes obesos. Establecer si existe relación entre los niveles de estrés oxidativo y capacidad antioxidante en relación al grado de obesidad e insulinorresistencia.

Materiales y métodos. Se estudiaron 144 pacientes obesos (IMC z-score ≥2) y 42 controles, de entre 3 y 20 años (11,9 ± 3 años, 50% sexo masculino). A todos los pacientes se les realizó determinaciones plasmáticas de marcadores de peroxidación lipídica (malondialdehído, hidroperóxidos (HPx) y lipoperóxidos) y contenido de grupos tioles (SH), mecanismos de defensa antioxidante (α-tocoferol en plasma, glutation eritrocitario (GSH-er), actividades de glutation peroxidasa (GPx-Se) y superóxido dismutasa (Cu,Zn-SOD) en eritrocitos) y perfil lipídico (colesterol total, triglicéridos (TG), HDL-col y LDL-col); a los pacientes obesos se les realizó además TTOG con determinaciones de insulina y se calculó el índice HOMA.

Resultados. El 67,4% de los niños obesos presenta un IMC z-score ≥3. Un 12,5% de los pacientes obesos presenta intolerancia a la glucosa (IG). Se ha encontrado diferencias estadísticamente significativas en el contenido de GSH-er (controles 10,87 ± 2,60 µmol/gHb, obesos con IG 10,68 ± 2,49 µmol/gHb, obesos sin IG 9,93 ± 2,34 µmol/gHb; p = 0,005); y de α-tocoferol corregido (αtoc/LT) por lípidos totales (colesterol total + TG) (controles 0,112 ± 0,02 µmol/mg, obesos sin IG 0,097 ± 0,25 µmol/mg, obesos con IG 0,091 ± 0,02; p = 0,007) en las tres poblaciones analizadas. Se ha hallado una correlación positiva y estadísticamente significativa entre el GSHe y la insulinemia en ayunas (r = 0,196, p = 0,02) y negativa con el IMC z-score (r = -0,176, p = 0,02). El IMC z-score se correlaciona negativamente con la αtoc/LT (r = -0,213, p = 0,008). No se han hallado correlaciones estadísticamente significativas entre los parámetros de insulinoresistencia y los marcadores de daño oxidativo molecular y celular analizados.

Conclusiones. En la población de niños y adolescentes obesos analizada no se ha observado existencia de daño oxidativo a lípidos, probablemente debido a que los niveles de α-tocoferol en plasma son suficientes para frenar la peroxidación lipídica. La relación observada entre los niveles de GSH-er y la insulinemia en ayunas, unido a los valores más elevados del antioxidante glutation en los paciente obesos con IG, sugiere la posible existencia de mecanismos compensadores que evitarían los procesos oxidativos.

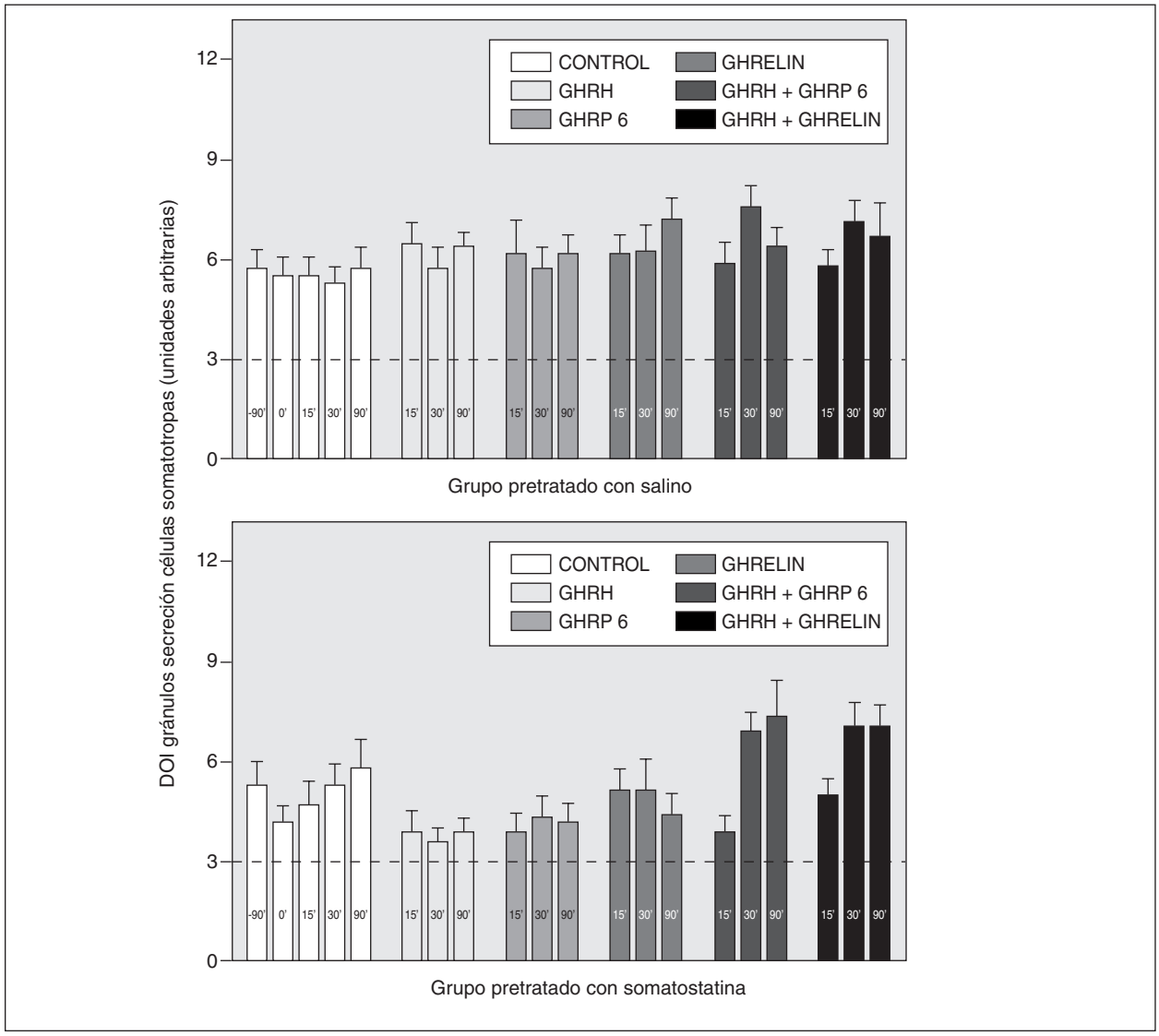
2
LOS ESTÍMULOS COMBINADOS DE GHRH Y SEGRETAGOGOS GH PRODUCEN EL MAYOR ALMACENAMIENTO DE HORMONA DE CRECIMIENTO (GH) EN LAS CÉLULAS SOMATOTROPAS DE RATAS HEMBRAS PREPÚBERES

J.P. Rojas Ramírez, M.D. Cañete Vázquez, E. García Martínez, G. Bernal Valls, R. Cañete Estrada y L. Jiménez-Reina

Departamento de Ciencias Morfológicas. Facultad de Medicina y Unidad de Endocrinología Pediátrica. Hospital Universitario Reina Sofía. Córdoba.
Correo electrónico: cm1jirel@uco.es

Introducción. En estudios anteriores, demostramos que el mayor estímulo para la liberación de hormona del crecimiento (GH), en ratas hembras prepúberes, se consigue con la combinación de la hormona liberadora de GH (GHRH) y Ghrelina (secretagogo endógeno de GH), lo que supone un método reproducible para el conocimiento de la reserva hipofisaria de GH, igual que ocurre en humanos adultos. Sin embargo, no se conoce la capacidad de almacenamiento de GH tras estos estímulos. En este trabajo analizamos la cantidad de GH almacenada en las células somatotropas por efecto de GHRH y secretagogos de GH, en presencia o ausencia de somatostatina (SRIH), mediante estudios ultraestructurales y morfométricos de las células somatotropas de ratas hembras prepúberes.

Materiales y métodos. Utilizamos ratas Wistar hembras de 26-28 días de vida. La mitad de los animales (n = 60) recibió SRIH (*grupo SRIH*) y la otra mitad (n = 60) recibió suero salino (*grupo salino*) en el tiempo -90 min. Los estímulos, a los 0 min, fueron suero salino, GHRH, GHRP-6, Ghrelina, GHRH + GHRP-6, GHRH + Ghrelina (dosis de 1 µg/ Kg peso). Las hipófisis se obtuvieron por decapitación a los -90, 0, 15, 30 y 90 min y fueron procesadas para estudios ultraestructurales. Las observaciones se realizaron con un microscopio electrónico



Philips CM10. El contenido de GH se determinó mediante la densidad óptica integrada (DOI) de los gránulos de secreción de las células somatotropas, utilizando el programa Imagen-Pro Plus de la Universidad de Córdoba.

Resultados. En el grupo salino, ningún estímulo fue capaz de almacenar, en las células somatotropas, mayor cantidad de GH que en los controles. El pretratamiento con SRIH disminuye la GH almacenada y hace que los estímulos posteriores tengan menos GH intracelular, excepto con GHRH combinada con GHRP6 o con Ghrelina (figura).

Además se designaron cuatro tipos celulares (I, II, III y IV), según la cantidad de DOI de los gránulos de secreción (indirectamente hormona GH almacenada), lo que permite conocer la existencia de células que almacenan distinta cantidad de hormona. En el grupo salino, GHRH con GHRP-6 o con Ghrelina es capaz de determinar la presencia de células tipo IV (células que almacenan gran cantidad de GH), mientras que en el grupo tratado con SRIH sólo GHRH con GHRP6 es capaz de determinar la presencia de estas células.

Conclusiones. *1)* Los estímulos combinados de GHRH y secretagogos de GH provocan el mayor almacenamiento de GH independientemente del pretratamiento con SRIH. *2)* Las células somatotropas que contienen mayor cantidad de hormona aparecen en ratas hembras prepúberes pretratadas con salino.

3
DEPÓSITO ADIPOSO ABDOMINAL EN EL RECIÉN NACIDO: DIMORFISMO SEXUAL Y FACTORES DETERMINANTES

G. Sebastiani, G. Sebastiani[1], M.P. Vicente[1], A. López-Bermejo[2], M. Díaz[1], F. de Zegher[3], C. Valls[1] y L. Ibáñez[1]

[1]Hospital Sant Joan de Déu, Barcelona. [2]Hospital Dr. Josep Trueta, Girona. [3]Universidad de Lovaina, Lovaina. Espulgues. Barcelona.
Correo electrónico: gsebastiani@hsjdbcn.org

Las niñas acumulan más masa grasa que los niños durante el periodo prenatal, pero desconocemos: *a)* si dicho dimorfismo

sexual afecta también a la masa grasa abdominal, y *b)* los determinantes de estos procesos.
Se estudiaron 54 recién nacidos (RN) sanos a término [27 niños y 27 niñas, emparejados por edad gestacional (40 ± 0,2 sem) y peso (3,3 ± 0,06 kg)]; se midió insulina, IGF-I, IGFBP-1 y adiponectina en sangre de cordón (enzimoinmunoensayos específicos); y se cuantificó la grasa total y abdominal (absorciometría, DXA) a los 10 días de vida.
Las niñas mostraron más insulina (9,8 ± 1,6 *vs.* 4,7 ± 0,8 mIU/l; p < 0,01), más IGF-I (75 ± 5 *vs.* 55 ± 4 ng/ml; p < 0,01), menos IGFBP-1 (59 ± 12 *vs.* 90 ± 14 ng/ml; p < 0,05) y similar adiponectina (37 ± 1 *vs.* 37 ± 2 mg/l; NS), que los niños. Las niñas presentaron además un mayor porcentaje y valor absoluto de grasa total (24 ± 1.0 *vs.* 17 ± 0,7% y 696 ± 41 *vs.* 586 ± 29 g; *p* < 0,001) y de grasa abdominal (2,0 ± 0,1 *vs.* 1,3 ± 0,1% y 57 ± 4 *vs.* 36 ± 3 g; p < 0,001), que los niños. En modelos multivariantes, el sexo femenino (β = 0,49, p < 0,0001), el peso (β = 0,41, p < 0,0001) y la insulina (β = 0,24, p < 0,011), explicaron el 39%, 20% y 5%, respectivamente, de la variancia del porcentaje de grasa total. El peso (β = 0,54, p < 0,0001), el sexo femenino (β = 0,41, p < 0,0001) y la insulina (β = 0,19, p < 0,036), explicaron el 40%, 22% y 3%, respectivamente, de la variancia de la grasa abdominal.
Nuestros resultados demuestran por primera vez un dimorfismo sexual en el depósito de grasa abdominal en RN sanos a término, con aumento en el sexo femenino, y revelan una asociación entre la grasa total y la grasa abdominal con la insulina circulante.

4
LA METFORMINA MODULA LA PROGRESIÓN PUBERAL EN NIÑAS CON PUBARQUIA PRECOZ Y BAJO PESO AL NACER

L. Ibañez Toda[1], A. López-Bermejo[2], M.V. Marcos[3], C. Valls[1] y F. de Zegher[4]

[1]Hospital Sant Joan de Déu, Universidad de Barcelona. [2]Hospital Dr. Josep Trueta, Girona. [3]Hospital de Terrassa. [4]Department of Woman and Child, Universidad de Lovaina, Bélgica.
Correo electrónico: libanez@hsjdbcn.org

La resistencia a la insulina es un factor determinante del inicio puberal avanzado en niñas con historia de pubarquia precoz (PP, vello pubiano antes de los 8 años), bajo peso al nacer (BPN) y recuperación postnatal ponderal exagerada. La administración de metformina (425 mg/d), un sensibilizante de la insulina, mejora la composición corporal y retrasa el inicio del botón mamario y el incremento de los niveles de IGF-I en estas niñas.
Presentamos los datos clínicos, endocrino-metabólicos, y de composición corporal del tercer año de seguimiento longitudinal de estas pacientes (n = 38; edad al inicio: 7,9 ± 0,1 años), randomizadas para seguir recibiendo metformina (n = 19) o permanecer sin tratamiento (n = 19). El objetivo ha sido determinar si la terapéutica se asocia con: *1)* una menor ganancia de grasa centrípeta y una progresión más lenta de la pubertad; *2)* un retraso en la edad de la menarquia. Parámetros: composición corporal (DXA), y variables endocrino-metabólicas [glucosa, insulina, lípidos, andrógenos, sex hormone-binding globulin, factor de crecimiento semejante a la insulina (IGF-1)], desarrollo puberal y edad ósea (EO).
A los 3 años de evolución, las pacientes tratadas mostraron una menor ganancia de grasa abdominal (3,8 ± 0,3 vs 5,4 ± 0,4 Kg, p < 0,005), igual masa magra (28,7 ± 1,0 vs 28,1 ± 1,0 Kg), un menor incremento de IGF-I y un mejor perfil endocrino-metabólico. En paralelo, la progresión de la pubertad y de la maduración ósea fue más lenta en las niñas tratadas (Tanner: 3,3 ± 0,2 vs 4,4 ± 0,1; edad ósea: 12,3 ± 0,2 vs 13,4 ± 0,1; ambos p < 0,005). Consecuentemente, éstas presentaron un mayor incremento de talla que de maduración ósea (Δ talla/Δ EO, p < 0,05), un retraso en la aparición de la menarquia (11,9 vs 11,1 años, p = 0,02) y un menor porcentaje de niñas menárquicas (26% vs 58%).
En conclusión, el tratamiento con metformina durante 3 años en niñas con BPN+PP reduce la ganancia de masa grasa abdominal sin detrimento de la masa magra, modula la progresión de la pubertad y el avance de EO, y retrasa la edad de la menarquia. Estos resultados permiten pronosticar una diferencia de talla final entre ambos grupos de pacientes.

5
CARACTERIZACIÓN CLÍNICO-GENÉTICA DE LA DIABETES NEONATAL

E. Fernández Rebollo, C. Luzuriaga Tomás, I. Rica Etxeberria, G. Pérez de Nanclares Leal, I. Estalella Bellart, L. Castaño Gonzalez y GEDINE

Grupo de Investigación en Endocrinología y Diabetes, Hospital de Cruces. Servicio de Endocrinología Infantil; Hospital de Valdecilla. Vizcaya.
Correo electrónico: edu.ferrebo@gmail.com

La diabetes neonatal (DN) es una forma rara de diabetes insulinodependiente que aparece en los primeros meses de vida. Se definen esencialmente dos entidades clínicas que se distinguen por su evolución: la diabetes neonatal permanente (DNP) y la diabetes neonatal transitoria (DNT). La DN está caracterizada por alteraciones en el brazo largo del cromosoma 6 (6q24), y mutaciones en los en los genes *GCK, KCNJ11* y recientemente *ABCC8*, habiéndose observado una relación fenotipo neonatal/genotipo que permite reorientar el tratamiento.
Objetivo. Caracterizar clínica y genéticamente a 29 familias con DN, para intentar establecer una correlación fenotipo neonatal/genotipo, valoración del metabolismo de los hidratos de carbono actual en pacientes con DNT y el de los familiares de primer grado que portan mutaciones.
Pacientes y métodos. Se analizaron un total de 29 familias independientes con al menos un miembro diagnosticado de DN (32 pacientes). La isodisomia y duplicación de la banda 6q24 paterna se estudio mediante microsatélites y la pérdida de metilación mediante enzimas de restricción y posterior amplificación por PCR. La detección de mutaciones en los genes *GCK*, *KCNJ11* y *ABCC8*, se realizó 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. Seis familias presentan alteración de la banda 6q24, todos ellos tuvieron una DNT. Diez familias portaban mutación en el gen *KCNJ11*, el 50% de ellos presen-

tó una DNT. Tres familias presentan mutación en el gen *ABCC8*, dos de ellos presentaron una DNT. En el resto de familias no se encontró alteración en el gen *GCK*.

Correlación fenotipo neonatal/genotipo. Comparando los pacientes con alteración en 6q24 frente a los pacientes con alteración en los canales de potasio, el peso neonatal (1.916 ± 180 vs. 2.689 ± 119gr.) 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). Comparando los pacientes con mutación en *KCNJ11* frente a *ABCC8* el peso neonatal (2.707 ± 345 vs. 2.137 ± 311gr.) fue mayor en los primeros.

SHA en pacientes con DNT. El 33% de los pacientes con alteración en 6q24 y el 50% de los pacientes con mutación en *KCNJ11*, tienen una diabetes diagnosticada tras OGTT.

SHA en familiares de primer grado adultos con mutación. Tres familiares con alteración en 6q24 tienen una función normal; cuatro familiares con mutación en *KCNJ11* presentan: 3 diabetes diagnosticadas en edad adulta y una madre con función hidrocarbonada normal; un padre con mutación en *ABCC8* presenta intolerancia a la glucosa y una madre presenta función normal.

Conclusiones. *1)* La DN, globalmente, es una enfermedad crónica cuya repercusión clínica varía a lo largo de la vida y por tanto, estos pacientes, han de seguir controles endocrinológicos periódicos. *2)* La DNP presenta mayoritariamente mutaciones en KCNJ11. *3)* El peso al nacimiento puede orientarnos hacia el tipo de alteración genética que el paciente presenta.

6
LA MAYORÍA DE LOS CASOS MODY EN NUESTRA POBLACIÓN SE DEBEN A MUTACIONES EN LOS GENES ASOCIADOS A MODY2, MODY3 Y MODY5

I. Estalella Bellart, I. Rica Etxeberria, G. Pérez de Nanclares Leal, J.R. Bilbao Catalá, J.I. San Pedro García, L. Castaño González y Grupo diabetes MODY (GEM)

Grupo de Investigación en Endocrinología y Diabetes, Hospital de Cruces. Barakaldo/Bizkaia.
Correo electrónico: gnanclares@hcru.osakidetza.net

La diabetes monogénica tipo MODY (*Maturity-onset diabetes of the young*) incluye un grupo de afecciones caracterizadas por hiperglucemia no cetósica de aparición temprana y familiar, de herencia autosómica dominante. De los 6 subtipos descritos hasta la fecha, los más frecuentes en población europea son los subtipos MODY1, MODY2, MODY3 y MODY5, este último asociado a nefropatía. El objetivo de este trabajo fue clasificar nuestra población dentro de estos subtipos y analizar sus características clínicas.

Pacientes y métodos. Se analizaron mediante secuenciación los genes *HNF-4α (Hepatic nuclear factor-4α)*, *GCK (glucokinase)* y *HNF-1α* (*Hepatic nuclear factor-1α)* asociados respectivamente a los subtipos MODY1, MODY2 y MODY3 en los casos índices de 168 familias con criterios clínicos de diabetes MODY. El gen *HNF-1β Hepatic nuclear factor-1 β)*, asociado al subtipo MODY5, se analizó en 8 familias con diabetes MODY y nefropatía mediante secuenciación y estudio de reordenamiento cromosómico. Los datos clínicos se recogieron mediante cuestionario.

Resultados. De las 168 familias, 105 presentaba mutación en *GCK*, 11 en *HNF-1α*, 4 en *HNF-1β* pero ninguna presentaba mutación en *HNF-4α*, obteniendo una prevalencia relativa de los distintos subtipos de 62,5% MODY2, 6,55% MODY3, 2,38% MODY5 y 0% MODY1. En general, los pacientes MODY2 fueron diagnosticados a una edad más temprana que los MODY3 si bien presentaban una diabetes menos severa por lo que en la mayoría de los casos fue necesario realizar una OGTT para su diagnóstico. Por otro lado, mientras que la mayoría de los casos MODY2 estaban en tratamiento con dieta, casi en la mitad de los casos MODY3 era necesario un tratamiento farmacológico para su control.

Conclusiones. La mayoría de los casos MODY de nuestra población se explican genéticamente existiendo diferencias clínicas significativas entre los distintos subtipos encontrados.

Trabajo parcialmente financiado por laboratorios Lilly

7
LA POBLACION CELULAR QUE EXPRESA RECEPTOR DE ANDRÓGENOS EN EL HIPOTÁLAMO, VARIA CON LA FUNCIÓN GONADAL

A.M. Lechuga Sancho, B. Lorenz, M. Przybicien, C. Carpenter y L. DonCarlos

Universidad de Loyola en Chicago. Maywood/Illinois.
Correo electrónico: amlechuga@telefonica.net

La comunicación intercelular entre las neuronas y la glía en el hipotálamo es fundamental para el inicio, la progresión y el mantenimiento de la función gonadal en la pubertad. El núcleo arcuato hipotalámico integra las distintas señales centrales y periféricas para la regulación neuroendocrina de la homeostasis y la secreción de GnRH. Existen unos astrocitos en el núcleo arcuato del hipotálamo que expresan receptor de andrógenos (Astrocitos AR+), que no están presentes en el periodo neonatal, y que van apareciendo justo antes de la pubertad, para alcanzar un número máximo en la edad adulta. Nuestra hipótesis es que los niveles de esteroides gona-

Tabla I. **Cifras de superficie inmunoreactiva de GFAP (GFAP Sv), y número de neuronas y astrocitos AR+ (por millón de micras cúbicas), expresados en forma de media ± error estándar (*p < 0,05 con respecto a su control; †p < 0,05 entre sexos)**

	Hembras Control	Hembras GDX	Machos Control	Machos GDX
GFAP Sv	299,33 ± 29,4	133,84 ± 21,1*	235,18 ± 14,5	298,0 ± 25,9
Nº neuronas AR+	89,0 ± 6,1	83,70 ± 7,9	164,64 ± 10,42†	133,99 ± 7,4†*
Nº astrocitosAR+	24,39 ± 1,3	7,68 ± 2,7*	20,68 ± 6,0	33,48 ± 4,2*

El nivel de esteroides gonadales circulantes afecta de diferente manera según el sexo, a la expresión de receptor de andrógenos en distintas poblaciones celulares del hipotálamo. Para entender mejor el papel que éstas desempeñan en el inicio de la pubertad, se requieren estudios con animales gonadectomizados en la edad prepuberal.

dales influyen sobre esta población de astrocitos AR+. El objetivo es analizar los cambios que puedan aparecer en esta población como consecuencia de la gonadectomia. Ratas Sragues-Dawley adultas jóvenes fueron castradas (n = 4 hembras y n = 4 machos), y sacrificadas una semana mas tarde. Los animales control fueron anestesiados e intervenidos, pero no gonadectomizados. La superficie inmunoreactiva de GFAP (marcador de astrocitos maduros), y el número de células AR+ fueron cuantificadas con técnicas de estereología imparcial.

Resultados. Los niveles de GFAP en el núcleo arcuato, disminuyeron significativamente en las hembras gonadectomizadas en relación a los otros tres grupos, mientras que el número de neuronas que expresaban receptor de andrógenos descendió en los machos gonadectomizados, pero no cambió en las hembras. El número de astrocitos AR+ disminuyó significativamente en la hembras tras la gonadectomía, mientras que en los machos aumentó (tabla 1).

8
PREVALENCIA DE HIPOTIROIDISMO BORDELINE EN CRIBAJE NEONATAL EN NAVARRA (PERÍODO 2000-2006)

S. Berrade Zubiri, M. Oyarzabal Irigoyen, M. Chueca Guindulain, A. Sola Mateos, G. Grau Bolado y G. Echarte urtasun

Hospital Virgen del Camino. Pamplona/Navarra.
Correo electrónico: sberrade@medena.es

Introducción. El cribaje neonatal tiene como finalidad el diagnóstico y tratamiento precoz de recién nacidos (RN) con hipotiroidismo congénito (HC). Además, permite detectar hipertirotropinemias moderadas que pueden ser reflejo de disfunción tiroidea (hipotiroidismo borderline) (HB) con su consiguiente necesidad de tratamiento.

Objetivos. *1)* Análisis de casos positivos (TSH > 10) en el cribaje neonatal en Navarra (2000-2006). *2)* Estudio y seguimiento de RN con hipertirotropinemia en la confirmación diagnóstica (excluidos los casos de HC y los niños prematuros). *3)* Seguimiento evolutivo de niños con HB (TSH > 3 DS y FT4 < 1 DS) que han precisado tratamiento con L-tiroxina.

Material y métodos. Se analizan los resultados del programa de cribaje neonatal en Navarra entre los años 2000-2006 y el seguimiento de los casos positivos. Se recogen datos de la anamnesis (antecedentes de patología materna, ingesta de yodo durante la gestación y utilización de antisépticos iodados durante el parto), analíticos (función tiroidea) y del seguimiento.

Resultados. En el período 2000-2006, 41610 RN se sometieron al cribaje neonatal en nuestra comunidad, con resultado positivo (TSH > 10 uU/ml) en 206 casos (1/202 RN a término). Tiempo medio en obtención del resultado del cribaje: 4,9 ± 1,8 días y edad media de confirmación diagnóstica: 9,6 ± 3,6 días. En la confirmación diagnóstica:

- 125 casos presentaron función tiroidea normal
- 12 casos (1/3467) fueron diagnosticados de HC
- 68 casos (1/612) presentaron hipertirotropinemia moderada.

De ellos, en el 75% la madre había recibido suplementos de yodo durante el embarazo, y en el 12% se demuestra la utilización de antisépticos iodados (madre o RN). Solamente en 1 caso existía antecedente materno de enfermedad tiroidea. En el seguimiento de estos 68 casos, se instauró tratamiento con L-tiroxina por HB en 28 niños (41%). A 5 de ellos se les ha realizado (3 años edad) evaluación cognitiva con resultado normal.

Conclusiones. Es necesaria la evaluación y seguimiento de los RN con hipertirotropinemias moderadas, ya que algunos de ellos presentarán HB que precise tratamiento.

La profilaxis universal con yodo y la erradicación del uso de antisépticos iodados durante el embarazo y lactancia, siguen siendo dos importantes objetivos a conseguir.

9
VALOR DEL TEST DE ESFUERZO-PROPANOLOL COMO CRIBAJE DEL DÉFICIT DE HORMONA DE CRECIMIENTO

G. Carreras Gónzalez, S. Torrejón[1], Z. Rubio, P. Gómez, J. Torrubiano

Hospital Sant Pau. Universitat Autonoma de Barcelona. Barcelona.
Correo electrónico: gcarreras@santpau.es

Los criterios para diagnosticar un déficit de hormona de crecimiento siguen siendo controvertidos. En nuestro servicio a partir de los 2 años de edad, usamos como 1º test, de cribaje, una prueba de esfuerzo-propanolol (E-P), y como 2º test, una hipoglicemia insulínica o un test de Clonidina.

Analizamos los resultados de los test de estudio de todos los pacientes diagnosticados y tratados de déficit de hormona de crecimiento en los últimos 10 años.

Se analizan los datos de 46 pacientes (31 chicos) diagnosticados entre 1997 y 2006 y con una edad media al diagnóstico de 9,3 ± 3,4 años. En todos ellos el primer test fue un test de E-P y el 2º test fue una hipoglicemia insulínica en 38 y un test de clonidina en 8. En 3 pacientes se realizó el 2º test a pesar de que el 1º fue normal, por criterios clínicos. El pico máximo de GH con el test de E-P fue de 5,9 ± 3,2 ng/dl y de 5,0 ± 2,4 ng/dl con el 2º test. Con los puntos de corte de 5 y 10 ng/dl para definir déficit total y parcial respectivamente, 20 pacientes (43%) correspondían a déficit completos con E-P, mientras que 23 (50%) lo eran según el 2º test, y había una concordancia en la clasificación con los 2 test en sólo 20 pacientes. Los 3 casos con E-P normal, se clasificaron como déficit totales con la hipoglicemia insulínica (picos de GH de 5,0, 1,6 y 3,7 ng/dl). En la mayoría de pacientes (26; 56%), el pico de GH fue más bajo con el 2º test que con el E-P y, de hecho, de los 20 casos en que el test de E-P fue más patológico, casi todos (17/20) correspondían a déficits severos.

Conclusiones.

- El test de EP no comporta una alta incidencia de falsos positivos.
- El hecho de que, especialmente en los casos menos severos, sea menos sensible que la hipoglicemia insulínica, pone en duda su valor como test de cribaje, por la posibilidad de falsos negativos.
- Este último dato refuerza la importancia cada vez mayor de los criterios clínicos: A pesar de una 1ª prueba normal, si clínicamente sospechamos un déficit, es recomendable realizar un 2º test y, en caso de datos discordantes, plantearse el tratamiento substitutivo.

10
EMPEORAMIENTO DE LA FUNCIÓN RENAL TRAS EL USO DE HORMONA DE CRECIMIENTO EN DOS PACIENTES AFECTOS DE INSUFICIENCIA RENAL CRÓNICA

R. Cardona Hernández, S. Romero Ramírez, V. García Nieto e I. Rodríguez Rodríguez

Hospital Universitario Nuestra Señora de Candelaria, Sta Cruz de Tenerife.
Correo electrónico: roquecardona@yahoo.es

Introducción. El tratamiento con hormona de crecimiento (hGH) tiene indicación en niños con talla baja afectos de insuficiencia renal crónica (IRC) para adquirir una talla final adecuada. Sin embargo, algunos estudios relacionan el empleo de hGH con un empeoramiento de la función renal nativa de pacientes afectos de IRC y/o sometidos a trasplante renal debido al efecto de hiperfiltración producida por ésta. Aportamos dos casos de deterioro de función renal en pacientes con IRC tras comenzar tratamiento con hGH.

Caso 1. Paciente varón afecto de IRC desde el nacimiento secundaria a hipoplasia renal asociada a síndrome de Prune-Belly. Es remitido desde Nefrología Pediátrica a los 6 años para valoración de tratamiento con hGH. En ese momento presenta talla (-3,1) DS y velocidad de crecimiento (VC) de (-4,05) DS. Hasta entonces presentaba función renal estable con niveles de creatinina de 4,5-5 mg/dl mantenidos desde hacía 2 años. Coincidente con el comienzo del tratamiento con hGH (1 U/Kg/sem) se constata un aumento no esperado de creatinina hasta niveles de 7,2 mg/dl, motivo por el cual se decide la supensión del tratamiento. A los 2 meses la función sigue deteriorándose, y el paciente requiere tratamiento con hemodiálisis y finalmente trasplante renal a los 11 años. A la edad de 14 años es remitido nuevamente por talla baja (talla -5,5 DS y VC -3,8 DS), presentando en ese momento función renal normal. Se decide iniciar tratamiento con GH sin presentar hasta el momento cambios en la función renal.

Caso 2. Paciente mujer de 15 meses que es remitida para valoración de crecimiento. A los 27 meses se diagnostica de IRC idiopática (biopsia renal normal). A los 4 años presenta una talla de (-3,9) DS con una VC de (-4,2) DS, decidiéndose comenzar tratamiento con hGH (50 µg/Kg/día). En ese momento el filtrado glomerular (GFR) es 47 ml/min/1,73 m^2 con creatinina de 0,85 mg/dl; Tras comenzar el tratamiento se constata deterioro rápidamente progresivo de la función renal, presentando a los 12 meses de inicio de dicho tratamiento GFR de 17 ml/min/1,73m^2 y creatinina de 2,70 mg/dl, por lo cual se decide su suspensión. Tras la retirarada mejora parcialmente el GFR (GFR = 30 ml/min/1,73m^2 con creatinina de 1,7 mg/dl).

Conclusión. Es importante monitorizar la función renal en pacientes afectos de IRC que se someten a tratamiento con hGH a fin de detectar precozmente un posible deterioro de la función renal atribuibles a la terapia.

11
ESTUDIO DE LOS DÉFICIT DE GH IDIOPÁTICO Y ORGÁNICO Y RETESTACIÓN TRAS TRATAMIENTO SUSTITUTIVO

M. Orío Hernández, A. Oliver Iguacel, C. Bezanilla López, A. Barrios Tascón, I. González Casado y R. Gracia Bouthelier

Hospital Universitario La Paz. Madrid.
Correo electrónico: yeyaorio@yahoo.es

El déficit de GH es un trastorno de etiología diversa. Se clasifica en déficit de GH de causa orgánica y de causa desconocida (idiopático). Se han revisado 40 casos seguidos hasta finalizar el crecimiento, comparando los grupos de causa orgánica e idiopáticos. De ellos, 17 (43%) eran de etiología orgánica y 23 (57%) idiopáticos. El 58,8% de los casos de déficit de GH orgánico presentaba déficit hormonal múltiple, el 23,5% alteración cerebral estructural con déficit aislado de GH y el 17,7% hipoplasia hipofisaria asociada a déficit de GH. En el grupo de déficit idiopático el 21,74% presentaba déficit neurosecretor de GH. En ambos grupos se administró GH (0,033 mg/kg/día), durante 7,23 (3,28-11,18) años. Con ella, el 70.6% de los casos orgánicos y el 87% de los idiopáticos alcanzó o superó la talla diana. Para reevaluar la respuesta de GH, se realizó el test de estimulación con hipoglucemia insulínica, a los 18,3 (15,2-21,4) años de edad y al menos 6 meses tras suspender GH. La respuesta de GH fue < 3 ng/ml en el 64,71% de los casos orgánicos (en 100% de los déficits hormonales múltiples) y en el 8,7% de los idiopáticos. La respuesta de GH fue >10 ng/ml en el 5,88% del primer grupo y el 60,87% del segundo. En los demás casos, GH osciló entre 4 y 10 ng/ml. En la retestación la cifra de IGF-1 fue normal en los casos idiopáticos, siendo inferior al percentil 5 en el 64,71% de los orgánicos. La relación entre IGF-1 y GH fue directamente proporcional en ambos grupos. No se encontraron diferencias significativas en los valores de BP3.

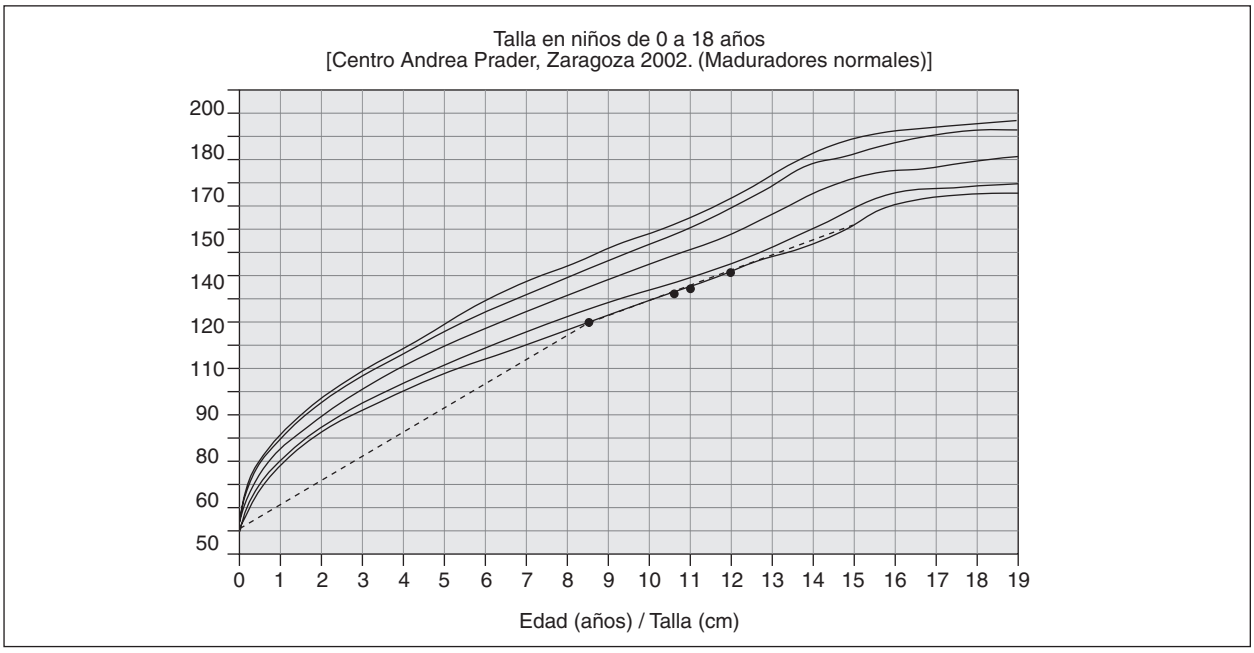
Conclusiones. La talla alcanzada en ambos grupos con GH exógena frecuentemente supera la talla diana. El déficit de GH persiste con mayor frecuencia en los casos de causa orgánica, mientras que en casi todos los casos de déficit de GH idiopático la respuesta de GH e IGF-1 a la hipoglucemia insulínica fue normal.

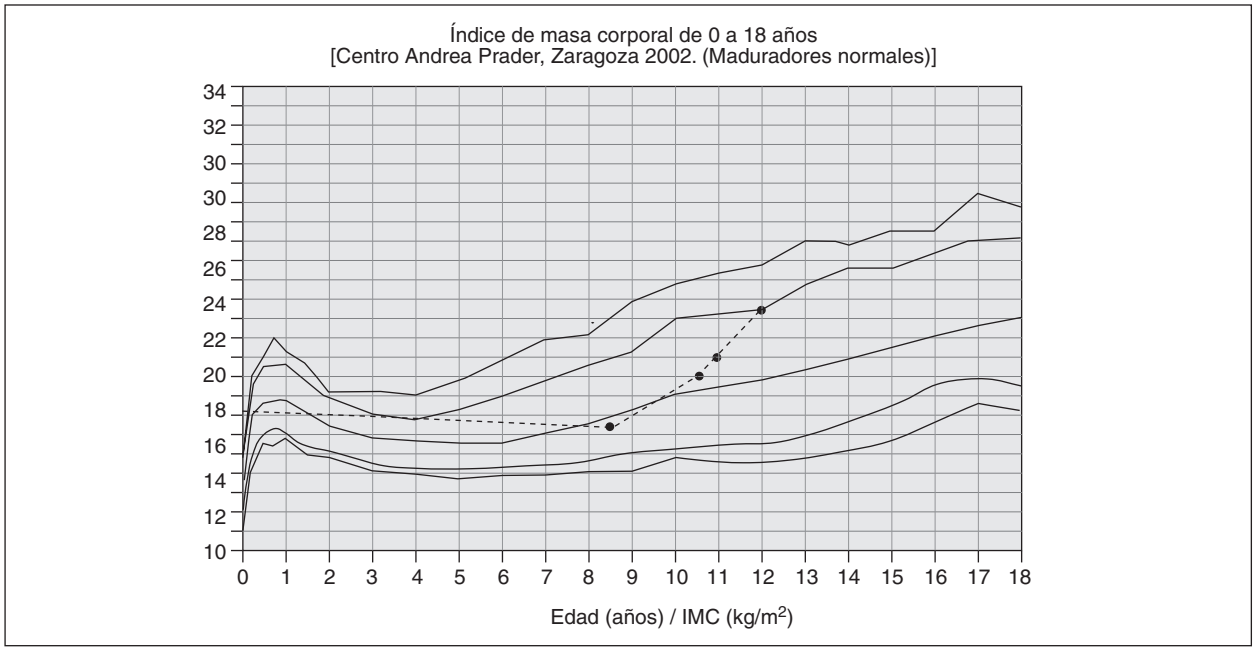
12
CRECIMIENTO SIN GH: ¿DEBEN SERVIR OTROS SIGNOS DE DÉFICIT COMO INDICACION PARA TRATAMIENTO SUSTITUTIVO?

A.M. Lechuga Sancho y J. L. Lechuga Campoy

Hospital Universitario Puerta del Mar. Cádiz.
Correo electrónico: amlechuga@telefonica.net

El síndrome de "crecimiento sin hormona de crecimiento" fue descrito hace más de 30 años en pacientes intervenidos de craneofaringiomas, en la que a pesar de un déficit total de hormona de crecimiento (GH), los pacientes siguen creciendo de forma normal, o incluso aumentada para su edad. Este fenómeno se ha descrito también, aunque más raramente, en pacientes con déficit de GH y déficits combinados de hormonas hipofisarias por otras causas, como la displasia septo-óptica. Los mecanismos por los cuales estos pacientes mantienen un crecimiento normal aún no están esclarecidos. Presentamos un paciente, diagnosticado de hipoplasia de hipófisis y tallo hi-





pofisario, y neurohipófisis ectópica con déficit de GH, que continua creciendo de forma adecuada a su edad sin tratamiento sustitutivo. Paciente varón de 10,52 años de edad cronológica y 8 años de edad ósea con talla 130,1 cm (-1,99 DE) e IMC 18,9 (0,25 DE). No hay antecedentes personales de interés clínico y su PRN fue de 4.120 gr, con longitud de 49 cm. La talla diana es de 175,14 cm (-0,24 DE). Los niveles de IGF-I eran de 59 ng/ml, y las pruebas de estimulo de secreción de GH (ejercicio e hipoglucemia insulínica) alcanzaron un pico máximo de 0,18 ng/ml. El perfil tiroideo y la prolactina son normales y las gonadotropinas están en rango prepuberal. A pesar del déficit severo de GH y los niveles bajos de IGF-I circulante, el paciente ha mantenido una velocidad de crecimiento normal para su edad en las siguientes revisiones, lo que ha mantenido su talla en el límite inferior de la normalidad (fig. 1). El IMC ha ido aumentando desde el diagnóstico, hasta situarse en +1,24 DE (fig. 2).

Dicho aumento del IMC sin cambio en los hábitos dietéticos ni de ejercicio, sugiere que el déficit de GH se está manifestando por el déficit de sus acciones metabólicas más que por la acción promotora del crecimiento. Además de una estrecha monitorización del resto de hormonas antehipofisarias, nos planteamos la necesidad de tratamiento sustitutivo a pesar de la velocidad de crecimiento adecuada.

13
EVALUACIÓN DE LA CALIDAD DE VIDA RELACIONADA CON LA SALUD EN NIÑOS CON DÉFICIT DE GH Y LA RESPUESTA AL TRATAMIENTO CON SOMATROPINA

I. Riaño Galán, M. Oyarzabal Irigoyen, M.F. Rivas Crespo, R. Nosas Cuervo, J. Barreiro Conde, J.I. Labarta Aizpún, M. Ferrer Lozano, J. Bosch Muñoz, P. Fariña Guerrero, M. Caimari Jaume y Grupo de psicólogas Colaborativo Norte

Hospital San Agustín, Avilés. Hospital Virgen del Camino, Pamplona. Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo. Hospital Parc Taulí, Sabadell. Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela. Hospital Miguel Servet, Zaragoza. Hospital San Jorge, Huesca.[8]Hospital Avilés, Asturias
Correo electrónico: isogalan@yahoo.es

Introducción. La calidad de vida relacionada con la salud (CVRS) es un concepto multidimensional que incluye aspectos físicos, psicológicos y sociales, y recoge la percepción subjetiva e individual de la propia salud. La talla baja puede afectar a la calidad de vida, siendo presumible que la mejoría estatural debida al tratamiento con rGH mejore su bienestar físico y su satisfacción general con la salud.

Objetivo. Investigar la salud percibida de niños y adolescentes con talla baja por déficit de GH y evaluar el efecto del tratamiento con rGH sobre la misma.

Pacientes y métodos. Estudio transversal prospectivo, multicéntrico de 24 pacientes (12 varones) con déficit de GH, edad media 11,6 años (1,2 DE), con talla menor o igual -2 DE para su edad y sexo. Se les aplicó el cuestionario genérico CHIP-AE (validado en español), para valoración de la CVRS, antes del inicio del tratamiento con rGH y a los 6 y 12 meses. Explora las siguientes dimensiones: satisfacción (satisfacción con la salud y autoestima), bienestar (físico, emocional y limitación de actividad), resistencia (participación familiar, resolución de problemas, actividad física, salud y seguridad en el hogar), riesgos (individual, amenazas a logros, influencia de pares), enfermedades y consecución de funciones en relación con la edad. Se comparan los resultados en relación al sexo, y al tiempo de tratamiento con la hormona.

Resultados. La siguiente tabla muestra las puntuaciones obtenidas en las dimensiones y algunas subdimensiones evaluadas expresados como media (DE) al inicio y a los 6 y 12 meses de tratamiento.

	Basal (n = 24)	6 meses (n = 20)	12 meses (n = 11)
Satisfacción	**3,37 (0,31)**	**3,39 (0,46)**	**3,40 (0,32)**
Satisfacción con la salud general	3,31 (0,37)	3,35 (0,49)	3,42 (0,42)
Autoestima	3,42 (0,35)	3,44 (0,50)	3,38 (0,42)
Bienestar	**4,42 (0,74)**	**4,52 (0,33)**	**4,81 (0,45)**
Bienestar físico	4,36 (0,75)	4,43 (0,38)	4,64 (0,26)
Bienestar emocional	4,26 (0,75)	4,39 (0,43)	4,55 (0,31)
Limitaciones de actividad	4,65 (0,81)	4,73 (0,30)	4,87 (0,27)
Resistencia	**3,53 (0,37)**	**3,49 (0,34)**	**3,80 (1,25)**
Riesgos	**4,14 (0,57)**	**4,40 (0,12)**	**4,20 (0,13)**
Consecución de funciones	**5,28 (1,01)**	**5,63 (0,61)**	**5,64 (0,32)**

Las niñas muestran peor puntuación en todas las dimensiones especialmente en Resistencia (3,32 (0,23) vs 3,74 (0,36) de los chicos (p = 0,003), que mide los estados o conductas relacionados con la probabilidad de padecer futuros problemas de salud. El tratamiento con rGH mejora más la satisfacción con la salud y el bienestar en las chicas, que superan a los varones.

Conclusiones. *1)* Con el tratamiento con rGH se observa una mejoría en todas las dimensiones de la calidad de vida, especialmente en bienestar (que incluye bienestar físico y emocional, así como síntomas que interfieren en la sensación de bienestar) y en consecución de funciones (reflejo de las actividades sociales y escolares esperadas a esta edad), sin alcanzar significación estadística. *2)* Las chicas tienen una salud percibida basal peor que los chicos. *3)* El impacto del tratamiento con rGH en la satisfacción con la salud y el bienestar es mayor en las chicas. La ampliación del número de pacientes estudiados permitirá corroborar estos aspectos de evidente relevancia asistencial.

14
MOSAICISMOS DEL GEN SHOX EN POBLACION ESPAÑOLA CON TALLA BAJA

L.F. Magano Casero, P. Lapunzina Badia, P. Arias Lajara, I. Incera Gonzalez, I. Lopez Pajares y R. Gracia Bouthelier

Hospital Universitario La Paz. Madrid.
Correo electrónico: lmagano.hulp@salud.madrid.org

El gen SHOX, localizado en la región pseudoautosomica (PAR 1) de los cromosomas X (Xp22) e Y (Yp11), codifica para un factor de trascripción en la regulación del crecimiento esquelético. Deleciones o mutaciones en el gen Shox producen haploinsuficiencia de este, asociada con el síndrome de Turner, discondrosteosis de Lerri-Weill (DLW), displasia mesomélica de Langer (DML) y talla baja idiopática (TBI).

Pacientes y métodos. Mediante estudios por microsatélites (secuencias repetidas en tandem de longitud variable que aparecen distribuidas en el ADN, y nos permiten diferenciar el número de copias de un gen y/o distintos alelos dentro de este) en nuestro laboratorio se han detectado algunos casos de mosaicismo para la haploinsuficiencia del gen Shox.

Resultados. Hasta la fecha hemos encontrado tres casos claros en los que podemos predecir que existen dos tipos de líneas celulares, al menos en sangre periferica, una de ellas con las dos copias del gen (estadio normal) y otra en la que existe una haploinsuficiencia del gen Shox. La normalización de los alelos amplificados muestra que el porcentaje de deleción para cada uno de ellos es del 66, 33 y 23% respectivamente. El cariotipo realizado en dos de tres pacientes es normal, habiéndose analizado 100 células en cada caso.

Conclusión. Aunque la haploinsuficiencia del gen Shox muestra una expresión fenotípica variable en relación a las tallas bajas y anomalías esqueléticas que presentan estos pacientes, es importante la valoración clínica especial en estos casos con mosaicismo del gen Shox puesto que la dosis génica que presentan es variable.

15
BAJA TALLA FAMILIAR ASOCIADA A RETRASO DE CRECIMIENTO INTRAUTERINO SECUNDARIO A MUTACION DEL RECEPTOR DE IGF-I

E. Barrio Ollero, A. Ferrández Longás, J.I. Labarta Aizpun, M.T. Calvo Martin, E. Mayayo Dehesa y J.P. García Iñiguez

Hospital Infantil Universitario Miguel Servet. Zaragoza.
Correo electrónico: ebarrio@salud.aragon.es

Se presenta el caso de una niña de 3 años de edad que acudió a nuestra consulta a los 1,5 años de edad para estudio de baja talla. *Antecedentes Familiares*. Madre: 154 cms. Menarquia: 13 años. Refiere talla baja al nacimiento. Padre: 171 cms. Talla genética: 156 cms. *Antecedentes familiares* de baja talla en la línea materna (abuela: 145 cms, tía abuela: 150 cms). *Antecedentes personales*. Embarazo: diabetes gestacional controlada con dieta. Parto a término (37 semanas): peso: 1960 grs (-3,46 SDS), longitud: 43 cms (-4,91 SDS), perímetro cefálico: 28 cms (-5,7 SDS). Diagnosticada en periodo neonatal de retraso de crecimiento intrauterino severo. *Exploración física*. Edad: 1,5 años. Fenotipo normal. Desarrollo psicomotor normal. Microcefalia (perímetro cefálico: 43 cms (-3,37 SDS). Talla: 73,3 cms (-2,84 SDS). Peso: 7,070 kg (-3,4 SDS). *Exploraciones complementarias*: Test de ejercicio: GH: 7,5 ng/mL, IGF-I: 16 ng/mL, IGFBP-3: 1,62 mcg/mL, funcion tiroidea y sistémica: normal. Estudio gen receptor del IGF-I: mutación Y487F en heterocigosis en el exon 7 (cambio de tirosina por fenilalanina en el codon 487). Esta mutación en el exón 7 afecta al dominio extracelular del receptor del IGF-I (subunidad alfa). No se ha encontrado la presencia de esta mutación en 126 controles. En el estudio familiar se ha demostrado su presencia en su madre (heterocigosis) y en la abuela materna (heterocigosis), ambas afectas de baja talla. *Discusión*: Esta mutación en heterocigosis en el receptor del IGFG-I explica, al menos parcialmente, la baja talla de la paciente asociada al retraso de crecimiento intrauterino severo y la microcefalia. Esta hipótesis es consistente con la ausencia de dicha mutación en la población control. La presencia de esta mutación en la madre y en la abuela materna, también afectas de baja talla, indica que se transmite como un rasgo autosómico dominante.

16
LOS PACIENTES CON CIR QUE REQUIEREN hGH NO PRESENTAN MAYOR FRECUENCIA DE PATOLOGÍA METABÓLICA PERO SÍ MAYOR COMORBILIDAD DE OTRO TIPO

A. Rodríguez Estevez, I. Díez López, B. Rodríguez Pérez e I. Ocio Ocio

Hospital de Txagorritxu. Vitoria.
Correo electrónico: amroya@telefonica.net

Resumen. Un 10% de los CIR no realizan un "catch up" adecuado de peso y/o talla. Algunos de estos pacientes son subsidiarios de tratamiento con hGH con el fin de minimizar patología en edad adulta (talla baja patológica, trastornos del metabolismo).

Objetivo. Comparar la población de pacientes CIR tratados y no tratados con GH según variables somatométricas y metabólicas.

Material y métodos. 64 pacientes RCIU (< 2 SDS de Pnac y/o Tnac) desde el año 2000. Estudio descriptivo, restrospectivo y multivariante. Estudio de χ^2 para comparación de medias.

Resultados. El 24% de los pacientes (16/64) fueron reclutados para tratamiento de GH (bien en protocolo de estudio (-2 SDS) o en tratamiento reglado (-2,5 SDS)). La media de inicio de uso de GH es de 9 años y de duración del tratamiento es de 3 años, no habiendo finalizado ninguno tratamiento.

No existen diferencias respecto a la talla y peso al nacimiento (SDS) en ambos grupos.

Es mayor la proporción de niños no tratados (28/48) que tratados (8/16). La talla diana familiar fue mayor en las niñas con hGH (154.4 vs 151.4).

Existió un mayor número de eventos prenatales en el grupo tratado (50% vs 43%) (p: 0,045), destacando en el grupo tratado la prematuridad frente al no tratado.

Los familiares del grupo con GH presentaban con mas frecuencia talla baja (50% vs 41%) (p: 0,041). El comienzo de pubertad en las niñas (11.85 vs 10,65 años) y la menarquia (13.61 vs 14,35 años) fue una media de un año mas tarde en el grupo que recibió GH.

No existen diferencias en ambos grupos respecto a la cifras de insulinemia, glucemia, HOMA, lípidos y HbA1c.

La proporción de obesos también fue semejante (16%), aunque el grupo tratado tenía un IMC mayor (26.66 vs 24,65 Kg/m^2).

El grupo no tratado presentó una comorbilidad del 35% (17/48) que el grupo con GH 43% (7/16) (p: 0,02). Destaca en ambos grupos la patología tiroidea (35%), los retrasos de aprendizaje (30%) y la adrenarquia adelantada (25%).

No se detectó patología renal significativa en ninguno de los grupos.

Conclusiones. Nuestros pacientes CIR que requieren tratamiento con GH presentan con mayor frecuencia antecedentes de baja talla y una mayor comorbilidad demandante de seguimiento médico multidisciplinar.

17
ESTUDIO DESCRIPTIVO DE LOS PACIENTES CON CIR QUE SON REMITIDOS A LA CONSULTA POR TALLA BAJA

I. Díez López, A. Rodríguez Estévez, B. Rodríguez Pérez e I. Ocio Ocio

Hospital de Txagorritxu. Vitoria.
Correo electrónico: amroya@telefonica.net

El RCIU supone el 3,5% de los RN de nuestra CC.AA. Se valora que el 10% no realizan un "catch up" adecuado de peso y/o talla. Algunos de estos pacientes son subsidiarios de tratamiento con hGH con el fin de minimizar patología en edad adulta (talla baja patológica, trastornos del metabolismo). La importancia social de la talla genera un gran número de consultas.

Objetivo. Estudiar la población de pacientes CIR que son remitidos a la Consulta por baja talla, valorando variables somatométricas y metabólicas.

Material y métodos. 64 pacientes RCIU (< 2 SDS de Pnac y/o Tnac) desde el año 2000. Estudio descriptivo, restrospectivo y multivariante.

Resultados. 43% niñas (28/64) 57% niños (36/64). El 90% (58/64) fueron gestaciones a termino (media de 38 sem de EG), con mayor deterioro en la talla (media de -2,33 SDS) que en el peso (-2,15 SDS), siendo la mayor parte (85%) (56/64).armónicos (proporción peso/talla).

La edad media de consulta fue de 6,85 años (2-12), siendo su origen preferente la Atención Primaria.
El 45% (30/64) presentaron algún tipo de patología o incidencia prenatal.
La talla de los padres era normal-baja (padres media -1,55 SDS, madres -1,45 SDS), con talla diana familiar semejante (niños de -1,50 SDS, niñas de -1,42 SDS).
A los 2 años de vida existía una mejor recuperación de peso que de talla (-2,32 SDS), hecho que se hacia menos evidente a los 6 años con una talla de media de -1,98 SDS.
La edad media de inicio de pubertad fue normal, algo mas tardía en niñas (11 años para niños, 10.8 años para las niñas con una media de menarquia a los 13.6 años).
La talla de los pacientes que han alcanzando talla final es baja para población (-2,08 SDS) (media niños 163, niñas 148 cm.) y baja para su talla diana (niños 168 cm, niñas 155 cm.). Ninguno de estos recibió hGH.
En el 95% las glucemias en ayunas fueron normales (media 86 mg/dl), 2/64 presentaron glucemias altas (100-126 mg/dl) y existió 1/64 debut de DM 1a. Se estudio insulinemias en el 33% (todos los tratados + 15 pacientes no tratados), la media del HOMA fue de 2,1 puntos (0,13-5,13), en un caso por encima de 3. La cifra media de colesterol total fue de 164 mg/dl
En el 18,75% (12/64) se presentó una obesidad (peso >p95) con IMC de media 28,2 kg/m^2
En el 40% se manifestó otra patología asociada (26/64), siendo la mas frecuente (9/26) la patología tiroidea (tiroiditis, hipotiroidismos…), seguida de la neurológica (retrasos) (8/26).
Ningún caso de patología renal.
Conclusiones. CIR patología prevalente, asociada a AF de talla baja y patología perinatal, donde una ? precisan de tratamiento con GH, presentando el resto tallas finales bajas para la población.
Es de importancia la asociación a otras patologías (tiroideas y neurológicas).
La importante relación CIR vs S.Metabólico debería llevar a una colaboración Pediatra/médico adultos para su detección y prevención precoz.

18
TALLA BAJA FAMILIAR. DISPLASIA ESPONDILOMETAFISARIA TIPO KOZLOWSKI

I. Díez López, A. Rodríguez Estévez y J.M. Santolaya Jiménez
Hospital de Txagorritxu y Hospital de Basurto. Vitoria.
Correo electrónico: amroya@telefonica.net

Resumen. La displasia espondilometafisaria tipo Kozlowski es una infrecuente enfermedad ósea descrita por 1º vez en 1967 y clasificada en 1982. Su carácter familiar (autosómico) y patología asociada hace necesaria un correcto diagnostico. Presentamos un caso clínico ampliamente documentado.
Caso clínico. Niño varón de 3 años hijo único (madre embarazada de nuevo) de origen argelino, sin consaguinidad familiar que consulta por talla baja.
A.familiares de talla baja en rama paterna (padre T: 148, tía paterna, abuela paterna…. con tallas en torno a 153 cm). Hecho consustacial al que no dan importancia ya que no limitan la actividad ni presentan trastornos psicomotores.
A personales con embarazo controlado, parto eutócico a las 40 s con Pnac 3.010 (P25) Tnac 46,5 cm (P3) y PCnac 35 cm. (P50). Desarrollo psicomotor normal.
Enlentecimiento de VC desde los 6 meses de vida con pérdida de carril.
Exploración física: (Se presenta ámplia iconografía)
Padre de 30 a. T: 148 (-4,56 SDS) Se balancea en la marcha con artralgia de caderas en la actualidad. Madre T: 156 (-0,91 SDS). Acortamiento del tronco y cuello.
El niño presenta una talla de 83,5 cm. (-3,47 SDS) P: 13,200 (-1,2 SDS) y PC 49 cm (-1 SDS). Macrocefalea relativa. Facies normal, con cuello corto. Manos y pies normales. EESS y EEII acortadas a expensas del segmento proximal.
Se realiza serie ósea de ambos sujetos.
El padre con c.vertebrales aplanados, cuellos femorales cortos, varizados, epífisis femorales aplanadas e iliacos ensanchados con acetabulos horizontalizados.
El niño con acortamiento de huesos largos y ensanchamiento metafisario en zonas de crecimiento máximo peri-articular. Núcleos femorales de pequeño tamaño. Vértebras y cráneo normales.
La evolución de una talla baja de miembros cortos (niño) a tronco corto (adulto) recuerda a una displasia metatrópica, ero las deformidades suelen ser mayores, cifoescoliosis severa y alteraciones epifisarias mas claras. Las alteraciones del adulto, la dominancia del cuadro y el retraso de crecmiento en el 1º año se característica de displasia tipo Kozlowski.
Conclusiones. Esta infrecuente displasia aparece con mayor frecuencia en Argelia, África oriental y Japón. Se caracteriza por el deterioro en talla en el 1º año y las deformidades óseas progresivas. En ocasiones se asociad a retinitis pigmentosa, atrofia óptica y retraso en el desarrollo.
Su carácter autosómico dominante obliga a realizar un correcto consejo genético.

19
SÍNDROME DE MARFAN. REVISIÓN DE CUATRO CASOS

M.A. Molina Rodríguez, F. Santos Simarro, P. Díaz Pernas, A. Barrios Tascón, J. Yebra Yebra y R. Gracia Bouthelier
Hospital Infantil La Paz. Madrid.
Correo electrónico: fernandoss1979@hotmail.com

El síndrome de Marfan es una alteración hereditaria del tejido conectivo, con expresividad clínica variable, por mutaciones del gen de la fibrilina 1 (15q 21:1) y (3p 25-24.2). Se caracteriza fundamentalmente por alteraciones esqueléticas (hipercrecimiento con dolicoestenomielia e hipermovilidad articular), oculares (subluxación del cristalino) y cardiovasculares (dilatación aórtica). Herencia autosómica dominante, con un 15-20% esporádicos.
Caso clínico 1. Varón, 2 años y medio. Padre fallecido a los 29 años por insuficiencia aórtica aguda. Talla 92 cm (P > 97), peso 14 kg (P 75). Pectum excavatum, paladar ojival, hiperlaxitud articular. Dilatación de los senos de Valsalva y anillo aórtico. Luxación superior del cristalino. Con 11 años, 153,5cm (p > 97). Corsé por escoliosis, dilatación de raíz aórtica en tratamiento con propranolol y lentes bifocales tras intervención del cristalino.
Caso clínico 2. Varón, 2 años 8 meses. Padre, talla 187 cm, luxación del cristalino, fallecido a los 37 años por aneurisma aórtico. Talla 97 cm (P >97), peso 16 kg (P 90-97). Pectus ca-

rinatum, hiperlaxitud articular. Dilatación de la raíz aórtica. Luxación superior de ambos cristalinos. A los 5 años, 117,4 cm (P 90-97), sin tratamiento.

Caso clínico 3. Varón, 4 años. Madre 37 años, talla 182 cm, dolicoestenomielia con prolapso mitral intervenido. Talla 118 cm (P > 97), peso 19 kg (P 90). Hiperlaxitud articular. Prolapso mitral. Luxación bilateral del cristalino. A los 11 años, 160 cm (P > 97), intervenido de luxación bilateral de ambos cristalinos, desprendimiento de retina.

Caso clínico 4. Varón, 14 años 7 meses. Madre 170 cm, sana; padre 190 cm, hipertenso. Talla 185 cm (P > 97), peso 72,5 kg (P 90-97). Estrías atróficas en muslos y tronco, pectus excavatum, escoliosis, hiperlaxitud articular y pies planos, amontonamiento dental. Prolapso mitral con dilatación aórtica. Miopía. Con 16 años, talla 194 cm (P > 97).

En los cuatro casos, el cariotipo es 46 XY, homocisteína, IGF-1, IGF-BP3 y hormonas tiroideas normales, con edad ósea acorde y desarrollo intelectual normal.

Conclusiones. El diagnóstico de tres casos se basa en los antecedentes familiares de Síndrome de Marfan y criterios mayores en tres sistemas y un caso esporádico con afectación en dos sistemas mayores (esqueleto y cardiovascular) y una manifestación menor (cutánea), siguiendo los criterios de Paepe.

20
IMPORTANCIA DEL ANÁLISIS GENÉTICO EN EL DIAGNÓSTICO DE LAS DISPLASIAS ÓSEAS

L. Castro Feijóo, L. Loidi Fernández de Trocóniz[2], P. Cabanas Rodríguez[1], C. Quinteiro García[2], J. Barreiro Conde[1] y M. Pombo Arias[1]

[1]Unidad de Endocrinología Pediátrica, Crecimiento y Adolescencia. Dpto de Pediatría.Hospital Clínico Universitario y Universidad de Santiago de Compostela. [2]Unidad de Medicina Molecular. Fundación Pública Galega de Medicina Xenómica. Santiago de Compostela. A Coruña. Correo electrónico: licafe@usc.es

Las displasias óseas son un grupo de enfermedades que se caracterizan por una formación anormal del esqueleto, producto del trastorno del crecimiento, desarrollo y diferenciación del mismo. Alrededor de 300 tipos de displasias óseas han sido descritas, la mayoría de ellas son enfermedades monogénicas y, en al menos 150 de ellas, ha sido identificado el gen involucrado en su etiopatogenia.

Metodología. Se reevaluaron 3 pacientes (2 de ellos, hermanas) con diagnóstico de displasia ósea no filiada, que habían sido controlados en el Servicio de Pediatría durante los primeros años de vida.

Caso clínico 1 y 2. Dos hermanas de 34 años (talla: 120 cm) y 35 años (talla: 107 cm) respectivamente, con fenotipo y estudio radiológico actual sugestivo de displasia acromesomélica, sin antecedentes conocidos de displasias óseas en su familia, aunque si de consanguinidad.

Caso clínico 3. Varón de 39 años (talla 125,5 cm), con un hermano fallecido al mes de vida, también con fenotipo de displasia ósea, y una hija sana. La reevaluación clínica y radiológica actual sugiere displasia espóndilo-epifisaria. En los tres casos, así como en sus familias se procedió, tras consentimiento informado, al estudio del gen implicado (caso 1 y 2: Gen NPR2; caso 3: gen SLC26A2). *Estudio molecular*: a) Gen NPR2: se efectuó secuenciación, tras amplificación por PCR, de los 19 exones así como de las regiones intrónicas flanqueantes del gen. b) gen SLC26A2: se procedió a la amplificación por PCR y posterior secuenciación cíclica de la región codificante del gen, del exón 1 no codificante y de las regiones intrónicas flanqueantes.

Resultados y discusión. En el caso 1 y 2 se encontró que ambas pacientes son homocigotas para la deleción c.494delG en el exón 1 del gen NPR2. Esta mutación que altera la pauta de lectura y provoca la aparición de un codón de parada prematuro 80 codones más adelante, es la primera vez que se describe en pacientes con displasia acromesomélica de tipo Maroteaux pero, no cabe duda que es deletérea, ya que se produce un receptor truncado de sólo 244 aas, carente de parte del dominio extracelular, del dominio transmembrana y del intracelular, en lugar del receptor normal de 955 aas. En el estudio familiar se han encontrado miembros portadores de la mutación. En el caso 3, el estudio del gen SLC26A2 mostró que el paciente es un heterocigoto compuesto, ya que presenta en el exón 2, en el alelo materno, la mutación severa Arg178X (CGA → TGA) y en el exón 3, en el alelo paterno, la mutación leve Arg279Trp (CGG → TGG). En este gen han sido descritas alrededor de 30 mutaciones que conducen a un espectro clínico de severidad variable y que incluye la displasia epifisaria múltiple, la displasia diastrófica, la atelosteogénesis tipo II y la acondrogénesis IB. En este caso la alteración genética encontrada se corresponde con el fenotipo de displasia diastrófica.

Conclusión. La historia clínica y reevaluación de estos pacientes confirma la importancia de los avances en el diagnóstico de las displasias óseas, especialmente el análisis genético molecular. De hecho, la identificación de la alteración genética ha permitido realizar la filiación de la displasia en cada caso, lo que conlleva una mejoría en el cuidado del paciente y la realización de un adecuado consejo genético, tanto al paciente como a la familia. Asimismo, ha favorecido el entendimiento de los mecanismos etiopatogénicos de la enfermedad encontrando incluso, en uno de los genes estudiados, una mutación no descrita con anterioridad.

21
AJUSTE DE LA DOSIS DE INSULINA EN LA EDAD PEDIÁTRICA AL PASAR DE TRATAMIENTO CON MULTIPLES DOSIS A BOMBA DE INSULINA

E. Colino Alcol, A. Carcavilla Urquí, M.A. Alvarez Gómez, E. Lara Orejas, M. Martín Frías y R. Barrio Castellanos

Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid. Correo electrónico: esmcol@yahoo.es

Introducción. Se ha evidenciado una disminución de las necesidades de insulina en la terapia con infusión subcutánea continua de insulina (ISCI). Las recomendaciones internacionales al iniciar el tratamiento con ISCI son realizar una disminución del 20% de la cantidad de insulina en pacientes púberes y postpúberes, y mantener la misma dosis en prepúberes.

Objetivo. Determinar el ajuste necesario de la dosis de insulina al pasar del tratamiento con múltiples dosis de insulina (MDI) a ISCI en pacientes pediátricos.

Pacientes y métodos. Estudio retrospectivo de 41 pacientes que llevan al menos 1 mes con ISCI. Se recogen las necesidades de insulina en unidades/kg/día y la *ratio* insulina basal/bolus previas, al inicio y al mes de ISCI. Se subdividen

Tabla I. **Evolución de las necesidades de insulina según estadio puberal**

	HbA1c año previo	HbA1c 1 mes ISCI	InsU/kg/ d MDI	Ins U/kg/d inicio ISCI	Ins U/kg/d 1 mes ISCI	Ratio ins lenta/ rápida MDI	Ratio basal/ bolos inicio ISCI	Ratio basal/ bolos 1 mes
Tanner 1 (n = 11)	7,7 ± 0,9	7,8 ± 0,9	0,77 ± 0,24 *	0,81 ± 0,51	0,72 ± 0,22 *	1,33 ± 0,97	1,19 ± 0,5	0,97 ± 0,29
Tanner 2-4 (n = 8)	7,3 ± 0,3	7,3 ± 0,6	0,94 ± 0,21 **	0,78 ± 0,19	0,72 ± 0,06 **	1,12 ± 0,91	1,09 ± 0,45	0,96 ± 0,48
Tanner 5 (n = 22)	7,4 ± 1,3	7,2 ± 0,7	1,02 ± 0,31 ***	0,77 ± 0,19 (n = 20)	0,76 ± 0,23 ***	1,21 ± 0,94	1,2 ± 0,5 (n = 20)	1,02 ± 0,57

*p < 0,001 coeficiente no estandarizado (cne) 0,90 (r^2 0,93). **p < 0,001 cne 0,74 (r^2 0,98) ***p < 0,001 cne 0,73 (r^2 0,95).

Tabla 2. **Evolución de las necesidades de insulina según insulina lenta en MDI**

	Ins (U/kg/día) MDI	Ins (U/kg/día) inicio ISCI	Ins (U/kg/día) 1 mes ISCI
NPH (n = 21)	0,9 ± 0,31*	0,82 ± 0,38	0,75 ± 0,20*
Glargina (n = 12)	0,98 ± 0,27**	0,69 ± 0,16 (n = 10)	0,73 ± 0,16**
Detemir (n = 6)	1,03 ± 0,28***	0,84 ± 0,20	0,69 ± 0,20***

*p < 0,001 cne 0,79 (r^2 0,94); **p < 0,001 cne 0,73 (r^2 0,95); ***p < 0,001 cne 0,67 ($r^2$0,99)

según estadio puberal y tipo de insulina lenta utilizada en MDI. El análisis estadístico se realiza con SPSS mediante modelo de regresión lineal univariante.

Resultados. Tabla 1 y tabla 2

Conclusiones. Al pasar a ISCI se precisa una disminución de los aportes de insulina de aproximadamente el 25% en púberes y postpúberes, y del 10% en prepúberes. La disminución de insulina ha de ser mayor en pacientes previamente tratados con insulina Detemir. La tendencia en todos los grupos es utilizar el 50% de insulina en forma de basal.

22
EFICACIA Y SEGURIDAD DEL TRATAMIENTO CON BOMBA DE INFUSIÓN CONTINUA DE INSULINA EN LA EDAD PEDIÁTRICA: EVOLUCIÓN A 4 AÑOS

A. Carcavilla Urquí, E. Colino Alcol, M.A. Álvarez Gómez, M. Martín Frías, L. Golmayo Gaztelu y R. Barrio Castellanos

Sección de Endocrinología Pediátrica. Madrid.
Correo electrónico: tanocarcavilla@hotmail.com

Introducción. Desde el DCCT se ha renovado el interés por el tratamiento intensivo de la diabetes (DM). La infusión subcutánea continua de insulina (ISCI) permite administrar la insulina de una manera más fisiológica y facilita el aporte de bolus correctores ante las hiperglucemias. En los últimos años, en muchos países, se ha extendido su uso en la edad pediátrica con buenos resultados debido a los avances en la tecnología y conocimientos por parte de los equipos pediátricos.

Objetivo. Determinar la eficacia y seguridad del tratamiento con ISCI en pacientes con DM1 en edad pediátrica.

Pacientes y métodos. De los 46 pacientes en los que se ha implantado tratamiento con ISCI desde el año 2001 se analizan los datos de 41 pacientes. Se excluyeron 3 pacientes con enfermedades sistémicas asociadas y 2 con inicio reciente de ISCI. Se evalúan las siguientes variables: HbA1c, índice de masa corporal (IMC), proporción basal/bolus, requerimientos de insulina en U/Kg/d, episodios de hipoglucemia grave (HG) y cetoacidosis (CAD). Se analizan los datos en el año previo a ISCI y hasta un máximo de 4 años después. Todos los pacientes estaban previamente con tratamiento intensivo.

Resultados. La media de edad de los pacientes era 13,8 ± 3,9 años, 46% mujeres. En el momento del estudio 11 eran prepúberes, 8 en estadio 2-5 de Tanner y 22 postpúberes. Sólo evidenciamos cambios significativos (p < 0,05) en los requerimientos de Insulina. De los 41 pacientes sólo 2 abandonaron el tratamiento de manera voluntaria y otros 2 por indicación facultativa por falta de colaboración.

Conclusiones. La infusión subcutánea continua de insulina es una alternativa terapéutica segura y eficaz en la DM1 en la edad pediátrica sin incrementar el riesgo de hipoglucemia ni cetoacidosis.

	MDI/Inicio ISCI	+1 Año	+2 Años	+3 Años	+4 Años
Pacientes	41	30	20	11	4
HbA1C (%)	7,5 ± 1,0	7,2 ± 0,8	7,2 ± 0,6	7,5 ± 0,5	7,1 ± 0,4
Insulina U/Kg/día	0,94 ± 0,28	0,83 ± 0,22*	0,77 ± 0,15	0,76 ± 0,16	0,79 ± 0,19
IMC (DE)	0,43 ± 1,16	0,48 ± 1,19	0,81 ± 1,36	0,68 ± 1,39	0,13 ± 0,93
Episodios de hipoglucemia**	33	29	24	33	40
Episodios de CAD	0	3***	0	0	0
Basal/bolus	1,23	1,22	1,42	1,28	1,55

*p < 0,05; **episodios/paciente-100años; ***mismo paciente.

23
EXPERIENCIAS CON SISTEMA DE MONITORIZACION CONTINUA DE GLUCOSA INTERSTICIAL (CGMS)

M. Martin Alonso, M. Martin Alonso, M.J. Exposito Casas, A. Grande Benito, E. Alvarez Aparicio, J. Cedeño Montaño y J. Prieto Veiga

Hospital Universitario. Salamanca. Salamanca.
Correo electrónico: yodelfinmadrid@hotmail.com

El uso de estos sistemas no se limita únicamente al campo de la diabetes siendo aplicables también al estudio de pacientes con fibrosis quística (FQ), a los pacientes obesos y a los episodios de hipoglucemia en la infancia, entre otros.

Objetivo. *Dentro del campo de la diabetes:*

• Valorar durante la monitorización cuántas situaciones hubo de hipoglucemia.
• Cuántas fueron nocturnas y mantenidas.
• Cuántas asintomáticas.
• Ver si fueron más frecuentes en los pacientes con HbA1c más bajas.
• Valorar cuántas situaciones de hiperglucemia fueron monitorizadas.
• Si fueron más frecuentes en los pacientes de peor control metabólico.
• Cuántas de las situaciones de glucemia fuera de los valores establecidos como normales fueron detectadas por el paciente por medio de glucemias capilares.
• Estudiamos el efecto desde el punto de vista educativo del CGMS en los monitorizados comparando la HbA1c antes de la monitorización con la de después de la misma.

Empleamos el sistema CGMS de Minimed con el que venimos monitorizando a nuestros pacientes desde Octubre de 2005. En total 31 monitorizaciones, 25 de las cuales son de pacientes con DM tipo 1 (17 niños y 8 niñas), 2 son lactantes mujeres con hipoglucemias sintomáticas, 3 son pacientes con FQ (2 niños y 1 niña) y 1 es un obeso con hiperinsulinismo importante. Se excluyen los pacientes no diabéticos.

Al analizar los datos se ha dividido a los pacientes en dos grupos, los considerados con un mejor control metabólico (HbA1c < 7%) y los de peor control metabólico.

En cuanto al total de hipoglucemias detectadas por el sensor, en torno a un 30% fueron sintomáticas. De las registradas por el sensor, solo un 40% fueron detectadas por el glucómetro capilar. Dentro del grupo de mejor control, se detectaron una media de 4,33 hipoglucemias durante el periodo de monitorización con un rango de entre 1 y 8, mientras que los de peor control tuvieron una media de 5 hipoglucemias cada uno con un intervalo entre 0 y 20. Se registraron un mayor numero de hipoglucemias nocturnas en los pacientes con mejor control metabólico, además, la duración de las hipoglucemias, también fue mayor en este grupo. En cuanto a las hiperglucemias se observa el fenómeno contrario como cabía esperar, los pacientes con malas HbA1c tienen más hiperglucemias y durante más tiempo que los pacientes bien controlados. De las hiperglucemias registradas mediante el CGMS menos de la mitad fueron detectadas por el glucómetro. En general, la repercusión sobre el paciente de la monitorización fue buena, con mejoría en la HbA1c posterior y con pocas molestias referidas a excepción de algo de prurito en la zona.

La monitorización continua nos ofrece una información muy amplia de las fluctuaciones glucémicas de un paciente y nos puede ayudar a entender como influyen determinados eventos como el ejercicio, la ingesta… de forma que sea de gran utilidad a la hora de ajustar el tratamiento.

n	IMC(DE) actual/-1año	CVF/FEV1(%) actual/-1año	HbA1c	Glucosa ayunas/ 2h (SOG) (mg/dl)	Glucosa CGMs-Global rango (mg/dl)	Glucosa pre/ postprandial rango (mg/dl)	Excursiones > 140mg/dl nº/ duración (%total)
1	+0,9/-	85/81 97/90	5,6	106*/128	72-153*	78-108/78-153*	1/1
2	1,7/+2,9	119/111 117/107	5,7	109*/133	63-226*	72-140*/ 63-226*	20/8
3	-2,3/-1,9	58/53 63/60	5,8	92/172*	46-284*	46-276*/57-249*	25/29
4	-0,8/-0,8	126/120 132/125	5,1	85/177*	46-123	56-108*/59-117	0/0
5	-1,8/-1,1	63/49 63/45	6*	100*/180*	57-182*	78-161*/ 91-162*	15/13
6	-1,6/-1,3	58/30 71/48	7*	135*/240*	57-311*	98-130*/88-260*	27/38
7	-1,2/-1,3	104/73 79/55	6,3*	96/182*	40-262*	62-185*/ 67-244*	12-28
8	-0,5/-0,4	75/65 73/57	5,9	94/144*	57-168*	79-168*/57-154*	9-7
9	-0,1/+0,1	-/- 62/45	5,5	95/153*	64-188*	65-136*/64-188*	9-3

IMC (DE): Índice masa corporal en desviaciones estándar; CVF: Capacidad vital forzada; FEV: Fracción espiratoria máxima en 1º segundo; HbA1c: vn 5,3 ± 0,31;
*: patológico.
Un paciente cumplía criterios de Diabetes en SOG y 78% con CGMs.

24
MONITORIZACIÓN CONTINUA DE GLUCOSA EN LA DETECCION PRECOZ DE ALTERACIONES HIDROCARBONADAS EN FIBROSIS QUISTICA

M. Martín Frías, A. Carcavilla Urqui, A. Lamas Ferreiro, L. Maiz Carro, L. Golmayo Gaztelu, M. Alonso Blanco y R. Barrio Castellanos

Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid.
Correo electrónico: maria.martin.sg@hotmail.com

Introducción. En la Fibrosis Quística (FQ) las alteraciones hidrocarbonadas (AHC) suelen ser asintomáticas asociando mayor morbimortalidad. Es necesario el despistaje anual con sobrecarga oral de glucosa (SOG) desde la pubertad. La monitorización continua de glucosa (CGMs Medtronic) puede permitir un diagnóstico precoz.

Objetivos. *1)* Comparar la monitorización mediante CGMs con SOG y glucemia en ayunas. *2)* Evaluar la utilidad de HbA1c en el diagnóstico precoz de AHC. *3)* Analizar los cambios del estado nutritivo y función pulmonar en pacientes con AHC.

Pacientes y métodos. Nueve pacientes púberes con FQ, sin corticoterapia sistémica ni enfermedad intercurrente, con AHC (ADA 2004) fueron monitorizados con CGMs. Evaluamos:

HbA1c (%), glucemia ayunas y 2h SOG, glucosa CGMs global, pre y postprandial, excursiones >140mg/dl, estado nutricional y función pulmonar al estudio y un año antes.

Resultados. Edad media al diagnóstico de AHC: 17,3 (11-22 años); predominio femenino (5/9). Presentaban mutación ΔF508 todos menos dos. Todos tenían insuficiencia pancreática exocrina. Media de días con CGMs: 6,2 (4-8).

Conclusiones. *1)* El CGMs detecta mejor la diabetes que la SOG y la glucemia en ayunas. *2)* La AHC asocia empeoramiento nutricional y de la función respiratoria. *3)* La HbA1c no permite un diagnóstico precoz de AHC.

25
NECROBIOSIS LIPOÍDICA EN PACIENTE PEDIÁTRICO CON DM TIPO 1

M. Herranz Llorente, F.J. Arroyo Díez, M.J. González García, A. Rodríguez González, P. Barros García y C. Surribas Murillo

Hospital San Pedro de Alcántara. Cáceres.
Correo electrónico: merhello@hotmail.com

Introducción. La necrobiosis lipoídica (NL) es una rara lesión cutánea fuertemente asociada a la diabetes mellitus y a la tolerancia alterada a la glucosa. Puede preceder al diagnóstico de la diabetes, pero normalmente se presenta en pacientes con la enfermedad metabólica bien establecida, desarrollándose a partir de la 3ª-4ª década de la vida, aunque hay casos descritos en pacientes más jóvenes. Se manifiesta por pápulas eritematosas que evolucionan hacia placas escleróticas irregulares, bien delimitadas y amarillentas, con una zona central telangiectásica y un borde violáceo. Afecta con mayor frecuencia a la zona pretibial. El control de la enfermedad no se asocia con la remisión de la NL ni con una mejoría de las lesiones. Los tratamientos usados incluyen los corticoides intralesionales, agentes fibrinolítcos, nicotinamida, pentoxifilina, heparina, agentes antiplaquetarios, tretinoina, ciclosporina, escisión quirúrgica. Sin embargo, estos tratamientos sólo tienen un efecto muy limitado en la mayoría de los pacientes.

Caso clínico. Paciente de 15 años con debut de DM tipo 1 a los 8 años. Adecuado control metabólico con cifras de HbA1c entre 7-7,5%, sin complicaciones metabólicas y sin enfermedades asociadas. Aparición de lesiones compatibles clínica e histológicamente con necrobiosis lipoídica en cara anterior de tibia derecha a los 6 años de evolución de la diabetes. Inicio de terapia con infusión continua subcutánea de insulina (ISCI) 1 año después con disminución de cifra de HbA1c hasta 6,5% sin mejoría de las lesiones cutáneas. Controlada por Dermatología y Cirugía Plástica con uso de varios tratamientos sin presentar mejoría evidente.

Comentarios.

— La NL es una lesión cutánea que sólo se desarrolla en una pequeña proporción de pacientes con diabetes, pero su presencia es un fuerte marcador de la enfermedad.

— Aunque hay casos publicados en personas jóvenes, su presencia en niños es muy rara.

— Su curso es independiente del control metabólico de la enfermedad y normalmente refractario a los distintos tratamientos.

26
LIPOATROFIA SEVERA POR INSULINOTERAPIA. EVOLUCIÓN CON INFUSIÓN CONTÍNUA S.C.

A. Escribano Muñoz, J.M. Martos Tello y A. Gutiérrez Macías

Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca. Murcia.
Correo electrónico: araesmu@yahoo.es

Seguimos en consulta a una niña de 9 años con diagnóstico de Diabetes Mellitus tipo 1 desde su debut 4 años antes (junio 2001). A los pocos meses de iniciar insulinoterapia (NPH y lispro combinadas) aparecieron zonas de lipoatrofia muy llamativa en todos los lugares de inyección.

Cambiamos a insulina Glargina y aspart combinadas cuando estuvo disponible, para reducir el número de inyecciones pero, pasados 10 meses, apenas apreciamos mejoría y la cifra de hemoglobina glicosilada ascendió a 9.6%.

En septiembre de 2004 entra en vigor en nuestra comunidad la financiación pública de las bombas de insulina, por lo que presentamos a nuestra paciente como candidata preferente a instaurar tratamiento con insulina subcutánea en infusión contínua.

Esta última sí ha resultado muy eficaz. Se expone la evolución de las lesiones y el control metabólico, así como las complicaciones debidas al tratamiento (cetoacidosis secundaria a infección en el lugar de inserción del catéter).

Disponemos de iconografía muy ilustrativa de este caso, tanto de la evolución de las lesiones como de la complicación que apareció.

27
DIABETES NEONATAL FAMILIAR Y MUTACIÓN DEL GEN KCNJ11 (KIR 6.2)

I. González Casado, M. Orío Hernández, P. Lapunzina, C. Bezanilla López, J. Guerrero Fernández y R. Gracia Bouthelier

Hospital Universitario La Paz. Madrid.
Correo electrónico: yeyaorio@yahoo.es

Resumen. La diabetes mellitus neonatal (DMN) es una entidad infrecuente que se define como hiperglucemia que aparece en el primer mes de vida, precisa insulinoterapia y dura como mínimo dos semanas. Según su evolución, se diferencian dos formas: la DMN transitoria (DMNT), que es la más frecuente, y la DMN permanente (DMNP), de base genética distinta. Se presenta el caso de dos hermanos, de origen filipino, con hiperglucemia sin cetosis, el mayor a los 18 días y el menor a las 2 h de vida. Ambos precisan insulina en perfusión y, posteriormente, en administración subcutánea, que se retira a los 92 días y a los 5 meses de edad, respectivamente. Su madre presentó en ambos embarazos diabetes gestacional tratada con dieta y tras el parto del segundo hermano es diagnosticada de diabetes mellitus con anticuerpos negativos, recibiendo insulina subcutánea, por parte del Servicio de Endocrinología de adultos. No otros antecedentes de interés. En ambos hermanos se realizan controles seriados de Péptido C, función tiroidea y ecografías abdominales, siempre normales. Las cifras máximas de HbA1c son inferiores a 6,5%. Durante el primer año de vida en el mayor se objetiva insulinopenia (< 3 µg/ml), de forma intermitente. En ambos, el cariotipo es 46 XY normal y los

anticuerpos anti-GAD, anti-ICA y anti- IAA negativos. Tanto en ellos como en la madre se realiza estudio molecular, encontrando la mutación E229K en el gen KCNJ11, que codifica la subunidad Kir 6,2 del canal de potasio de la célula beta pancreática y cuya alteración se asocia a las formas permanentes de diabetes neonatal. El análisis genético del padre resultó ser normal.

Conclusión. Por su valor pronóstico, es imprescindible el estudio genético de los niños con diabetes neonatal, tanto para conseguir el diagnóstico más preciso posible como para la programación de un seguimiento y tratamiento a largo plazo más adecuado.

28

DIABETES MELLITUS NEONATAL TRANSITORIA TRATADA CON INFUSOR SUBCUTÁNEO CONTINUO DE INSULINA

I. Del Blanco Gómez, I. Cubillo Serna, J. Rodrigo Palacios, J. Díaz Ruiz y C. De Frutos Martínez

Hospital General Yagüe. Burgos.
Correo electrónico: isabgburle@xasa.com

Introducción. La Diabetes Mellitus Neonatal (DMN) es una entidad infrecuente definida como hiperglucemia persistente en el primer mes de vida que precisa tratamiento con insulina. Las pequeñas necesidades de insulina, la mayor sensibilidad a la misma y la imprevisible ingesta en los recién nacidos, hacen difícil el control glucémico, con riesgo aumentado de hipoglucemia. A pesar de que desde hace años se ha utilizado con buenos resultados el Infusor Subcutáneo Continuo de Insulina (ISCI) en niños pequeños, hasta el momento actual sólo se han comunicado en la literatura la experiencia en 7 recién nacidos diabéticos tratados con esta pauta.

Caso clínico. Recién nacida a término con retraso de crecimiento intrauterino que a las 6 horas de vida presenta hiperglucemia persistente, precisando insulina de acción rápida intravenosa (i.v.) en perfusión continua hasta el 40º día. A partir de entonces se sustituyó la vía i.v. por una infusión continua vía subcutánea de análogo de insulina mediante ISCI. Se utilizó un catéter horizontal insertado manualmente en la cara anterolateral del muslo y se diluyó la insulina utilizando una carta de conversión. Las necesidades de insulina se mantuvieron en 0,24-0,48 UI/kg/h, sin necesidad de bolos adicionales con la ingesta. No presentó hipoglucemias. Se adiestró a los padres en el uso del ISCI, en la realización de glucemias capilares y la interpretación de los resultados. Las necesidades de insulina descendieron, retirándose definitivamente a los 2 meses y medio. Actualmente tiene 14 meses, permanece asintomática y con crecimiento normal. El estudio de genética molecular mostró una isodisomía del cromosoma 6 de origen paterno en la región 6p24 (mutación en el exón UPD6).

Comentario. Se presenta la experiencia obtenida en el tratamiento de una niña con DMN transitoria tratada con ISCI, resaltando las ventajas que proporciona en estos niños con diabetes tan inestable y con necesidades muy pequeñas de insulina.

29

DIABETES NEONATAL PERMANENTE SECUNDARIA A NUEVA MUTACIÓN EN HOMOCIGOSIS (TYR61TERM) EN EL GEN DE LA GLUCOQUINASA

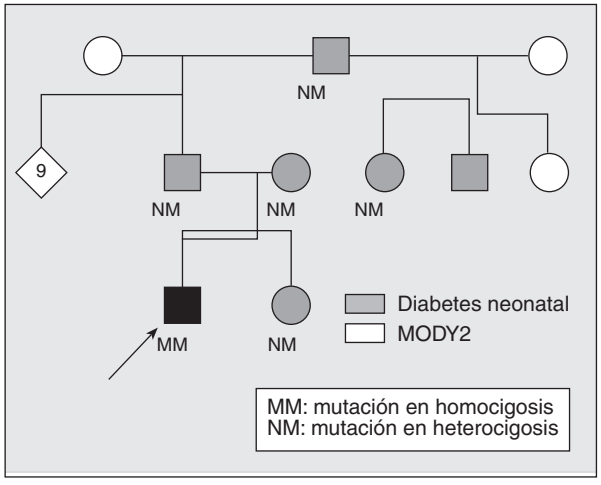
O. Rubio Cabezas, A. Aragonés Gallego[2], F. Díaz González[1], J. Argente Oliver[1] y A. Campos Barros[1]

[1]Hospital Infantil Universitario Niño Jesús, Universidad Autónoma de Madrid. [2]Hospital Virgen de la Salud, Toledo. Madrid.
Correo electrónico: orubio.hnjs@salud.madrid.org

Introducción. La glucoquinasa juega un papel central en el control de la secreción de insulina, siendo considerada el sensor glucémico de las células beta pancreáticas. Las mutaciones en el gen codificante de la misma (*GCK;* 7p15,3-p15,1) pueden producir tanto hiperglucemia como hipoglucemia. Se conocen diferentes mutaciones activadoras que, en heterocigosis, dan lugar a hiperinsulinismo congénito. Asimismo, se conocen numerosas mutaciones inactivadoras (n > 200) que, también en heterocigosis, son la causa primaria de MODY2. Éste es el subtipo de MODY más frecuente en la infancia y se caracteriza por una hiperglucemia leve desde el nacimiento que, en la mayoría de los casos, no requiere tratamiento. La incidencia de mutaciones inactivadoras en homocigosis o heterocigosis compuesta es, por el contrario, muy infrecuente (sólo 6 casos descritos), produciendo una afectación mucho más grave que se presenta clínicamente en forma de retraso de crecimiento intrauterino (RCIU) grave y diabetes neonatal permanente (DNP).

Caso clínico. Paciente de 16 años con DNP y antecedentes familiares de hiperglucemia leve no progresiva, que presentó RCIU asimétrico (peso: -3,7 DE; longitud: -2,1 DE; perímetro cefálico: -1,5 DE) e hiperglucemia sin cetosis en las primeras horas de vida.

Estudios moleculares. Cribado mutacional de las secuencias codificantes, transiciones intrón/exón y secuencias reguladoras conocidas del gen *GCK* mediante dHPLC y secuenciación automática en el caso índice y en otros 5 familiares de 3 generaciones con hiperglucemia leve (ver árbol genealógico).



Resultados. El estudio genético del paciente demostró la presencia de una mutación sin sentido en homocigosis (Tyr61TERM), que introduce un codón de terminación prematuro (TAC > TA**A**). Dicha mutación, no descrita previamente, da lugar a una proteína truncada que carece de los domi-

nios funcionales de unión a glucosa y ATP, por lo que se supone completamente inactiva, produciéndose, por lo tanto, una deficiencia completa de la actividad enzimática. Todos los familiares con hiperglucemia presentan la mutación en heterocigosis.

Conclusiones. *1)* Ante pacientes con DNP y antecedentes familiares de hiperglucemia leve o consanguinidad debe analizarse el gen *GCK. 2)* Es aconsejable determinar la glucemia de ambos progenitores en todos los casos de DM neonatal para orientar el estudio genético.

30
GLUCOGENOSIS SECUNDARIA Y DIABETES TIPO 1

M. Bonet Alcaina, E.Castejón Ponce[1], Cl.I.Guzmán Molina[2], M. Casellas Montagut[1] y P.Guevara Carrasco[1]

[1]Hospital del Mar, Barcelona. [2]CAP Raval Sud, Barcelona.
Correo electrónico: 18541@imas.imim.es

Introducción. En los niños-adolescentes con diabetes mellitus tipo 1 (DM1) mal controlada la hepatomegalia y las alteraciones de las pruebas de función hepática (PFH) requieren un estudio diagnóstico diferencial específico.

Caso clínico. Adolescente mujer de 15 años de edad, natural de Argelia, con DM1 desde los 6 años. Antecedentes familiares de pubertad retrasada de madre y hermana (menarquia a los 16 años). Mal control metabólico desde siempre con altos requerimientos de insulina (2 U/kg/día), que motivaron la introducción además de metformina un año antes del ingreso. *Exploración física*. Peso 60 kg (P75), talla 158 cm (P25), IMC 24 kg/m^2 (P75); estadio puberal de Tanner S_2 P_2 A_1; lesiones de necrobiosis lipoídica en extremidades inferiores; hepatomegalia de 2 cm, no dolorosa.

Exploraciones complementarias. Hb glucosilada 13,8%; hemograma y hemostasia normal; AST 461 U/l, ALT 378 U/l, GGT 313 U/l, FA 257 U/l, bilirrubina total 0,23 mg/dl, LDH 630 U/l, colesterol 348 mg/dl, LDL-colesterol 231 mg/dl, triglicéridos 411 mg/dl; serología hepatitis B y C, CMV, toxoplasma y virus Ebstein-Barr negativas; anticuerpos antinucleares, antimitocondriales, antimúsculo liso y antitiroideos normales; ceruloplasmina 30 mg/dl, alfa-1-antitripsina < 60 mg/dl; hormonas tiroideas normales; cribado enfermedad celíaca negativo; ecografía hepática: hepatomegalia homogénea con ecogenicidad aumentada; biopsia hepática: hepatocitos con citoplasma de aspecto claro, focos de degeneración plumosa y abundante material PAS + (glucógeno), se descarta esteatosis hepática.

Comentario. La glucogenosis secundaria (síndrome de Mauriac) es la principal causa de hepatomegalia y alteración de las PFH en los niños con DM1 con mal control glucémico y altas necesidades de insulina. Su pronóstico es benigno y revierte al mejorar el control metabólico. Es importante establecer el diagnóstico diferencial con la esteatosis hepática que tiene un pronóstico mucho peor y puede ser irreversible

En todos los casos de DM1 mal controlada deben realizarse PFH y un lipidograma. Si estas pruebas están alteradas o existe hepatomegalia, hay que practicar ecografia hepática y descartar otras causas de hepatopatía. La biopsia hepática permite diferenciar entre glucogenosis secundaria y esteatosis.

31
SÍNDROME DE WOLFRAM. ESTUDIO GENÉTICO FAMILIAR

M.J. Ballester Herrera, E. Palomo Atance, P. Giralt Muiña y L. Zapata García

Hospital General de Ciudad Real. Ciudad Real.
Correo electrónico: kikepalomo@wanadoo.es

Introducción. El síndrome de Wolfram, es una rara enfermedad autosómica recesiva, neurodegenerativa, también conocida como DIDMOAD, diabetes insípida, diabetes mellitus, atrofia óptica y sordera. Asocia una amplia variedad de síntomas por anomalías del sistema nervioso central, tracto urinario o glándulas endocrinas. En la mayoría de los casos se relaciona con mutaciones en el gen WFS1, localizado en el cromosoma 4p6, 1, aunque existen descritas nuevas mutaciones en el brazo largo del cromosoma 4 y delecciones en el ADN mitocondrial.

Caso clínico. Varón de15 años que padece diabetes mellitus desde la edad de 8 años. Debutó sin cetoacidosis, el estudio de autoinmunidad (ICA, Anti IA2 y Anti GAD) fue negativo, y estudio HLA no asociado DM1. Recibe tratamiento con múltiples dosis de insulina subcutánea y mantiene niveles de HbA1c inferiores a 6%.

Atrofia óptica diagnosticada a los 5 años de edad.

A los 13 años consulta por clínica de poliuria y polidipsia de varios meses de evolución, con, nicturia y enuresis nocturna en las últimas semanas Se confirmó la poliuria y polidipsia con hipostenuria.Se realizó test de restricción hídrica seguido de administración de desmopresina intranasal. Tras resultado compatible con el diagnostico de diabetes insípida central parcial, iniciamos tratamiento con desmopresina oral.

El hermano de 12 años, fue diagnosticado de diabetes mellitus a los 10 años, sin síntomas cardinales y con estudio de autoinmunidad negativo. En el estudio genético familiar encontramos una mutación en heterocigosis en exón 8 del gen WFS1, denominada Y706 X descrita en el padre y en ambos hermanos.

Conclusiones. La amplia variabilidad genotipo-fenotipo descrita en los casos de Síndrome de Wolfram sugiere que aunque solo se ha encontrado una mutación en heterocigosis, debe haber otra mutación o una delección en la región intronica del gen que no ha sido analizada.

32
DIABETES MONOGÉNICA MODY 5: PROBLEMÁTICA DIAGNÓSTICA

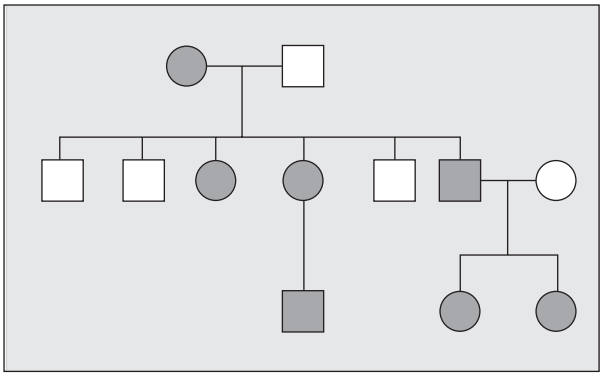
F. Hermoso López, P. Bahíllo Curieses y L. Castaño González

Hospital Clínico Universitario Valladolid. Hospital de Cruces. Vizcaya.
Correo electrónico: florindahermoso@telefonica.net

Introducción. La diabetes monogénica, ha sido caracterizada en la última década, con 6 tipos bien identificados, entre los cuales los más frecuentes, son el MODY 2 y 3. Habitualmente un 5% de las diabetes tipo MODY quedan sin clasificar (MODY X).

Caso clínico. Se presenta una familia con diabetes en 3 generaciones.

Caso índice. Niña diagnosticada con 13 años, sintomatología clínica clásica sin cetoacidosis, IMC 15,5 kg/m^2 (Pc 3-10), HbA1c 11,6%, péptido C 0,56 ng/ml (0,9-4), e inmunología pancreática negativa. Útero arquatum tabicado. Microalbuminuria a los 4 años del diagnóstico. *Hermana* 12 años, gluce-



mia basal 112 mg/dl, HbA1c 4,9%, SOG inicialmente normal, en seguimiento realizado a los 13 años intolerancia hidrocarbonada y a los 15 diagnóstica de diabetes (inmunología pancreática negativa). Útero arquatum tabicado. *Padre* diagnosticado de diabetes tipo 1 a los 18 años de edad, tratamiento insulinoterápico, con afectación micro y macrovascular (retinopatía a los 33 años, nefropatía con diálisis a los 48 años, infarto de miocardio a los 50 años). *Tía rama paterna (1)* diagnosticada a los 41 años, falleciendo en insuficiencia renal a los 46 años. *Tía rama paterna (2)* diagnosticada a los 21 años, insulinoterapia desde el diagnóstico. *Primo:* diagnosticado de diabetes tipo 1 a los 18 años. *Abuela paterna* diagnosticada de diabetes a los 70 años, recibiendo inicialmente antidiabéticos orales y actualmente insulinoterapia.

Se realiza estudio genético de MODY 1, 2, 3 y 5 sin objetivarse alteraciones, salvo un polimorfismo Ala98val en el exon 1 en el estudio de MODY 3 que no justifica la clínica.

Discusión. A pesar de tener una familia bien caracterizada de diabetes monogénica con características clínicas semejantes a las descritas en la MODY 5 (patología vascular, afectación renal severa, malformaciones genitourinarias con útero bicorne) no hemos podido hasta el momento actual encontrar la equivalencia genética para su correcta catalogación.

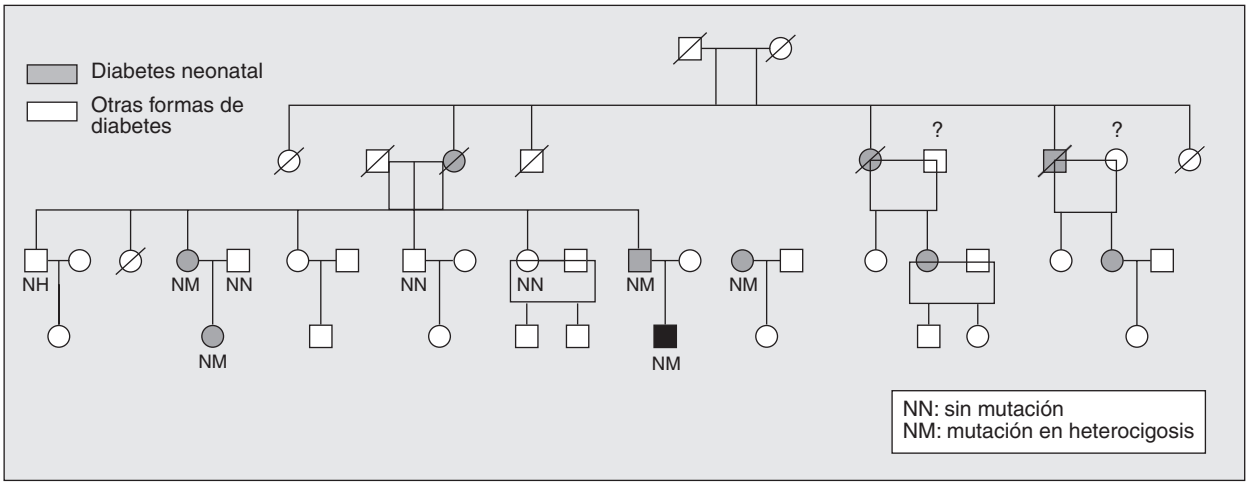
33
MUTACIÓN E227K EN EL GEN KCNJ11: ¿UNA NUEVA CAUSA DE DIABETES TIPO MODY?

O. Rubio Cabezas, A. Abad[2], F. Díaz González[1], J. Argente Oliver[1] y A. Campos Barros[1]

[1]Hospital Infantil Universitario Niño Jesús, Universidad Autónoma de Madrid. [2]Hospital Clínica Puerta de Hierro, Madrid.
Correo electrónico: orubio.hnjs@salud.madrid.org

Introducción. Las mutaciones del gen *KCNJ11* (11p15.1) son la causa más frecuente de diabetes mellitus (DM) neonatal permanente, aunque también se han asociado con DM neonatal transitoria (DNT). En la mayoría de los casos, se trata de mutaciones *de novo*. Sin embargo, se ha descrito una familia en la que una misma mutación, C42R, produce distintas formas de DM en los sujetos afectos.

Pacientes. Se estudió una familia con varios pacientes diabéticos en 3 generaciones (ver árbol genealógico). Uno de ellos presentó DNT (cetoacidosis a los 3 meses de edad, remisión completa a los 9 meses), que recayó posteriormente durante la pubertad, en tratamiento con insulina desde entonces. Una segunda paciente fue diagnosticada de DM tipo 2 a los 25 años (hiperglucemia leve sin cetosis) y recibe tratamiento con re-



paglinida a dosis bajas. La tercera paciente debutó con una cetoacidosis diabética a los 35 años. En ese momento presentaba ya retinopatía proliferativa, por lo que se diagnóstico DM tipo 2. Siempre ha recibido tratamiento con insulina. Los otros dos pacientes estudiados han sido diagnosticados con motivo del presente estudio (asintomáticos).

Estudios moleculares. Cribado mutacional de las secuencias codificantes, transiciones intrón/exón y secuencias reguladoras conocidas de los genes *HNF-4α*, *GCK*, *HNF-1α* y *KCNJ11* mediante dHPLC y secuenciación automática.

Resultados. No se detectaron mutaciones en los genes *HNF-4α*, *GCK* y *HNF-1α*. Todos los pacientes diabéticos (n = 5) presentan una mutación puntual en heterocigosis en el gen de *KCNJ11* (E227K), que está ausente en los familiares sanos estudiados (n = 4). Esta mutación afecta a un residuo aminoácido muy conservado filogenéticamente y ha sido descrita previamente asociada a DNT (Girard et al, 2006).

Conclusiones. *1)* Las mutaciones en el gen *KCNJ11* pueden originar fenotipos variables de DM, en parte similares a la diabetes MODY. *2)* Es aconsejable incluir este gen en el análisis molecular de los pacientes con MODY que no presenten mutaciones en los genes *GCK*, *HNF-1α* y *HNF-4α*.

34
NECESIDADES DEL NIÑO CON DIABETES EN LA ESCUELA

P. Giralt Muiña, B. Amillategui Sánchez[2], E. Mora Gómez-Calcerrada[1], M.J. Ballester Herrera[3] y L. Zapata García[3]

[1]Fundación de Castilla-La Mancha para la Diabetes (FUCAMDI), Ciudad Real. [2]Fundación para la Diabetes, Madrid.
[3]Servicio de Pediatría del Hospital General de Ciudad Real, Ciudad Real.
Correo electrónico: fucamdi@fucamdi.com

Los niños con diabetes deben tener las mismas oportunidades y derechos que el resto de niños en cuanto al acceso a centros escolares y al normal seguimiento de las actividades curriculares y extraescolares.

Objetivo. Identificar las necesidades de los niños con diabetes en edad escolar (6 a 16 años) desde la perspectiva de los padres, los niños y los profesores.

Método. Se analizaron 589 entrevistas (232 de padres, 226 de niños y 131 de profesores), en 9 hospitales públicos de Castilla-La Mancha. El trabajo de campo se llevó a cabo entre enero y abril de 2006.

Resultados.

Padres y niños.

— El 10% de los niños necesita inyectarse insulina en el colegio.

— Más de la mitad de los niños debe hacerse un autocontrol en el colegio.

— Casi la mitad no recibe ayuda para realizarse este autocontrol.

— Las hipoglucemias leves las resuelven los niños solos.

— El 10% de los niños ha sufrido alguna hipoglucemia grave. Estas se resuelven llamando a los padres por teléfono. Según los propios niños este porcentaje asciende a un 19%.

— En más de la mitad de estos casos, le han dado al niño algo de comer o beber.

Profesores.

— El 14% no sabe si el niño necesita ponerse insulina.

— Aproximadamente el 20% no sabe si el niño necesita hacerse un autocontrol en el colegio.

— Según este colectivo, al 30% de los niños no les ayuda nadie a hacerse autocontrol.

— Las hipoglucemias leves las resuelven dándole al alumno un zumo o refresco, un caramelo o un azucarillo.

— Los niños que han sufrido alguna hipoglucemia grave son el 5%, y en el 43% de los casos le han dado algo de comer o beber.

Conclusiones. *Padres y niños* demandan más información sobre la diabetes en los centros escolares para mejorar los cuidados de la diabetes. Solicitan la existencia de un enfermero en el Centro Escolar, y mayor colaboración entre el equipo docente y las familias. *Los profesores* reclaman información sobre la diabetes y cómo actuar ante las hipoglucemias. Proponen explicar en clase la diabetes para favorecer la integración de los niños.

35
LOS NIÑOS DIABÉTICOS EN EL COLEGIO (AREA SANITARIA DE BURGOS)

I. Cubillo Serna, I. Del Blanco Gómez, J. Rodrigo Palacios, G. De La Mata Franco y A. Blanco Barrio

Hospital General Yagüe. Burgos.
Correo electrónico: cibercubi@hotmail.com

Introducción. Gran parte de la jornada de los niños diabéticos, transcurre en el centro escolar, donde también deben continuar realizando autocontroles de su enfermedad.

Objetivos. Analizar la vida escolar de los niños menores de 16 años con diabetes mellitus 1 en el área de salud de Burgos e identificar los principales problemas que encuentran para seguir un buen control.

Material y métodos. Entre Mayo y Diciembre del 2006 se han realizado encuestas a padres de 36 niños diabéticos, controlados en la consulta de endocrinología pediátrica, escolarizados en 34 centros de la provincia de Burgos. En la encuesta se recogían campos como el número de glucemias durante el horario escolar, quien las realiza, si sabe dosificar y administrar la insulina, si ha presentado alguna hipoglucemia severa en el colegio y como lo ha resuelto…

Resultados. *1)* Un 50% se hace una o más glucemias en el horario escolar, de los que el 35 % necesitan ayuda siempre por parte de la familia, para realizarlas, dosificar y/o administrar la insulina. *2)* En el 5% de ocasiones, alguno de los cónyuges ha tenido que dejar de trabajar, para poder atender las necesidades de su hijo en la escuela. *3)* Ningún centro escolar en nuestro estudio cuenta con la presencia de personal sanitario. *4)* El 60% de los padres han debido firmar una carta que eximiera de cualquier responsabilidad al colegio. *5)* El 70% de los padres creen que los profesores de los centros donde acuden sus hijos desconocen en que consiste la diabetes y como actuar ante una hipoglucemia grave.

Conclusiones. Nuestro estudio refleja que la atención en el colegio al niño diabético es deficiente. Habría que considerar la necesidad de dotar a los centros escolares de personal sanitario, que atienda a niños con patología crónica como los niños diabéticos.

36
¿SE REDUCEN LAS HIPOGLUCEMIAS CON LA INSULINA GLARGINA?

C. Rodríguez Pérez, A. Lizondo Escuder, M.J. López García y R. Alpera Lacruz

Hospital Clínico Universitario de Valencia. Valencia.
Correo electrónico: carmerodri@hotmail.com

En los niños diabéticos son frecuentes las hipoglucemias condicionadas por la existencia de una actividad física y unos hábitos alimentarios impredecibles. La insulina glargina (IG) parece conseguir una disminución de éstas.

Objetivo. Valorar la utilidad de la insulina glargina en la disminución de las hipoglucemias en niños con diabetes tipo 1.

Material y métodos. Se cambia de insulina a 25 pacientes con hipoglucemias leves/moderadas frecuentes. La edad media es de 10,1 ± 3,3 y la HbA1c de 7,8 ± 1. Criterios de inclusión: *1)* Más de un año de evolución. *2)* Realizar al menos 4 controles de glucemia capilar/ día. *3)* Tratamiento con multidosis de insulina NPH y rápida. Se programa una dosis única de insulina glargina (en la cena o en la comida/desayuno para los más pequeños) y análogo de insulina rápida antes de cualquier ingesta ≥ 2 raciones. La dosis de glargina se basa en la previa de NPH disminuyéndola en un 20%. Se establece estudio comparativo entre las glucemias de los 3-6 meses anteriores y posteriores al cambio. Se considera hipoglucemia un valor de #< 60 mg/dl y como hipoglucemia grave aquella en la que el paciente precisa de la ayuda de otra persona para recuperarse. Se interroga directamente a la familia sobre el temor a hipoglucemia.

Resultados. Se analizan un total de 1.294 ± 211 glucemias por paciente. La incidencia global de hipoglucemias que inicialmente era de 5.1% de valores no se reduce bajo la IG, sin embargo existe una leve tendencia, no estadísticamente significativa, a la disminución de las hipoglucemias nocturnas (6,5% vs 6,2%); este hecho se objetiva tanto en los pacientes prepuberales como en los puberales. Únicamente un paciente presenta hipoglucemias graves antes y después del cambio pero son menos frecuentes con IG. La HbA1c permanece sin cambios de consideración. Por parte de la familia el grado de temor ante la hipoglucemia parece haber disminuído por lo que reconocen mejorar su calidad de vida.

Conclusiones. Aunque la incidencia de hipoglucemias no varía bajo el tratamiento con IG, la preocupación de los padres hacia esta complicación es menor, posiblemente por la tendencia a la disminución de las hipoglucemias nocturnas.

37
METABOLISMO LIPÍDICO EN PACIENTES CON DIABETES TIPO 1 EN POBLACIÓN PEDIÁTRICA

L. Golmayo Gaztelu, M. Martín Frías, A. Carcavilla Urquí, E. Lara Orejas, M. ALonso Blanco y R. Barrio Castellanos

Hospital Ramón y Cajal. Madrid.
Correo electrónico: luzgolmayo@hotmail.com

La Diabetes Mellitus (DM) incrementa el riesgo cardiovascular (RCV). Las alteraciones lipídicas que se asocian con frecuencia a DM1 contribuyen a dicho riesgo. Hay pocos estudios que analicen el perfil lipídico en pacientes pediátricos con DM 1.

Objetivos. *1)* Evaluar el metabolismo lipídico en pacientes pediátricos con DM1. *2)* Analizar la relación entre las alteraciones lipídicas con el grado de control glucémico e índice de masa corporal (IMC).

Pacientes y métodos. Se analizan los datos de 134 pacientes pediátricos con DM1 a los 5 años del diagnóstico (tabla 1). Se registran las siguientes variables: IMC, dosis de insulina en u/Kg/día, HbA1c media del año previo (vn 5,31 ± 0,31), metabolismo lipídico [colesterol total (CT), triglicéridos (TG), C-LDL, C-HDL]. Consideramos alteración lipídica si TG > 110 mg/dl o C-HDL < 40 mg/dl. Se calcula el z-score de C-HDL y TG a partir del estudio de lípidos de Fuenlabrada (1989).

Tabla 1.

N = 134	Prepúberes n = 79	Púberes n = 55
Edad media (años)	8,6 ± 2	14,4 ± 2,3
Sexo (%) (varones/mujeres)	65/35	49/51
IMC (DE)	0,29 ± 1,2	0,41 ± 0,8
HbA1c media (%)	7,72 ± 1	7,74 ± 1,1
Dosis insulina (U/Kg/día)	0,8 ± 0,15	1 ± 0,25

Resultados. La prevalencia global de alteraciones lipídicas en la población estudiada es del 8,1%. La prevalencia de C-HDL < 40 mg/dl es del 5,4%, C-LDL > 130 mg/dl 6,8% y TG > 110 mg/dl 2,8%.

Tabla 2.

	Prepúberes	Púberes
C-HDL (mg/dl)	59,6 ± 20	62,2 ± 13,5
C- HDL (z score)	0,33 ± 1	0,66 ± 1,1
C- LDL (mg/dl)	94,3 ± 30,2	95 ± 28
TG (mg/dl)	35,8 ± 21,4	57 ± 28
TG (z score)	-0,1 ± 0,7	0 ± 1
CT (mg/dl)	55,8 ± 21,4	57 ± 28,4

Tabla 3.

Pacientes n = 134	Alteración lipídica n = 11	Sín alteración lipídica n = 123
IMC (DE)	0,4 ± 0,9	0,38 ± 1
HbA1C media (%)	8,3 ± 0,7	7,7 ± 1,1*
Dosis insulina (U/Kg/día)	1 ± 0,39	0,9 ± 0,22

*p < 0,05.
No existe diferencia ni en la edad ni en el estadio puberal entre ambos grupos.

Conclusiones. La prevalencia de la dislipemia es baja en los pacientes con diabetes tipo 1 estudiados. La dislipemia se encuentra en relación con un peor control metabólico de la diabetes.

38
PREVALENCIA DE LA AFECTACIÓN SUBCLÍNICA DEL SISTEMA NERVIOSO AUTÓNOMO EN LA POBLACIÓN DIABÉTICA INFANTO-JUVENIL EN LA PROVNCIA DE HUESCA

M. Ferrer Lozano, I. Benavente, P. Tamargo, J A. Chena, A. Cámara y R. Virto

Hospital San Jorge de Huesca. Huesca.
Correo electrónico: mferrer@salud.aragon.es

Objetivos. Los estudios de incidencia y prevalencia de la afectación subclínica del sistema nervioso autónomo (SNA) en la

diabetes infanto-juvenil muestran resultados discordantes. El objetivo de nuestro trabajo ha sido investigar la prevalencia de la neuropatía autonómica subclínica en la diabetes infanto-juvenil en la provincia de Huesca, para determinar la conveniencia de incluir su valoración en los protocolos de seguimiento de dichos pacientes.

Material y métodos. Se valoraron los pacientes afectos de diabetes mellitus tipo 1 de 5 a 19 años de edad controlados en la consulta de endocrinología infantil y diagnosticados al menos 1 año antes del inicio del estudio, excluyendo aquellos con neuropatía clínica. La muestra final fue de 27 casos (18 varones y 9 mujeres) con una edad media de 14,3 años, una duración media de la enfermedad de 5,68 años y una HbA1C media de 7,8%. Se estudiaron la variabilidad de la frecuencia cardiaca en reposo, durante la respiración profunda, durante el ortostatismo y durante la maniobra de Valsalva; pupilometría, respuesta simpática de la piel. Se practicaron test de conducción somática. Los resultados de este grupo se compararon con los de un grupo control constituido por 27 niños y adolescentes sanos distribuidos por sexo y edad de forma similar a los pacientes estudiados. El estudio estadístico incluyó análisis de medias entre los dos grupos y análisis de los factores de riesgo.

Resultados. Respecto a la función del SNA, no se observaron diferencias con el grupo control en ninguno de los test realizados. Ningún paciente mostró alteraciones compatibles con neuropatía del SNA. Sin embargo, sí se observaron diferencias significativas con el grupo control en tres de los test de conducción somática realizados. Según los criterios establecidos, dos de los pacientes estudiados mostraron alteraciones compatibles con una neuropatía somática subclínica.

Conclusiones. En nuestro medio, la baja prevalencia de la neuropatía autonómica subclínica no justificaría su inclusión de forma rutinaria en los protocolos de diagnóstico precoz de la neuropatía subclínica diabética, salvo en aquellos pacientes que presentan factores de riesgo.

39
DESARROLLO PUBERAL DE UNA COHORTE DE NIÑAS

M. Marco Hernández, R. Benitez, I Medranda, C. Pizarro y M Méndez

Hospital Central de la Defensa Gómez Ulla y Centro de Salud Dehesa del Príncipe. Madrid.
Correo electrónico: mmarhe1@oc.mde.es

Dos estudios epidemiológicos recientes (PROS y NHANES III) realizados en USA han observado una maduración más temprana en la niñas, despertando un incremento de interés internacional por la edad de inicio de la pubertad. Hemos estudiado el desarrollo de la pubertad en un grupo de niñas sanas.

Material. Una cohorte de 254 niñas sanas.

Métodos. La talla fue medida usando un estadiómetro Harpender, con una aproximación de 0,1 cm. El peso fue medido con una báscula digital con una precisión de 0,1 Kg. El índice de masa corporal (IMC) fue calculado dividiendo el peso (en kg) por la talla (en metros). Los estadios puberales fueron valorados mediante exploración clínica de acuerdo con el método de Marshall y Tanner. La edad de la menarquia se determinó de forma precisa y en el mismo mes se determinaron peso y talla. La edad se ha calculado en edad decimal.

Respecto a la menarquia, las niñas que tuvieron la menarquia por debajo del percentil 25 se consideraron maduradoras adelantadas; maduradoras retardadas si presentaron la menarquia por encima del percentil 80.

Resultados. La edad media de la menarquia en las madres fue 12,5 años con una desviación estandar (DE) de 1,34. La edad de inicio de desarrollo mamario B2 fue de 10,22 años 1,05. La edad media de la menarquia de las niñas estudiadas ha sido de 12,45 años ± 0,99 DE (n = 181). La talla media en el momento de la menarquia fue de 158,24 cm ± 6,85 (DE); 154,39 cm en las adelantadas y 162,1 cm en las retrasadas. El peso medio en el momento de la menarquia fue de 48 Kg ± 7,57 (DE). El IMC medio en el momento de la menarquia fue de 19,3 Kg ± 2,67; un IMC de 19,8 en las adelantadas y un IMC de 18,68 en las retrasadas. La talla media al año y a los dos años postmenarquia fue de 161,7 cm ± 6,76 y 163,6 cm ± 6,75; las adelantadas ganaron 6,51 cm postmenarquia y a los dos años la talla media era de 160,9 cm; las maduradoras promedio medían 163,7 cm a los dos años postmenarquia con una ganancia de 5 cm postmenarquia y las maduradoras retrasadas medían 167,1 cm a los dos años postmenarquia con una ganancia de 5 cm.

Conclusiones. Las niñas con maduración más adelantada tuvieron una talla mayor que sus coetáneas prepúberes, pero inferior a los dos años postmenarquia en relación a las maduradoras más retrasadas, a pesar de tener un pico de crecimiento mayor y un mayor incremento de talla después de la menarquia. Al inicio de la pubertad las maduradoras adelantadas tienen un índice de masa corporal mayor.

40
UTILIDAD DIAGNÓSTICA DE UN ANÁLOGO DE GNRH (TRIPTORELINA), A DOSIS BAJA, EN EL DIAGNÓSTICO DE LA PUBERTAD PRECOZ FEMENINA

C. Pavía Sesma, S. López[1], M.R. Martín Ramos[1] y C. Valls Tolosa[2]

[1]Hospital de Nens. [2]Hospital Sant Joan de Déu. Barcelona. Barcelona.
Correo electrónico: 7129cps@comb.es

Introducción. La prueba de estímulo de las gonadotropinas utilizando su factor liberador, GnRH, constituye el mejor método de valoración del eje hipotálamo-hipofisario. La errática disposición comercial del producto, hace necesario utilizar alternativas con otras substancias, de suministro más asegurado. Con los preparados análogos, las elevadas dosis utilizadas, valoran la máxima capacidad de secreción hipofisaria y conviene valorar si a menor dosis, se puede conocer la función, manteniendo el mismo poder discriminativo.

Pacientes y metodología. A partir de una muestra de un grupo de niñas diagnosticadas de pubertad precoz idiopática, se comparan los resultados obtenidos con 100 ug/iv de Lufo-ran® en 33 pacientes, con extracciones de sangre a los 0, 20, 90 y 120 min y con 6 ug/kg/sc de Triptorelina (Decapeptyl diario®), con extracciones a los 0, 60, 120, 180 min y +24 h, en 17 casos.

Resultados.

Se presentan en la Tabla.

Los dos grupos de pacientes no son estadísticamente diferentes en sus características clínicas, mientras que si lo son los valores máximos de LH (p = 0,001). El pico máximo de LH se obtiene a las 3 h del estímulo con triptorelina y a las 24 h de la

Producto	Edad	Índice Corpulencia	Edad ósea	Edad estatural	Pico LH	Pico FSH	Estradiol
GnRH i/v n = 33	7,8 ± 0,7 años	17,9 ± 2,1 kg/m^2	9,91 ± 1,05 años	9,37 ± 1,49 años	7,66 ± 1,15 U/l	12,3 ± 0,9 U/l	78,4 ± 8,7 pmol/l
Triptorelina s.c. n = 17	7,63 ± 0,9 años	17,41 ± 1,68 kg/m2	10,03 ± 1,03 años	9,4 ± 1,5 años	15,5 ± 3,6 U/l	16,2 ± 1,05 U/l	570 ± 147 pmol/l

prueba, se produce un aumento significativo del estradiol (p = 0,001), respecto a los tiempos previos. La respuesta máxima de LH con Luforan se obtiene a los 20 min, sin haber modificación del estradiol.

Conclusiones. La triptorelina, a la baja dosis utilizada, permite valorar la respuesta hipofisaria de gonadotropinas, en las niñas con pubertad precoz, de forma comparable a la prueba clásica. Además, la determinación del estradiol a las 24 h, indica una respuesta ovárica positiva, que traduce la activación del eje hipófiso-gonadal. Las extracciones de sangre a los tiempos basal, +3 h y +24 h, son suficientes para la exploración funcional, con lo que se reducen las molestias para el paciente y el costo de la prueba.

41
DIFICULTADES DIAGNÓSTICAS EN EL SÍNDROME DE TURNER

M.P. Bahíllo Curieses y M.J. Martínez Sopena

Hospital Clínico Universitario de Valladolid. Valladolid.
Correo electrónico: pilarbahilloc@yahoo.es

Introducción. El diagnóstico temprano del síndrome de Turner facilita la normalización prepuberal de la talla y posibilita iniciar el tratamiento estrogénico a la edad ósea propicia.

Caso clínico 1. Niña de 14 años 1 mes con detención de ritmo de crecimiento en último año y retraso puberal. *Antecedentes familiares:* talla diana 169 ± 9 cm, menarquia materna 11 años, tallas altas familiares. *Antecedentes personales:* Embarazo controlado, toxoplasmosis tratada en el primer trimestre. Parto por cesárea (38 semanas), peso 2,900 kg (Pc 10-25), talla 47 cm (Pc 10-25). Curva de crecimiento regular hasta los 13 años en Pc 3-10, con discordancia respecto a la talla diana. *Exploración física:* ausencia de estigmas turnerianos, vello pubiano II-III, no desarrollo mamario, peso 31,4 kg (-0,9 DS), talla 143,4 cm (-1,8 DS). *Exploraciones complementarias:* Cariotipo 45 X0, edad ósea 12 a 3 m, LH y FSH basales elevadas. Inicia tratamiento con rGH a los 14 a 7 m.

Caso clínico 2. Niña de 3 años 2 meses con talla baja. *Antecedentes familiares:* talla diana 157 ± 9 cm; ovario poliquístico materno. *Antecedentes personales:* Embarazo controlado, amenaza de aborto en primer trimestre. Parto cesareado (38 semanas), peso 2,420 kg (Pc < 10), longitud 44,5 cm (Pc < 10), perímetro cefálico 30 cm (Pc < 10). Coartación aórtica intervenida quirúrgicamente a los 27 días de vida. 4 ingresos en 2 hospitales diferentes; seguimiento en 6 consultas de diversas especialidades. *Exploración física:* facies discretamente turneriana; pabellones auriculares implantación baja, aumento de distancia intermamilar, peso 15 kg (+0,3 DS), talla 87,7 cm (-1,5 DS). *Exploraciones complementarias:* Cariotipo 50% metafases 45 X 0, 50% cromosoma X en anillo. Edad ósea 2a 11 m, LH basal 1,95 mUI/ml, FSH basal 25,37 mUI/ml. Se inicia tratamiento con rGH a los 4 a 6 m.

Conclusiones. *1)* Persisten las dificultades para el diagnóstico correcto y temprano del síndrome de Turner. *2)* La ausencia de estigmas turnerianos y el crecimiento en percentiles normales para la población no descartan el diagnóstico sobre todo cuando la talla familiar es elevada. *3)* Es fundamental el diagnóstico precoz para conseguir una normalización prepuberal de talla. *4)* Es necesaria sensibilizar a los especialistas pediátricos que puedan estar implicados en el manejo de estas pacientes (cardiólogos, cirujanos….).

42
PUBERTAD Y FUNCIÓN GONADAL EN NIÑOS SUPERVIVIENTES DE CÁNCER

I. Martín Ibañez, A.I. Curcoy Barnecilla[1], M.V. Trenchs Sainz de la Maza[1], C. Pavía[2], C. Valls Tolosa[3] y O. Cruz[3]

[1]Servicio de Peditría. Hospital el Mar. [2]Sección de Endocrinología. Hospital de Nens. [3]Servicio de Bioquímica y Sección de Oncología.Hospital Sant Joan de Déu. Barcelona.
Correo electrónico: 7129cps@comb.es

Antecedentes y objetivo. La mayor supervivencia en el cáncer infantil condiciona una mayor preocupación por los efectos tardíos del cáncer y su tratamiento. El objetivo principal del trabajo es ampliar el conocimiento de las secuelas sobre la pubertad y la función gonadal en los supervivientes del cáncer infantil.

Pacientes y métodos. Se definieron un grupo de estudio y un grupo control. El primero incluía pacientes con antecedentes de cáncer infantil, que llevaran ≥ 2 años en remisión completa y sin tratamiento, con edad entre 7 y 18 años al iniciar el estudio. Se seleccionaron 126 pacientes (72 niños y 54 niñas). El segundo incluyó niños sanos de 7 a 18 años (58 niños y 56 niñas). Se realizó una evaluación clínica, valorando curva de crecimiento, desarrollo puberal según Tanner, volumen testicular y ciclo menstrual. Los niños se clasificaron según su desarrollo puberal en: estadio I, II, III y IV-V. Se realizó una determinación de la concentración sérica basal de FSH, LH, testosterona, estradiol e inhibina B. A los varones del grupo de estudio > 15 años se les proponía un seminograma, y a las niñas puberales una ecografía pélvica.

Resultados. *Grupo de estudio*: el promedio de edad al diagnóstico fue de 4,93 años, con una media de 6,53 años transcurridos desde el fin del tratamiento. Los diagnósticos fueron: leucemia aguda (43%), histiocitosis de Langerhans (10%), linfoma no Hodgkin (8%), Wilms (7%) y tumores del sistema nervioso central (6%). Un 97,6% de pacientes habían recibido quimioterapia, un 26% radioterapia, un 6% neurocirugía y un 75% tratamiento coadyuvante con corticoides. Respecto al desarrollo puberal, un 6% de varones presentaban retraso puberal y un 15% de niñas pubertad adelantada (13%) o precoz (2%). El seminograma se efectuó en 10 varones (2 con azoospermia, 2 con astenozoospermia y uno con aspermia). La ecografía pélvica fue normal en 35 de 38 niñas. Comparando el grupo de estudio *versus* el grupo control, los varones en estadio I y II tenían una edad significativamente mayor. En el estadio II FSH,

LH y testosterona fueron significativamente mayores (2,71 UI/L *vs* 1,55 UI/L, 2,00 UI/L *vs* 0,90 UI/L y 6,2 nmol/L *vs* 1,6 nmol/L), y en el estadio III se mantenían las diferencias significativas para LH (3,20 UI/L *vs* 1,68 UI/L) y testosterona (12,9 nmol/L *vs* 4,7 nmol/L). En las niñas no había diferencias en las variables de perfil, pero en el estadio I la inhibina B era significativamente menor en el grupo de estudio (< 10 pg/mL *vs* 21 pg/mL). Entre los varones, 19 (26,4%) presentaban insuficiencia tubular, asociada significativamente con la edad al inicio del tratamiento (X 1,226 por año) y con el trasplante de médula ósea (TMO), y 5 (7%) insuficiencia de las células de Leydig, asociada significativamente con la radioterapia (X 5,663) y el TMO. Entre las niñas, 11 (20,4%) tenían insuficiencia ovárica parcial, asociada significativamente con la radioterapia (X 13,407), la quimioterapia gonadotóxica (X 9,096), el TMO y los tumores del sistema nervioso central.

Conclusiones. La edad prepuberal al inicio del tratamiento no protege del daño gonadal. Todos los niños tratados de un cáncer deben ser vigilados cuidadosamente durante la pubertad, ya que desde las etapas precoces del desarrollo, pueden aparecer signos clínicos y datos analíticos sugestivos de insuficiencia gonadal. No hay un marcador único, sea, clínico, hormonal o ecográfico suficiente para determinar si existe insuficiencia gonadal, lo que obliga a que el seguimiento de estos niños se prolongue, de forma global, hasta la edad adulta.

43
TRES FENOTIPOS DISTINTOS POR MUTACIONES DEL GEN WT-1

J. Guerrero Fernández, M. Orio Hernández, C. Bezanilla, A. Oliver Iguacel, M.A. Molina Rodríguez y R. Gracia Bouthelier

Hospital Infantil La Paz. Madrid.
Correo electrónico: jguerrerof@yahoo.es

Las variantes fenotípicas derivadas de la mutación del gen WT-1 (11p13) incluyen el tumor de Wilms aislado, la esclerosis mesangial aislada, el mesotelioma, el síndrome de Frasier, el síndrome de WAGR y el síndrome de Denys-Drash. Estas tres últimas tienen interés endocrinológico por cuanto cursan con pseudohermafrotidismo masculino debido a un desarrollo inadecuado de la gónada masculina en sujetos XY.

Observaciones clínicas. Presentamos tres casos correspondientes a cada uno de los fenotipos que tienen en común la disgenesia testicular:

Caso clínico 1. Neonato varón nacido a término de un embarazo controlado, con un peso y longitud adecuados, que presenta aniridia y maldescenso testicular izquierdo; el cariotipo es XY. Con motivo de una hernia inguinal incarcerada derecha se localiza la otra gónada cuya biopsia revela disgenesia testicular y restos müllerianos. Con 9 meses de edad se constata retraso psicomotor. En este momento se confirma la sospecha inicial de síndrome de WAGR mediante FISH: delección de los genes WT-1 y AN: del (11) (p13p13) (AN-D11S324-, WT1). En la actualidad es sometido a seguimiento ecográfico para la detección precoz de tumor de Wilms.

Caso clínico 2. Neonato nacido a la 37 semana, con un peso y longitud acordes, que presenta genitales ambiguos. Estudio inicial: cariotipo XY y ausencia ecográfica de estructuras müllerianas. Biopsia gonadal con 2 meses de vida: disgenesia testicular. Con 8 meses de edad se detecta proteinuria que alcanza el rango nefrótico a los 14 meses; el fracaso terapéutico obliga a la biopsia renal: esclerosis mesangial difusa. En este momento se sospecha síndrome de Denys-Drash que está pendiente de confirmación molecular. Con 22 meses de edad se detecta, en el seguimiento ecográfico rutinario, masa renal izquierda compatible con tumor de Wilms que actualmente se encuentra en tratamiento.

Caso clínico 3. Mujer adolescente de 15 años, en tratamiento con hemodiálisis por insuficiencia renal terminal secundaria a esclerosis mesangial difusa, que no ha iniciado desarrollo puberal. Los niveles de FSH y LH indican un estado de hipogonadismo hipergonadotropo (FSH: 92,5 mUI/L; LH: 14,3 mUI/L), la ecografía detecta un útero rudimentario sin gónadas visibles y el cariotipo es XY. Se realiza estudio molecular del gen SRY (positivo) y del gen WT-1 (pendiente). La sospecha es de síndrome de Frasier al no haber desarrollado tumor de Wilms.

Comentarios. Aunque los casos 2 y 3 carecen aún de confirmación diagnóstica, la combinación que asocia pseudohermafrotidismo masculino con nefropatía y/o tumor de Wilms es exclusiva de las alteraciones del gen WT-1; lo mismo sucede con el caso que asocia aniridia. De este modo, podemos concluir lo sencillo del diagnóstico diferencial entre las tres entidades y con el resto de los pseudohermafrotidismos masculinos.

44
SEXO REVERSO POR MUTACIÓN DEL GEN SRY EN NIÑA XY AFECTA DE DIABETES TIPO 2

J. Pérez Sánchez, R. Corripio Collado, R. Nosàs Cuervo, I. Loverdos Eseverri y M. Guitart Feliudabaló

Hospital de Sabadell. Corporació Parc Taulí. Sabadell/Barcelona.
Correo electrónico: jacobops@gmail.com

Introducción. La disgenesia gonadal pura o síndrome de Swyer se caracteriza por la presencia de genitales externos e internos normales con gónadas no diferenciadas, cariotipo 46XY y fenotipo femenino normal. Habitualmente se diagnostica en la pubertad, ante niñas con retraso del desarrollo puberal o amenorrea, como es el caso de la paciente que presentamos a continuación.

Caso clínico. Niña controlada desde los 13 años por obesidad (IMC 32.1). Ante la elevación de la glicemia plasmática en ayunas, se realiza test de tolerancia oral a la glucosa diagnosticándose de diabetes tipo 2 (glucemia 323 mg/dl a los 120 min, anticuerpos anti ICA y GAD negativos y péptido C elevado). Se inicia tratamiento con educación diabetológica y metformina por elevación de la hemoglobina glicosilda hasta 7,9%. A los 14 años se realiza estudio de estancamiento puberal mediante ecografía abdominal que muestra un útero prepuberal con presencia de ovarios y analítica que diagnostica hipogonadismo hipergonadotropo (FSH 11,7mUI/ml, LH 38,69 mUI/ml, estradiol 19 pg/ml). Cariotipo 46XY. Se detecta la presencia del gen SRY mediante PCR y posteriormente se realiza una secuenciación del gen hallándose una mutación correspondiente a una deleción de 15 nucleótidos cercanos a la región HMG-box que comporta la generación de un codón stop produciendo una proteína SRY truncada no funcional.

Se realiza densitometría ósea que muestra osteopenia (T-score en columna lumbar -1.4SD)

Se inicia tratamiento con etinilestradiol y posteriormente se añade al tratamiento progesterona consiguiendo completar el desarrollo puberal.

Comentarios. *1)* El seguimiento de la evolución puberal motivó el diagnostico precoz de la disgenesia gonadal. *2)* La asociación entre resistencia a la insulina y mutación en el gen SRY no aparece descrita en la literatura.

45
PUBERTAD PRECOZ ASOCIADA A SÍNDROME DE X FRÁGIL

I. Leiva Gea, J.C. Salazar Quero, M. De Toro Codes, N. Martínez Espinosa, J. De la Cruz Moreno y E. Caro Cruz

Complejo Hospitalario de Jaén. Jaén.
Correo electrónico: isabeleiva@yahoo.es

Introducción. El síndrome de X frágil es la primera causa de disfunción intelectiva de causa hereditaria, pero es sobre todo una patología multisistémica en la que el fenotipo cognitivo-conductual va a marcar toda la vida escolar y social del niño. Está producido por una mutación de un gen del cromosoma X. Las alteraciones multisistémicas de la afección se deben a la inhibición de la expresión del gen FMR1 y a la disminución o ausencia de proteina FMR. Entre las manifestaciones endocrinas del Síndrome X frágil destacan las alteraciones del peso y la talla, macrorquia, obesidad y pubertad precoz. La talla alta y la macrocefalia pueden dar un fenotipo sugerente al síndrome de Sotos. En el sexo femenino el diagnostico clinico se hace mas difícil al encontrarse el fenotipo fisico ausente y presentar un cociente intelectivo normal. Presentando mayor incidencia de labilidad emocional y menopausia precoz por fallo ovarico.

Caso clínico. Niña de 7 años que consulta por menarquia. Telarquia III-IV de tanner. No axilarquia. No pubarquia. Edad ósea de 11 años (Greulich y Pyle).Peso (+ 2DE). Talla (+ 1DE). Exámenes complementarios: LH basal-15 mU/ml, FSH basal-8 mU/ml. Test LHRH: pico máximo LH-125 mU/ml, pico máximo FSH- 25 mU/ml. Estradiol- 80 pg/ml, progesterona-1,17 ng/ml, prolactina-7,62 ng/ml. T3, T4 y TSH normales. Ecografía con uteros y anejos de mayor tamaño para su edad cronológica. RMN cerebral normal. Siendo diagnosticada de Pubertad precoz central idiopática. No presenta trastornos de aprendizaje. Buena adaptación escolar. Antecedentes familiares: Madre en tratamiento de depresión. Historia familiar materna de retraso mental (tio y sobrino). El análisis de Southern blot del gen FMR1 identificó una mutación completa con 650 repeticiones de la secuencia CGG. En su madre se identificó una premutación con aproximadamente 100 repeticiones de la secuencia.

Conclusión. Presentación de un caso de Síndrome de X frágil asociado a pubertad precoz con estudio genético complementario. El diagnóstico precoz es fundamental para el consejo genético y el abordaje pedagógico temprano.

46
HERMAFORDITISMO VERDADERO

J.M. Martos Tello, A. Escribano Muñoz y A.Gutiérrez Macías

Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca. El Palmar. Murcia.
Correo electrónico: jmmartos@gmail.com

Introducción. El hermafroditismo verdadero consiste en la presencia de testículo y ovario bien diferenciados en un mismo individuo. En la mayoría de los casos existe ambigüedad genital, el genotipo más frecuente es el 46 xx y la forma de presentación habitual de las gónadas es ovario en el lado izquierdo y ovoteste o testículo en el derecho.

Caso clínico. Lactante femenino de 1 mes remitido para estudio de genitales ambiguos.

Antecedentes. Madre y padre sanos, no consanguíneos. Origen nigeriano. 3 hermanos sanos. Embarazo y parto sin incidencias, peso al nacimiento 3.570 g.

Exploración Física. Peso 5.080 g, Longitud 58 cm, PC 40. Coloración racial. Soplo I/VI en mesocardio vibratorio. Hipertrofia de clítoris (15 mm x 12 mm). Hipospadias balánico. Introito pequeño. Labios mayores escrotalizados. Estadío III-IV de Prader. Tumoración en labio mayor derecho.

Exploraciones complementarias. *Estudio hormonal: Cortisol, ARP, DHEAS y 17 OHP normales. Testosterona total: 1,14 ng/ml (0,1-2,7 ng/ml varón < 1 mes).*

Cariotipos de alta resolución en sangre periférica, muestra de piel y testículo: 46 XX normal.

Estudio molecular del gen SRY negativo.

Genitografía: Seno urogenital común. Uretra de morfología masculina.

Ecografía pélvica: Gónada con morfología de teste en labio mayor derecho.

Laparoscopia: Gónada izquierda indiferenciada y quística, trompa bien formada ipsilateral. Útero rudimentario, formación similar a trompa en orificio inguinal interno derecho.

Biopsia tumoración labio mayor derecho: parénquima testicular con maduración adecuada a edad. Espermatogonios y Células de Sertoli.

Biopsia gónada izquierda: tejido ovárico bien constituido con numerosos folículos primordiales y algunos quístes foliculares, trompa perfectamente estructurada.

Evolución. Valoración multidisciplinar (Endocrinología, Genética y Cirugía). Teniendo en cuenta la disposición anatómica y resultados de exámenes complementarios se ofrece a los padres la posibilidad de elección de sexo, decidiendo sexo masculino. En laparoscopia se extirpan ovario disgenético, trompa y útero.

Discusión. Presentamos este caso acompañado de iconografía y se compara con los hallazgos en la literatura como paradigma de la ambigüedad genital. Pretendemos exponer la dificultad en la asignación de sexo, decisión que debe ser tomada por los padres aunque con asesoramiento multidisciplinar, considerándose la elección una urgencia en Endocrinología Infantil.

47
RETRASO PUBERAL CON HIPOPLASIA CEREBELOSA

M.V. Marcos Salas, E. Barrera Segura, N.E.Sanz Marcos, M. Rodríguez Lara y M.C. Sánchez Garre

Hospital de Terrassa. Terrasa/ Barcelona.
Correo electrónico: mvmarcos@csdt.es

Los cuadros sindrómicos que cursan de forma progresiva y van asociando patologías a medida que avanza la edad son un reto para el pediatra que dispone de un periodo de la vida corto para establecer diagnósticos definitivos.

La experiencia clínica corresponde a una chica de 15 años en la actualisdad que consultó a los 4 años por hipocrecimien-

to.Debido a un retraso en la deambulación y a la presencia de una inestabilidad en la marcha se solicitó una RMN que demuestra la presencia de una hipoplasia cerebelosa global.
A los 13 años presenta una talla de -2,5 DS, peso-1,5 DS, perímetro craneal
-2,4 DS, ausencia de signos puberales. Analítica: LH basal: 35,05 mUI/mL, FSH: 149,2 mUI/mL. Estradiol: 7,24 pg/mL. Cariotipo 46XX, Ecografía pélvica: útero con un volumen de 0,9 cm^3, ovario derecho: 0,7cm^3 y ovario izquierdo: 0,8 cm^3. Maduración ósea de 10,6/12 años. CI global de 57.
La combinación de patologías tan dispares nos ha obligado a valorar un nexo de unión entre todas y se ha establecido un diagnóstico de Síndrome de Perraul, sin encontrar ningún caso descrito en España.
Perrault lo describe en el año 1951, como un cuadro clínico de herencia autosomica recesiva. Se caracteriza por disgenésia gonadal con cariotipo 46XX solo el sexo femenino y asocia de forma variable sordera neurosensorial en ambos sexos Frecuentemente presentan retraso mental y estatura corta. Ocasionalmente puede presentar signos neurológicos como limitación de movimientos extraoculares, marcha atáxica, diplegia espástica, epilepsia o nistagmus.
Conclusión. Debido a la complejidad del cuadro clínico, la lenta instauración de las patologías asociadas y la presencia de formas incompletas creemos que es un síndrome probablemente subestimado, que debe descartarse en adolescentes con pubertades incompletas y cariotipo normal.

48
ASOCIACIÓN DE SÍNDROME DE KALLMANN CON DISGENESIA PARCIAL DEL CUERPO CALLOSO

A. Martínez Carrascal, S. Rometsch, J.M. Rius, C. Chaves, M.J. Rodríguez y M.L. Gómez

Hospital General de Requena. Requena.
Correo electrónico: antonio@martinezcarrascal.e.telefonica.net

Introducción. El Síndrome de Kallmann es un trastorno hereditario caracterizado por un hipogonadismo hipogonadotrópico y anosmia producido por una alteración en la migración de dos subpoblaciones neuronales.
Caso clínico. Presentamos un varón remitido a los 13 años por sospecha de hipogonadismo. Presentaba un retardo puberal junto a una anosmia de siempre. Fenotipo similar a la madre con incisivos superiores muy separados, no antecedentes familiares de hipogonadismo o anosmia conocidos. Presentaba testes de 2 mL y pene de 2 cm. El estudio hormonal con test de estimulación con LHRH da un perfil prepuberal y el test con HGC no consigue respuesta adecuada de testosterona. El estudio de imagen muestra un bulbo olfatorio hipoplásico y una agenesia casi total del cuerpo calloso, con única presencia de la rodilla del cuerpo calloso muy disminuida de tamaño. A nivel neurológico no presenta sintomatología clínica. Se practica el estudio genético del gen KAL1 siendo negativo, y cariotipo de alta resolución con fórmula normal 46 XY, estando pendiente completar el estudio con el gen KAL2 (FGFR1). Tras tratamiento con HCG y HMG se consigue cierto aumento del tamaño testicular hasta 8 mL con cierta presencia de vello púbico y pene de 4 cm., pero sin secreción suficiente de testosterona, al cesar la estimulación con HCG y HMG, por lo que a los 16 años se inicia terapia sustitutiva con testosterona depot para el desarrollo puberal con caracteres sexuales secundarios adecuado que se consigue con esta terapia sustitutoria.
Comentario. No hemos encontrado la asociación del Síndrome de Kallmann con una disgenesia parcial del cuerpo calloso en la literatura. Lo más similar es un paciente con una malformación de fosa posterior tipo Dandy-Walker y agenesia de cuerpo calloso publicado el 2004. Pero la explicación patogénica de dicha asociación puede ser posible ya que ambas migraciones neuronales requieren, entre otros factores el FGFR1.

49
TUMOR OVÁRICO DE LAS CÉLULAS DE LA GRANULOSA JUVENIL: A PROPÓSITO DE UN CASO

A. Jaramillo Villegas, L. Suarez Ortega, L. Ibañez Toda, N. Perez Noelia y R. Díaz Nateri

Hospital Sant Joan de Déu. Esplugues, Barcelona.
Correo electrónico: 38475ajv@comb.es

Introducción. Los tumores de células de la granulosa (TCG) son muy infrecuentes en la infancia (1-2% de los tumores ováricos malignos), y en la mayoría de los casos determinan una pseudopubertad precoz isosexual. Existen dos tipos histológicos: tipo adulto (TCGA) y juvenil (TCGJ). Este último representa el 5% del total y ocurre en niñas premenárquicas. Describimos el caso de una niña de 6 meses con un TCGJ que se manifestó como una telarquia rápidamente progresiva con sangrado vaginal.
Caso clínico. Paciente de 6 meses remitida al servicio de endocrinología por aumento de las mamas, aparición de vello púbico y sangrado vaginal de 3 semanas de evolución.
Antecedentes personales. Tercera gestación, parto a término. Peso al nacer: 3.050 gr; longitud: 50 cm.
Exploración física. Peso: 10,2 Kg (+ 3 DS); longitud: 69,5 cm (+ 2 DS). Areola pigmentada, hipertrofia de labios, mucosa vaginal turgente. Desarrollo puberal: B3P3A1. Abdomen distendido, gran masa abdominal ocupando hemiabdomen derecho.
Exploraciones complementarias. Gonadotropinas indetectables, estradiol: 10,527 pmol/L (vn: < 130); β-hCG y α- fetoproteina normales.
Ecografía ginecológica: gran masa pélvica heterogénea anexial derecha, con hipertrofia uterina. RNM: la masa muestra zonas quísticas, de 13,2 x 8,1 cm.
Evolución. Se efectúa ooforectomía derecha sin complicaciones. El estudio anátomopatológico muestra tumoración encapsulada con nódulos sólidos de células de la granulosa en estroma laxo, compatible con TCGJ. La hemorragia vaginal cesó 2 días después de la cirugía, los valores de estradiol se normalizaron y los caracteres sexuales secundarios regresaron.
Comentario. Los TCGJ suelen presentarse entre los 8 y 9 años; la mayoría son hormonalmente activos y el 80-90% de los pacientes < 8 años tienen pseudopubertad precoz isosexual, con aumento de los niveles séricos de estradiol. Generalmente son tumores malignos de bajo grado; cuando se limitan al ovario tienen un excelente pronóstico tras la tumorectomía. Los TCG deben incluirse en el diagnóstico diferencial de una telarquia precoz rápidamente evolutiva, fundamentalmente, si se acompaña de signos marcados de estrogenización.

50
RECIÉN NACIDO CON VIRILIZACIÓN, HERNIA DIAFRAGMÁTICA Y DISGENESIA GONADAL

R. Ruiz Cano, C. Sánchez González[2], M.E. Cabezas Tapias[1], O. García Mialdea[1], M. Mayordomo Almendros[2] y J. Gonzálvez Piñera[3]

[1]Endocrinología pediátrica, [2]Neonatología, [3]Cirugía pediátrica. Albacete.
Correo electrónico: rruiz@ipeuropa.com

Introducción. La hernia diafragmática congénita (HDC) se ha asociado con disgenesia gonadal 46 XY, pero no se ha descrito con disgenesia 46XX. Presentamos una niña con HDC y disgenesia 46XX diagnosticada en periodo neonatal, sin síndrome polimalformativo y con la particularidad de tener virilización de los genitales externos.

Caso clínico. Recién nacido a término que ingresa por presentar ambigüedad genital y hernia diafragmática (HDC). *Antecedentes familiares*: No hay malformaciones ni pseudohermafroditismos. *Antecedentes personales*: 1ª gestación controlada, serologías negativas. Curso normal sin virilización ni medicación materna. *Exploración física*: Peso p 50-75, longitud p > 90, PC p 75-90; FR 72 rpm. Fenotipo normal. Cráneo normoconfigurado, facies normal. ACP: aceptable ventilación, latido desplazado a la derecha, rítmico, no soplos. Abdomen: excavado, blando, depresible. Ombligo normal. Genitales ambiguos con hipertrofia de clítoris y seno urogenital común. Labios mayores no fusionados, no se palpan masas en su interior. Ano permeable. Resto de exploración normal. *Exploración directa de genitales internos en quirófano*: útero bicorne con trompas normales y dos cintillas gonadales. No hernias inguinales. *Vaginoscopia intraoperatoria*: presencia de seno urogenital único por fusión de labios menores e introito bulbar estrecho. Buena longitud y amplitud de vagina. Meato ortotópico. *Exploraciones complementarias*:

— Al nacer: Cariotipo: 46XX, 17-Hidroxiprogesterona (17 OHP): 30,6 ng/ml (vn < 30); LH muestra insuficiente, FSH 0,24, Testosterona 5 mg/ml. *Ecografía abdominal*: Glándulas suprarrenales de aspecto ecográfico y tamaño normal. Ovarios no visualizados. *Ecocardiografía* normal.

— Al 5º día de vida: 17 OHP: 14.5 ng/ml, LH 12.79, FSH 18.2, Testosterona 2 mg/ml, Estradiol < 12 pg/ml

— Al mes de edad: LH 32,37, FSH 21,38, Testosterona 2,5 mg/ml (vn 0,12 – 0,21), Estradiol <12 pg/ml. Test de ACTH: tras 7 días de la supresión de la hidrocortisona: Cortisol basal 13.3 µg/dl y a los 60 minutos 30.1; 17 OHP basal: 4,67 ng/dl; a los 60`: 14,6; Andostrendiona (Δ4) basal: 0,51 ng/dl; a los 60`: 1,21; Aldosterona: 1.077 pg/ml (10-105 pg/ml).

— A los 8 meses de edad: 17 OHP basal: 0,4 ng/ml; LH < 0,1 mUI/ml; FSH: 4,74 mUI/ml; Estradiol: < 12 pg/ml; testosterona: < 0,12 ng/ml. (A los 10 meses valores sanguíneos similares)

— Estudio molecular del gen de la 21-OHlasa: no se detecta mutaciones.

— Exploraciones complementarias realizadas a *la madre postparto*: TSH 1 µg/ml; Estradiol < 12; Testosterona 0,4; Cortisol 14,5, Delta-4-Androstendiona 0,77 ng/ml.

Evolución y tratamiento. Ante la posibilidad de padecer una hiperplasia suprarrenal congénita se decide iniciar tratamiento con hidrocortisona previo a la intervención quirúrgica de la HDC, suspendiendo dicha medicación al recibir los primeros resultados analíticos. Permaneció asintomática sin tratamiento. Su crecimiento fue correcto. El clítoris disminuyó algo de tamaño y tanto el nivel en suero de la testosterona y 17 OHP como el de las gonadotropinas fueron normalizándose para su edad. El estradiol en sangre fue siempre indetectable. La corrección quirúrgica se programó a los 10 meses de edad, sin realizarse por retorno al país de origen de los padres (Rumanía).

Comentarios.

— Podríamos estar ante una nueva asociación HDC más disgenesia gonadal 46XX sin otras malformaciones.

— El déficit de aromatasa (mutación gen 450 aromatasa, CYP 19), pudiera ser la causa del aumento persistente de la testosterona con estradiol indetectable y de la virilización, en esta niña.

— Los niveles de andrógenos se normalizan con la disminución fisiológica de las gonadotropinas, siendo éste, quizás, el momento idóneo para la corrección quirúrgica de la virilización genital en este caso.

51
SÍNDROME DE APNEA OBSTRUCTIVA DEL SUEÑO EN NIÑOS Y ADOLESCENTES OBESOS

C. González Niño, D. Yeste, M.J. Jurado, M. Gussinyer, M. Clemente, M.A. Albisu y A. Carrascosa

Hospital Materno Infantil Vall d´Hebron. Barcelona.
Correo electrónico: crisgonmd@yahoo.com

Introducción. En poblaciones obesas adultas se ha observado una estrecha asociación entre la insulinoresistencia y la presencia del síndrome de apnea obstructiva del sueño (SAOS) que incrementa el riesgo de padecer otras alteraciones metabólicas.

Objetivos. *1)* Determinar la frecuencia de síndrome de apnea obstructiva del sueño en una población de niños y adolescentes obesos. *2)* Establecer la relación entre el SAOS y la presencia de alteraciones del metabolismo hidrocarbonado. *3)* Determinar si la existencia de insulinoresistencia determina mayor gravedad del SAOS.

Pacientes y métodos. Estudio prospectivo de 35 niños y adolescentes obesos (IMC z-score ≥ 2; 60% con IMC z-score ≥ 3) entre 7 y 16 años (12,5 ± 2,8) a quienes se les realiza polisomnografía nocturna, test de tolerancia oral a la glucosa, y determinaciones en ayunas de insulina, colesterol total, HDL-col, LDL-col, triglicéridos y PCR. Se considera diagnóstico de SAOS un índice de apnea-hipopnea (IAH) ≥ 5 y SAOS grave un IAH ≥ 10. Se calcula índice HOMA como marcador de insulinoresistencia.

Resultados. El 78,6% de la población obesa presenta criterios de SAOS (60% forma grave). Tres pacientes presentan intolerancia a la glucosa y uno diabetes tipo 2. Los pacientes con IMC z-score ≥ 3 presentan SAOS grave con más frecuencia (71% vs 42%, p = 0,002). El IAH se correlaciona positivamente con la insulinemia en ayunas y con el HOMA (r = 0,343, p = 0,04) de forma independiente del IMC z-score.

Conclusiones. El SAOS está presente en una proporción importante de los niños y adolescentes obesos. Los pacientes con mayor IMC presentan mayor riesgo de SAOS grave. Existe una relación directa entre la gravedad del trastorno respiratorio y la presencia de insulinoresistencia.

52
PREVALENCIA DE SÍNDROME METABÓLICO EN NIÑOS Y ADOLESCENTES OBESOS EN CATALUÑA

R. Tomasini, C. González, C. Forero, D. Yeste, M. Clemente, M. Gussinyer, M.A. Albisu y A. Carrascosa

Hospital Materno Infantil Vall d´Hebron. Barcelona.
Correo electrónico: crisgonmd@yahoo.com

Antecedentes. La obesidad desempeña un papel central en el síndrome metabólico, que se caracteriza por la asociación de hiperinsulinemia/insulinoresistencia, hipertensión arterial (HTA), dislipemia, alteración de la tolerancia a la glucosa/diabetes tipo 2, y aumento del riesgo de enfermedad cardiovascular.

Objetivos. Establecer la prevalencia de síndrome metabólico en población pediátrica obesa de nuestro medio. Determinar si el grado de obesidad se relaciona con la prevalencia del síndrome metabólico.

Pacientes y métodos: Se estudiaron 213 pacientes obesos con un IMC-z score ≥ 2 (113 niñas), de 6-20 años (11,9 ± 3 años). El 62% presentaba IMC-z score ≥ 3. Se determinaron valores basales de col-HDL y triglicéridos (TG) y determinaciones de presión arterial y se practicó TTOG. Se utilizaron los criterios del ATP III modificados para población pediátrica.

Resultados. La prevalencia de síndrome metabólico fue de 31,5%. No se encontraron diferencias con respecto a edad y sexo. Se encontró un 42,3% de prevalencia de HTA, 33,3% de hipertrigliceridemia, 23,9% de valores bajos de col-HDL y 12,7% de alteraciones de la tolerancia a la glucosa. Se observaron diferencias significativas en la prevalencia de síndrome metabólico comparando grupos estratificados según el IMC z-score (27,2% para IMC z-score 2,0-2,9 y 34% para IMC-z score ≥ 3; p > 0,001).

Conclusiones. Un tercio de los niños y adolescentes obesos presentó criterios de síndrome metabólico. El grado de obesidad influye en dicha prevalencia.

53
INGESTA DE HIDRATOS DE CARBONO Y LÍPIDOS VERSUS METABOLISMO GLUCÍDICO EN POBLACIÓN INFANTIL OBESA

M. Lozano Marcos, P. Sol Ventura, M. Murillo y J. Bel Comos

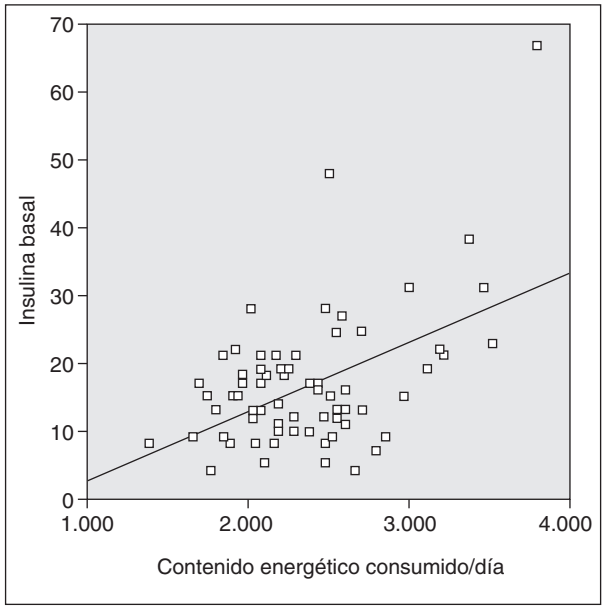
Hospital Universitario Germans Trías i Pujol, Badalona. Badalona.
Correo electrónico: mirianlozano@yahoo.com

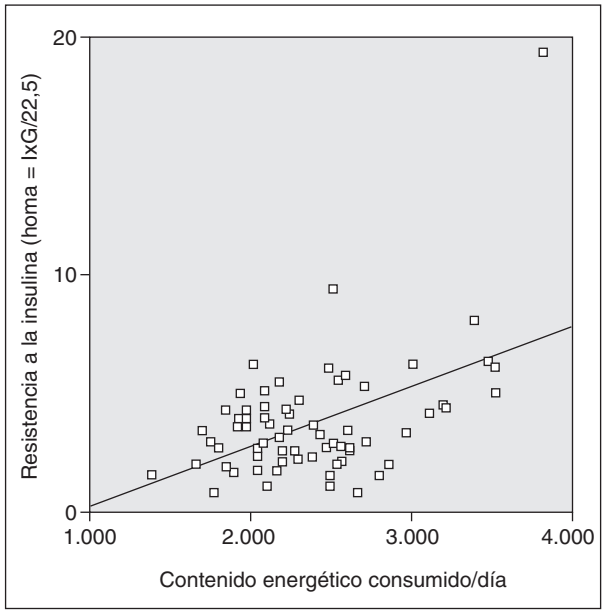
Introducción. Un alto porcentaje de niños obesos presenta alguna alteración del metabolismo de hidratos de carbono. La alteración de esta vía se manifiesta con una resistencia a la insulina, pudiendo incluso llegar a desarrollar intolerancia a la glucosa o diabetes tipo 2. Por otro lado, mediante encuestas alimentarias se observa que estos pacientes presentan un alto consumo de calorías, de las cuales el porcentaje de hidratos de carbono y lípidos varía considerablemente.

Objetivos. Determinar si existe relación entre el consumo de carbohidratos y grasas, y el metabolismo glucídico en población infantil obesa.

Material y métodos. Se estudiaron 87 pacientes, 45 niñas (52%) y 42 niños (48%), con un IMC > Pc97, un rango de edad entre 5 y 17 años y una media de 11 años. Se evaluó el porcentaje de carbohidratos y lípidos consumidos, mediante un programa de cálculo nutricional (Nutridiet). Los valores bioquímicos de referencia empleados, fueron para resistencia a la insulina [insulina plasmática basal (mU/ml) X glucemia basal (mmol/L)/22,5; considerado significativo a un valor ≥ 3,8], para intolerancia a la glucosa [glucosa basal: 101-126 mg/dL y glucemia a los 120 min: 140-200 mg/dL] y para diabetes tipo 2 [glucemia basal > 126 mg/dL y glucemia a los 120 min: > 200 mg/dL]. Se realizaron comparaciones de los porcentajes de los grupos alimentarios consumidos en los niños con obesidad sin alteración del metabolismo hidrocarbonato, y aquellos que presentaban alguna alteración de esta vía, y se evaluó la existencia de posibles correlaciones entre el tipo de ingesta y la alteración del metabolismo glucídico; utilizando el programa estadístico SPSS (versión 11).

Resultados. Se realizaron correlaciones entre los componentes del metabolismo de HC (glucemia basal, insulina basal, HOMA, HbA1c) y el contenido de grasa y carbohidratos dia-





rios consumidos, encontrándose correlaciones positivas entre la insulina basal y el contenido energético total (r: 0,257; p < 0,05), y HOMA y contenido energético total (r: 0,247; p < 0,05).

Conclusión. No se observan diferencias significativas entre el consumo de carbohidratos y lípidos, y la alteración del metabolismo glucidíco. Sin embargo se encuentra una relación positiva entre el aumento del aporte calórico total y los valores de insulina basal y el índice HOMA.

54
OBESIDAD EN NIÑOS PREPUBERALES ANDALUCES: EVALUACIÓN DE LA DIETA Y ACTIVIDAD FÍSICA. COMPARATIVA CON DATOS DE LA OMS-2006.

M. Parilla Roure, E. Martín-Bautista, M. Martín-Matillas, J.A. Martin-Lagos, C. Pérez-Ballesteros y C. Campoy Folgoso

Universidad de Granada. Facultad de Medicina.
Hospital Universitario San Cecilio. Granada.
Correo electrónico: montsejaen@hotmail.com

Objetivo. Evaluación del Indice de Masa Corporal (IMC) en 71 niños andaluces prepuberales (42 niños/29 niñas; Edad: 9,46 ± 1,47 años; peso: 37,11 ± 9,05 Kg, altura: 140,33 ± 9,38 cm, IMC: 18,74 ± 3,26). Comparación con los datos de prevalencia de la obesidad en España publicados por la OMS (2006) y estudiar la influencia de la dieta y la actividad física (AF).

Métodos. Evaluación de la dieta mediante Nutriber Software®, antropometría (IMC- clasificación de Cole et al. (BMJ, 2000), pliegues, perímetros) y pruebas de AF.

Estadística. Análisis de frecuencias (SPSS 13.0).

Resultados. *Niños < = 9 años:* Sobrepeso: 20%, Obesidad: 5%. *Niñas < = 9 años:* Sobrepeso: 31,6%, Obesidad: 15,8%. *Niños>9 años:* Sobrepeso: 31,8%, Obesidad: 9,1%. *Niñas>9 años:* Sobrepeso: 11,1%. Solo el 43% de los niños tenían un consumo correcto de energía (< 2.450 kcal/día). El 100% mostraban un exceso de ingesta grasa total (> 80 g/día-> 30%), grasas saturadas (> 8g) y el 80% tenían altas de colesterol (> 300 mg/día). Todos consumían adecuadas ingestas de ácido fólico (> 100 ug), vitamina B12 (> 1,5 ug), vitamina C (> 55 mg), Vitamina A (> 400 ug), vitamina E (> 5 mg), Hierro (> 9 mg) y Magnesio (> 250 mg) pero el 35% presentaban deficiencias en su dieta de vitamina D (< 5 ug), 90% de calcio (< 800 mg), 76% de yodo (< 90 ug) y 12% de Fosforo (< 1200 mg), 14% de zinc (< 10 mg). El 30% de los niños no practicaban AF, el 43% una o 2 veces a la semana y sólo el 27% lo hacían frecuentemente. **Discusión.** Los datos en estos niños son similares a los dados por la OMS en 2006 acerca de la prevalencia de obesidad en España (*Niños < = 9 años:* Sobrepeso: 30,2%, Obesidad: 10,3%. *Niñas < = 9 años:* Sobrepeso: 32,4%, Obesidad: 10,5%. *Niños > 9 años:* Sobrepeso: 31,7%, Obesidad: 8,5%. *Niñas > 9 años:* Sobrepeso: 16,5%); al igual que los datos datos dados para la ingesta de grasa en niños españoles (> 37%).

Conclusión. Un alto porcentaje de los niños estudiados presentaron sobrepeso y obesidad, que, unido a un exceso en el consumo de grasas y energía, una inadecuada ingesta de vitaminas y minerales, y una baja AF, pueden predisponerlos a una obesidad crónica futura y a otras enfermedades metabólicas. *Financiado por Kraft Foods Europe. Barcelona.*

55
APLICACIÓN DE UN PLAN INTENSIVO DE MEDIDAS HIGIÉNICO-DIETÉTICAS EN UN GRUPO DE OBESOS

E. Palomo Atance, M.J. Ballester Herrera y L. Zapata García

Hospital General de Ciudad Real. Ciudad Real.
Correo electrónico: kikepalomo@wanadoo.es

Introducción. Las medidas higiénico-dietéticas dirigidas al entorno familiar son las que han demostrado una mayor eficacia para la reducción de peso en la obesidad.

Material y métodos. Se recogen de forma aleatoria 17 pacientes con obesidad exógena (índice de masa corporal (IMC) > P97) con una edad media de 11,1 años. Inicialmente se hace una entrevista a ellos y a sus familiares sobre sus hábitos alimenticios y de ejercicio físico. Seguidamente se les informa sobre los alimentos más adecuados, elaboración de menús, pautas para la realización de las comidas y para el ejercicio físico. Toda la información se les da por escrito. Se revisan los pacientes en periodos de entre 15 y 30 días, observando las variaciones de peso así como el grado de cumplimiento de las normas dadas con reeducación si es necesario. El seguimiento medio fue de 4,8 meses. Los datos se clasifican según las gráficas de la Fundación F. Orbegozo.

Resultados. Todos los pacientes acudieron a todas las revisiones programadas. En 14 de los 17 (82,3%) se apreció una disminución media del IMC de 0,54 desviaciones estándar respecto al P50 para edad y sexo. 10 pacientes aseguraban seguir las normas de forma estricta y otros 5 de forma parcial.

Conclusiones. *1)* Las recomendaciones higiénico-dietéticas contra la obesidad deben dirigirse no solo al paciente, sino a todo el entorno familiar. *2)* Según nuestros resultados, las medidas aplicadas de forma intensiva parecen ser eficaces a corto plazo. *3)* Es necesario un seguimiento a largo plazo para evidenciar si esta mejoría se mantiene.

56
EVOLUCIÓN A 2 AÑOS DEL SÍNDROME METABÓLICO EN LA EDAD PEDIÁTRICA

E. Lara Orejas, L. Golmayo Gaztelu, M. López Capapé, E. Colino Alcol, M. Alonso Blanco y R. Barrio Castellanos

Hospital Ramón y Cajal. Madrid.
Correo electrónico: emmalarao@yahoo.es

Introducción. La frecuencia del Síndrome Metabólico (SM) en nuestra población obesa es del 18%. Los cambios en el estilo de vida y alimentación son la clave en el tratamiento inicial.

Objetivos. Valoración a 2 años de los componentes de SM de una población pediátrica obesa de un hospital terciario y análisis de la eficacia de las medidas terapéuticas implantadas.

Pacientes y métodos. Evaluamos 138 niños y adolescentes obesos con una edad media 11,5 ± 2,8 años, 50% mujeres, con un IMC 3,8 ± 1,8 DE. Tras las normas higiénico-dietéticas individualizadas y seguimiento cada 2-3 meses se realizó una evaluación global a los dos años, comparando los grupos según el grado de mejoría (mejoran: IMC disminuye más de 0,5 DE; empeoran, incrementa más de 0,5 DE; mantienen: el resto). El SM fue definido por los criterios de Cook modificados (2003): Triglicéridos (TG) > 110mg/dl, colesterol HDL (CHDL) < 40 mg/dl, hipertensión arterial (HTA) [Task Force 2004], alteración hidrocarbonada [AHC] (ADA 2004) y obesidad IMC +2DE (Hernández).

Resultados. El SM estaba presente en el 18,8% al inicio y en el 12,3 % a los 2 años. El IMC disminuyó de 3,8 ± 1,8 a 3,1 ± 1,4 DE (p < 0,01) La frecuencia de los componentes del SM: HTA 26,3% vs 9,4% (p < 0,05). TG elevados 20,2% vs 11,5% (p < 0,05), HDLc bajo 26,8% al 18,8% (p < 0,05) y AHC del 15,2% al 14,4% (ns).

Inicial/2años	Mejoran (n = 77)	Mantienen (n = 43)	Empeoran (n = 18)
Edad	11,1 ± 2,6	11,5 ± 2,9	13,6 ± 3,3
IMC/IMC2	4,3 ± 1,5/ 2,9 ± 1,1*	3,6 ± 1,1/ 3,3 ± 0,9	3,5 ± 1,1/ 4,7 ± 1,2*
CHDL/CHDL2	45,6 ± 9/ 44,9 ± 8	46,8 ± 9,5/ 43,6 ± 8	53,8 ± 13/ 41,1 ± 9,5
TG/TG2	81 ± 40/ 71 ± 33	89 ± 42/ 101 ± 52	76,1 ± 34/ 101 ± 65*
HTA/HTA2 (%)	34,7/13,4*	35,1/27	41/35
AHC/AHC2 (%)	14,3/12,7	13/8,3	7,7/20*

*p < 0,05 Comparación al inicio y dos años en cada grupo.

Al comparar la evolución de los tres grupos encontramos diferencias significativas entre los grupos de mejoría y empeoramiento en TG, HTA y AHC. La presencia de antecedentes familiares de diabetes y obesidad influye en la persistencia de la AHC y de la obesidad.

Conclusiones. *1)* Un seguimiento estrecho con cambio en la dieta y en el estilo de vida son eficaces en el tratamiento de la obesidad en la edad pediátrica. *2)* La disminución del IMC consigue mejorar los componentes del SM.

57
VARIABLES ANTROPOMÉTRICAS, DIETÉTICAS Y PSICOLÓGICAS. RESULTADOS DE LA APLICACIÓN DEL PROGRAMA: "NIÑ@S EN MOVIMIENTO".

S. Gussinyer Canabal, N. García Reyna, M. Clemente León, D. Yeste Fernández, M. Gussinyer Canadell y A. Carrascosa Lezcano

Hospital Materno Infantil Valle de Hebron. Barcelona.
Correo electrónico: sandragussinyer@yahoo.es

Introducción. El programa de tratamiento integral para el sobrepeso y la obesidad infantil "Niñ@s en movimiento" está dirigido a modificar aspectos psicológicos, hábitos alimentarios y estilos de vida poco sanos.

Objetivos. Detener el aumento de peso mediante una dieta normocalórica y equilibrada; mejorar la calidad de la dieta mediterránea, el grado de ansiedad y de depresión.

Sujetos. 66 niños (38 mujeres y 28 varones) de 7 a 12 años de edad de ambos sexos con sobrepeso u obesidad.

Métodos. Aplicación del programa para el tratamiento de la obesidad infantil "Niñ@s en movimiento" (11 sesiones semanales de una hora y media de duración). Valoración antes y después del programa de: Índice de masa corporal (IMC), Test de dieta mediterránea (TDM), Test de Ansiedad (CMAS-R), Test de depresión (CDS).

Resultados. De 66 pacientes el 87,9% disminuyeron el IMC (n = 58), siendo estadísticamente menor al finalizar el programa (28,17 ± 3,76 frente a 27,1 ± 3,76 respectivamente; p = 0,000). La puntuación total del Test de Dieta Mediterránea fue mayor al final (4,95 ± 1,9 a 8,39 ± 1,96; p = 0,000). Aumentó la proporción de niños que consumían diariamente: fruta (62,5% a 82,8%; p = 0,004), verdura (43,8% a 87,1%; p = 0,000), pescado (57,8% a 75%; p = 0,032), desayuno de lácteos (71,9 a 95,3%; p = 0,000) y desayuno de cereal o derivado (57,8% a 92,2%; p = 0,000); disminuyó la proporción de niños que consumían bollería para desayunar (21,9 a 1,6%; p = 0,000) y la que no desayunaba (40,6% a 12,5%; p = 0,000). El grado de ansiedad así como el de depresión fue estadísticamente menor al finalizar el programa: 56,73 ± 28,47 a 47,00 ± 25,60; p = 0,002 y 29,93 a 15,53; p = 0,001; respectivamente. La población riesgo a padecer un trastorno por ansiedad y de depresión disminuyó de 45,3% a 23,1%; p = 0,000 y de 16% a 8%; p = 0,012, respectivamente.

Conclusiones. Mediante la aplicación del programa "Niñ@s en movimiento" se observó: una disminución en el IMC, un aumento de la calidad de la dieta mediterránea, y una menor ansiedad y depresión.

58
"NÚTRETE. PROGRAMA EN ALIMENTACIÓN Y SALUD EMOCIONAL"

S. Gussinyer Canabal, N. García Reyna, M. Gussinyer Canadell y A. Carrascosa Lezcano

Hospital Materno Infantil Valle de Hebron. Barcelona.
Correo electrónico: sandragussinyer@yahoo.es

Introducción. "Nútrete. Programa en alimentación y salud emocional" (publicado por Edigol) es un programa dirigido a niños escolares de primaria, con la pretensión de enseñarles a alimentarse de una forma completa, variada y equilibrada, a llevar un estilo de vida activa y saludable y una adecuada emocionalidad. Es un programa de fácil aplicación tanto para el medio educativo, como el sanitario.

Objetivos. *1)* Proporcionar hábitos alimentarios sanos. *2)* Promover un estilo de vida activo y saludable. *3)* Tratar los aspectos psicológicos y emocionales, íntimamente relacionados con la comida. *4)* Prevenir el sobrepeso y la obesidad, los atracones y los trastornos de la conducta alimentaria.

Contenido del programa. Atril didáctica en formato DIN A3 (29,7 x 42 cm) de 16 páginas. Cada página es un tema a tratar con un atractivo diseño para aprender los conceptos de una forma fácil y divertida. Las láminas están plastificadas para poder escribir y borrar con el uso de rotuladores no permanentes, ideal para el trabajo tanto individual como grupal. Incluye también una guía didáctica para el educador, con diferentes ejercicios para tratar cada tema en cuestión.

Contenido de cada lámina. *1)* Alimentación y Nutrición. *2)* Los nutrientes. *3)* Macronutrientes. *4)* Micronutrientes. Los minerales. *5)* Micronutrientes. Las vitaminas. *6)* El agua. *7)* La pirámide de la alimentación. *8)* Alimentación estrella. *9)* La importancia del desayuno. *10)* La dieta mediterránea. *11)* La actividad física. *12)* La imagen corporal. *13)* Engaños publicitarios. *14)* Los sentimientos. *15)* Alimentación para todos. *16)* Decálogo estrella.

También se han desarrollado láminas murales, de uso colectivo de educadores y alumnos/pacientes, de la combinación de algunos de los temas, como: Dieta Mediterránea/Actividad Física; La importancia del desayuno/Alimentación Estrella; Sentimientos/Imagen Corporal.

59
"MÉTODO ESTRELLA". PROGRAMA DE TRATAMIENTO INTEGRAL PARA LOS FAMILIARES DE NIÑOS CON OBESIDAD INFANTIL

N.I. García Reyna, S. Gussinyer Canabal, M. Albisu Aparicio, D. Yeste Fernández, M. Gussinyer Canadell y A. Carrascosa Lezcano.

Hospital Materno Infantil Valle de Hebron. Barcelona.
Correo electrónico: normairenees@yahoo.es

Introducción. El "Método estrella" es un programa dirigido a los familiares de niños con sobrepeso u obesidad. Pretende tratar de forma holística, el área física, mental y social. Está dirigido a familiares de los niños que simultáneamente estén participando en el programa de tratamiento de obesidad infantil "Niñ@s en Movimiento".

Objetivos. *1)* Concienciar a la familia, principalmente a los involucrados en la alimentación del paciente (padres, abuelos u otros), de la necesidad de su participación activa en el tratamiento para el éxito de éste. *2)* Promover a nivel familiar una alimentación normocalórica y equilibrada, actividad física, estilos vida saludables y una adecuada emocionalidad mediante la mejora de la autoestima, la expresión de los sentimientos y la comunicación intrafamiliar. *3)* Enseñar a los familiares la manera de acompañar al niño en su tratamiento y a la resolución de problemas, a través de pautas conductuales de acuerdo a la etapa evolutiva del niño.

Contenido del programa. Formato grupal, 11 sesiones semanales de hora y media de duración. Material: Guía para padres que consta de 10 capítulos con información referente a la problemática de la obesidad, sus repercusiones y resolución del problema; contiene además tareas en las que se trabajarán los diferentes aspectos para conseguir los objetivos planteados.

Características metodológicas. *1)* Técnicas cognitivo-conductuales y afectivas para lograr cambios sucesivos en la familia, buscando como resultado una disminución del índice de masa corporal del paciente, a través de los conocimientos adquiridos y cambios realizados por los familiares involucrados en la alimentación del niño. *2)* Aborda temas relacionados con su salud: Alimentación, autocontrol, imagen corporal, problemas sociales, autoestima, relajación y actividad e inactividad física. *3)* Posibilita un espacio donde la familia puede analizar y expresar sus emociones en relación con el tema del sobrepeso y obesidad y las problemáticas que se derivan.

60
CALIDAD DE LA DIETA MEDITERRÁNEA EN NIÑOS CON SOBREPESO Y OBESIDAD. COMPARACIÓN CON NIÑOS DE LA POBLACIÓN GENERAL

N.I. García Reyna, S. Gussinyer Canabal, A. Ulied Armiñana, E. Cendán, M. Gussinyer Canadell y A. Carrascosa Lezcano

Hospital Materno Infantil de la Valle de Hebron. Barcelona.
Correo electrónico: normairenees@yahoo.es

Objetivo. Determinar la calidad de la dieta mediterránea de niños de ambos sexos afectos de sobrepeso u obesidad de nuestro medio hospitalario y compararla con un grupo de niños de la población de Sant Celoni (Barcelona).

Sujetos. 66 niños de ambos sexos (38 mujeres y 28 varones) afectos de sobrepeso u obesidad, con una media de índice de masa corporal de 28,2 (20,53 a 41,7) con edades comprendidas entre 7 a 12 años y 857 niños de la población general de edades similares (435 mujeres y 488 varones) y una media de índice de masa corporal de 18,3 (12 a 36).

Métodos. Test Dieta Mediterránea.

Resultados. Se observó una mejor calidad de la dieta mediterránea en la población general respecto a la observada en los niños afectos de sobrepeso u obesidad (8,44 ± 1,9 frente a 4,97 ± 1,99; p = 0,000). La proporción de niños de la población general que consumía frutas y verduras diariamente fue mayor a la de los niños con problemas de peso (86% frente a 62,5%; p = 0,000 y 74,2% frente a 43,8; p = 0,000; respectivamente). Hubo un mayor consumo en los niños de la población general frente a los niños con problemas de peso de: pescado (72% frente a 85% p = 0,029), cereales a la hora del desayuno (90% frente a 58% p = 0,000) y queso o yogur (61% frente a 34% p = 0,000). Un 40% de niños con problemas de peso no desayunaban, frente a un 13% de la población general (p = 0,000), también consumían más bollería (21,9% frente a 13,1%; NS) y golosinas (19% frente a 10%; NS).

Conclusiones. La calidad de la dieta en los niños de la población general es mejor que la observada en los niños con sobrepeso y obesidad. Estos últimos consumen menos frutas, verduras, pescado, lácteos, cereales; observando además, una mayor proporción de estos niños que no desayunan.

61
MODIFICACIONES DE LA LEPTINA Y LA GRASA CORPORAL EN NIÑAS OBESAS DURANTE LA PUBERTAD: EFECTO DE LA PÉRDIDA DE PESO

M.A. Donoso Sanz, M.T. Muñoz, V. Barrios, L. Soriano y J. Argente

Hospital Infantil Universitario Niño Jesús
y Universidad Autónoma de Madrid. Madrid.
Correo electrónico: maidonoso1@mi.madritel.es

Introducción. Aunque son conocidas las alteraciones en el porcentaje de grasa corporal total y en la secreción de leptina y adiponectina en la niña obesa prepúber, aún no se han establecido sus modificaciones durante su desarrollo.

Objetivo. Analizar las modificaciones en los niveles de leptina, adiponectina y porcentaje de grasa corporal total y de tronco en niñas obesas a lo largo de la pubertad y tras la pérdida de peso.

Sujetos y métodos. Estudio longitudinal de 25 niñas obesas durante 24 meses (IMC: 3,8 ± 1,5 DE), con edad de 10 ± 1 años, en estadio II de Tanner. Las pacientes se dividieron en dos grupos, según los cambios en el IMC (DE para edad y sexo): *grupo 1* [disminución < 0,5 DE del IMC (n = 14)], y *grupo 2* [sin disminución o aumento (n = 6)]. Se determinaron los niveles plasmáticos de leptina y adiponectina (Linco®, USA) en el momento basal (inicio de pubertad), a los 12 (pubertad media) y 24 meses (pubertad completa), así como el porcentaje de grasa corporal total (GCT) y de tronco (GT) mediante DEXA.

Resultados. La evolución del IMC está representada en la tabla. Observamos un disminución significativa de la GCT y GT en el grupo 1 (pérdida de peso) a lo largo del estudio; sin cambios en el grupo 2 durante el seguimiento. Los niveles de

leptina estaban elevados en las niñas obesas al inicio de la pubertad, y en las pacientes que perdían peso se redujeron en relación al inicio. No encontramos diferencias en el grupo 2. Los niveles de adiponectina estaban disminuidos al inicio de la pubertad y aumentaron tras reducción ponderal (IMC: 2 ± 1,6 DE).

	Inicio de pubertad	12 meses		24 meses	
		Grupo 1	Grupo 2	Grupo 1	Grupo 2
IMC (DE)	3,8 ± 1,5	2,4 ± 1,7	4 ± 1	2 ± 1,6	4,5 ± 1
GCT	39,5 ± 6,1	38,8 ± 8,6	40,0 ± 2,4	32,0 ± 5,4*	43,3 ± 5,5
GT	37,8 ± 5,3	31,1 ± 10	37,0 ± 2	30,5 ± 8*	36,4 ± 2
Leptina	35 ± 17	21,4 ± 16	35,5 ± 7,5	16,0 ± 9*	40,2 ± 2,9

Conclusiones. *1)* Los cambios en los niveles de leptina y adiponectina parecen estar en relación con la disminución ponderal. *2)* La grasa corporal total y regional son parámetros de ayuda en el seguimiento de estas pacientes durante la pubertad.

62
EVOLUCIÓN DEL PESO A LO LARGO DEL AÑO, EN NIÑOS OBESOS SOMETIDOS A TRATAMIENTO POR SU OBESIDAD

B. Bonet Serra, A. Quintanar Rioja, L. Sentchordi Montane y A. Gancedo Baranda

Fundación Hospital Alcorcon, Facultad de Medicina. Universidad San Pablo-CEU. Alcorcón, Madrid.
Correo electrónico: bbjbonet@fhalcorcon.es

En adultos se ha puesto de manifiesto que la ganancia de peso corporal se produce en determinados meses del año y tiene efecto acumulativo. Se desconoce si en niños obesos también existen periodos de tiempo que favorezcan la ganancia de peso. Es evidente que en caso de existir dichos periodos se podrían introducir medidas correctoras que los evitasen.

Objetivo. Estudiar la evolución del peso a lo largo del año en niños y adolescentes obesos seguidos en una consulta de Endocrinología Infantil.

Diseño experimental. En el presente estudio se incluyeron 48 niños que recibían tratamiento para su obesidad mediante terapia de grupo (visitas mensuales, donde se comentan diversos aspectos que favorecen la pérdida de peso, p. ej., dietas bajas en calorías, realización de ejercicio físico,..). Veintiún niños eran pre-adolescentes y veintisiete adolescentes (11 hombres y 16 mujeres). En 25 niños el seguimiento se hizo durante 2 años (visitas 4 y 5). Las revisiones se hicieron mensualmente, salvo en el periodo vacacional, en que se suspendieron durante 2,5 meses. Los datos se expresan como la media ± desviación estándar. Se analizaron los valores de los distintos parámetros al inicio del curso escolar y final de las vacaciones (Octubre) y antes de las mismas (Mayo-Junio). Este diseño nos permitió analizar los efectos del periodo escolar y de las vacaciones estivales sobre el peso corporal. Las diferencias entre los valores hallados en los distintos puntos del estudio fueron determinadas mediante un análisis de la t-pareada.

Resultados.

Fecha de las visitas	10/2004	5/2005	10/2005	5/2006	10/2006
Edad (años)	12,6 ± 2,5	13,2 ± 2,5[a]	14,0 ± 2,0[a]	13,8 ± 2,1[a]	14,3 ± 2,1[a]
Peso (kg)	72,9 ± 19,1	73,8 ± 18,9	77,0 ± 1 8,8[a]	76,7 ± 15,9	78,8 ± 17,4[a]
IMC (Kg/m^2)	30,6 ± 3,9	30,1 ± 4,3	30,5 ± 4,2[b]	30,5 ± 3,7	31,4 ± 5,1[b]
Z-score	4,47 ± 1,6	4,16 ± 1,8[a]	4,14 ± 1,56	4,07 ± 1,23	4,43 ± 2,16

[a,b]: Muestra las diferencias respecto a la visita anterior. a: $p < 0,001$; b: $p < 0,01$.

Conclusiones. Los niños obesos son capaces de mantener el peso y/o adelgazar durante el curso escolar, sin embargo en vacaciones aumentan de peso, incremento que parece tener efectos acumulativos. Estos datos sugieren la necesidad de implantar medidas terapéuticas que eviten la ganancia de peso durante el periodo vacacional.

63
ADIPONECTINA Y SENSIBILIDAD A LA INSULINA EN UNA MUESTRA DE 100 OBESOS

P. Prieto Matos, M. Moreno Rodríguez, M. Gomez Escolar, M.L. Hernández Cerceño y J. Prieto Veiga

Hospital universitario de salamanca. Salamanca.
Correo electrónico: pabloprieto79@hotmail.com

Introducción. La adiponectina (A) es una citoquina producida por el tejido adiposo blanco durante la diferenciación del adipocito. El gen que codifica su síntesis se encuentra en el cromosoma 3q27, donde se ha identificado el locus susceptible para la diabetes mellitas tipo 2 y la enfermedad coronaria. Sus funciones están en relación con los niveles de insulina y de glucemia. De esta forma se están comenzando a demostrar sus efectos antiaterogénicos y antidiabéticos.

Objetivos. Conocer los niveles de A en nuestra población infantil obesa. Evaluar la correlación de la A con los parámetros nutricionales habituales. Analizar supuestas correlaciones con parámetros relacionados con el síndrome metabólico.

Material. 100 pacientes menores de 16 años con la condición de que tuvieran un percentil de IMC en niveles de obesidad y que no padecieran ninguna enfermedad que pudiera influir de forma significativa sobre el peso. De estos pacientes se recogieron niveles de adiponectina, parámetros nutricionales y características relacionadas con el síndrome metabólico.

Métodos. Se realizó estudio descriptivo de la A en relación con la edad, sexo, IMC, en conjunto y separando por sexo y edad. Así mismo se efectuó estudio analítico buscando posibles correlaciones entre A y distintas variables. El análisis fue efectuado utilizando el programa informático SPSS 12.0.

Resultados. El 44,2% de la muestra eran varones. Los niveles medios de A fueron de 12.850,7 ng/ml siendo en varones 12.408,3 ng/ml y en mujeres 13.116,3 ng/ml sin que encontráramos diferencias significativas entre ambos grupos. Encontramos correlación entre los valores de A y los de IMC, peso, insulina e índice HOMA siendo en todos los casos una correlación negativa. Al dividir por sexos la correlación se hace más evidente en el grupo de mujeres, e incluso aparecen nuevas correlaciones como puede ser los niveles de leptina en las mu-

jeres o los niveles de colesterol total en el grupo de varones.
Conclusiones. Se demuestra la correlación negativa entre A e IMC, peso. Sonevidentes los efectos antidiabetogénicos que muestra la A, al aumentar la sensibilidad a la insulina (índice HOMA) y disminuir los niveles de insulina. No se encuentran diferencias entre los niveles de adiponectina entre varones y mujeres.

64
PREVALENCIA DE SOBREPESO Y OBESIDAD INFANTO - JUVENIL DE CÁDIZ SEGÚN: IMC, ÍNDICE NUTRICIONAL Y PLIEGUE TRICIPITAL

S.A. Villagrán Pérez, S.A.Villagrán Pérez, J.L. Lechuga Campoy, A. Rodríguez Martí, J.M. Martínez Nieto, J.P. Novalbos Ruíz y E. Benítez Rodríguez

Médico Familia. Hospital Universitario Puerta del Mar Cádiz (SCCU). Prof.Titular de la Facultad de Medicina de Cádiz-Jefe Clínico de Pediatría del Hospital Universitario Puerta del Mar Cádiz. Catedrática de Medicina Preventiva y Salud Pública de la Escuela Unive. Cádiz.
Correo electrónico: villagrancadiz@hotmail.com

Introducción. La prevalencia de sobrepeso y obesidad infanto-juvenil en España se ha incrementado en los últimos años. Según el estudio Paidos de 1984 era 4,9%, mientras que el estudio Enkid del 2001, aporta cifras de un 26,3%.
La variabilidad en las cifras según los Métodos antropométricos es objeto de controversia. En Inglaterra son partidarios del Pliegue tricipital (PT), el Grupo de Obesidad Infantil Europeo propone el Índice Nutricional (IN) y a nivel Internacional el más aceptado es el Índice de Masa Corporal (IMC).
Objetivo. Determinar la Prevalencia de Sobrepeso y Obesidad infanto-juvenil en la ciudad de Cádiz, según IMC, IN y PT, y e*studiar la variabilidad entre ellos.*
Material y métodos. Estudio observacional transversal de la población escolarizada en la ciudad de Cádiz entre 3 y 16 años. Muestreo bietápico. Tamaño mínimo de muestra: 1200 sujetos, siendo estudiados 1.620: 831 chicos (51,3%) y 788 chicas (48,6%).
Resultados. Prevalencia de *Sobrepeso:* 16,7% según IMC, 16,4% según IN y 14,2% para el PT, no existiendo diferencias estadísticamente significativas entre ellas. Prevalencia de *Obesidad:* según IMC del 13,5%, 26,1% según IN y 28,2% según PT, con diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,05$), al igual que ocurre con la *Sobrecarga ponderal* (sobrepeso + obesidad) ($p < 0,05$), que va desde el 30,1% (IMC) al 42,5% (IN).
En el sexo masculino no se han encontrado diferencias significativas en las estimaciones del *Sobrepeso* según los tres índices (IMC: 15,5%, IN: 13,5%, PT: 14,8%). En la *Obesidad* (IMC: 11,0%, IN: 25,3%, PT: 22,5%), así como en la *Sobrecarga Ponderal* (IMC: 26,5%, IN: 38,8%, PT: 37,2) las diferencias sí han sido significativas ($p < 0,05$).
En el sexo femenino se han encontrado diferencias significativas ($p < 0,05$) en las estimaciones tanto en el *Sobrepeso* (IMC: 17,9%, IN: 19,4%, PT: 13,7%), en la *Obesidad* (IMC: 16,1%, IN: 27,0%, PT: 34,4%) como en la *Sobrecarga Ponderal* (IMC: 34,0%, IN: 46,4%, PT: 48,1%).
Conclusiones. La prevalencia de Sobrepeso y Obesidad según el IMC es similar a estudios previos nacionales.
Las estimaciones de Obesidad y Sobrecarga Ponderal según el IMC son significativamente inferiores que las aportadas por el IN y PT, tanto en el sexo femenino, en el masculino como en el conjunto de sujetos estudiados.
Parece importante consensuar parámetros y criterios para tipificar el sobrepeso y la obesidad y así evitar fenómenos de variabilidad y discrepancias.

65
ALTERACIONES EN LA EXPRESIÓN GÉNICA DE TEJIDO ADIPOSO EN NIÑOS OBESOS EN EDAD PREPUBERAL RELACIONADAS CON LA CASCADA DE SEÑALIZACIÓN DE LA INSULINA

M. Gil Campos, C.M. Aguilera, A. Suárez, T. Montero, I. Tofé, R. Cañete y A. Gil

Hospital Reina Sofía, Córdoba. Córdoba.
Correo electrónico: mercedes.gil@caramail.com

Objetivo. Evaluar los cambios en la expresión génica de tejido adiposo intra-abdominal en niños obesos en edad prepuberal relacionados con la cascada de señales de la insulina
Material y métodos. Se seleccionaron 5 niños obesos (IMC ajustado por edad y sexo, *z* score > 2) en edad prepuberal y 6 niños controles, tras cirugía abdominal electiva. Se tomaron 400 mg de tejido adiposo y se sumergieron en solución RNAlater; se aisló el mRNA total con el kit de Qiagen RNA-midi, se obtuvo el cDNA mediante RT-PCR y el cRNA con RNA polimerasa; éste se hibridó con el microchip de DNA U133 Plus 2.0 Arrays (Affymetrix®). Para minimizar las discrepancias, los resultados de las hibridaciones se normalizaron utilizando el software Affymetrix GCOS 1.1. Para determinar los genes expresados diferencialmente, se usó el software GeneSpring. Los genes expresados diferencialmente se analizaron con los programas Panther e Ingenuity para determinar los que se asociaban a la cascada de señales de la insulina.
Resultados. En los niños obesos se encontraron 1.588 genes expresados diferencialmente respecto a los controles ($P < 0,05$); entre ellos, 32 se relacionaron con la señalización de la insulina, de los cuales 28 están sobreexpresados (rango de SLR de 2,194 a 0,345) (*PTPN11, IRS2, PIK3R1, PIK3CB, PTEN, RHOQ, MAP2K2, CSNK2A1, CSNK2A2, MDM4, YWHAG, CHES1, FOXO3A, FOXOP1, C20orf14, NCOA1, NCOA2, NCOA3, TRIP10, FYN, CREB1, CREBBF, CREBBL2, TSC1, RPS6KA1, RPS6KA5, PFKB3* y *PPP1R14A*) y 4 reprimidos (rango de SLR de -1,779 a -0,803) (*SHC, SOS1, SLC4* y *PTP*).
Conclusiones. Las alteraciones en la expresión de genes asociados a la señalización de la insulina en el tejido adiposo de niños obesos en edad prepuberal permiten explicar el comienzo temprano de la resistencia insulínica asociada a la obesidad en la infancia.

66
LIPODISTROFIA GENERALIZADA CONGÉNITA, A PROPÓSITO DE UN CASO

M. Murillo Vallés, P. Sol Ventura, J. Bel Comós, B. Friguls Francitorra y G. Pintos Morell

Hospital Universitario Germans Trias i Pujol. Badalona. Barcelona.
Correo electrónico: 36397mmv@comb.es

Introducción. La lipodistrofia generalizada congénita o síndrome de Berardinelli-Seip (BSCL) es una enfermedad rara (unos 200 casos diagnosticados) de herencia autonómica re-

cesiva. Se caracteriza por una ausencia de grasa corporal con un acumulo aberrante de grasa, y en consecuencia, una insulin-resistencia severa además de otras alteraciones metabólicas y clínicas características.

Caso clínico. Presentamos el caso de un paciente varón de origen chino que es diagnosticado a la edad de 4 meses. Presenta el fenotipo típico: lipoatrofia, rasgos acromegálicos, hipercrecimiento, hipertrofia muscular, flebomegalia, hepatomegalia e hirsutismo. Como alteraciones analíticas presenta: transaminitis (X 3 valor normal), hipertrigliceridemia (2.249 mg/dl), hiperinsulinemia (insulina máx 1.066 mu.int./L, péptido C máx 34,2 ng/ml), HbA1c 3,5% y niveles de leptina indetectables (< 0,18 ng/ml). El cariotipo, ácidos orgánicos en orina, aminoácidos en plasma y lactato son normales. En las pruebas complementarias se aprecia una miocardiopatía hipertrófica obstructiva y esteatosis hepática severas. Durante el ingreso realiza una pancreatitis aguda (lipasa 545 U/L), que precisa nutrición parenteral con ácidos grasos de cadena media durante 15 días, con hiperglucemias (> 200 mg/dl). Posteriormente se instaura tratamiento con una dieta baja en grasas disminuyendo de manera significativa el valor de triglicéridos y la glucemia. El estudio genético muestra una mutación en homozigosis del gen BSCL2 (gen de la "seipina") no descrita hasta la fecha, que se caracteriza, al contrario que el BSCL1, por ser de inicio precoz y tener un curso más agresivo.

Parece ser que las anomalías en el metabolismo de la glucosa y los lípidos serían debidas, además de a la falta de tejido adiposo, a una hipoleptinemia por lo se investiga la eficacia de un tratamiento con leptina en estos pacientes.

Conclusión. Remarcamos este caso clínico por la importancia de la patogenia de esta entidad, ya que nos puede ayudar a entender mejor la fisiopatología del tejido adiposo como regulador metabólico y sus posibles aplicaciones terapéuticas.

67
HIPERTRIGLICERIDEMIA GRAVE DE DEBUT EN EL PERIODO NEONATAL

J. Cruz Rojo, M.E. Gallego Gómez, J. Sánchez del Pozo, D. López de Lara, J. M. Moreno Villares y G. LLedó Valera

Hospital Doce de Octubre de Madrid. Madrid.
Correo electrónico: cruzjaime@gmail.com

Presentamos el caso de un neonato varón de 1 mes de vida que ingresa para estudio por un cuadro de hepatomegalia y adenopatías generalizadas. En el estudio inicial del paciente, se objetiva una hipertrigliceridemia, con una cifra de triglicéridos sanguíneos de 3,674 mg/dl (normal 50-150 mg/dl); y una hipercolesterolemia (colesterol total 266 mg/dl) con cifras de colesterol-LDL y HDL bajas (Ch-LDL 23 mg/dl; Ch-HDL 26 mg/dl) y de VLDL altas (191 mg/dl; normal de 1 a 30 mg/dl), siendo el resto del estudio analítico (perfil hepato-renal, coagulación, y hormonas tiroideas) y de imagen (radiografía de torax y ecografía abdominal y cerebral) normal.

Antecedentes personales. Recién nacido pretérmino (36semanas) de peso adecuado (2,250 gr), fruto de gestación conseguida por fecundación in vitro que cursó sin complicaciones. No incidencias en el periodo neonatal, buena ganancia pondero-estatural.

Antecedentes familiares. Madre 37años, 3 abortos anteriores (dos en el primer trimestre y uno en el tercer trimestre). Padre hipercolesterolemia leve en tratamiento con dieta. Resto sin interés para el caso.

Exploración física. Peso 3,020 (p3); long 49 cm (p3); P.Cef 34,5 (p3). Buen estado general, bien hidratado y nutrido, no xantomas. Hígado a 6 cm de reborde costal derecho. Adenopatías inguinales y axilares bilaterales (la mayor de 3 x 3 cm). Resto de exploración física normal.

Evolución. Como tratamiento, se suspendió la lactancia materna y se inició nutrición con leche rica en triglicéridos de cadena media (MCT), disminuyendo la cifra de triglicéridos sanguíneos a 533 mg/dl y de colesterol total a 133 mg/dl a las 72 h de iniciar esta medida. Tanto las adenopatías como la hepatomegalia desaparecieron a los 3 y 6 meses respectivamente. A lo largo de la evolución se ha añadido un cuadro de hipertonía de extremidades de etiología no clara (electromiograma, CPK y RMN cerebral normales), siendo el resto de la exploración neurológica normal. Actualmente el niño tiene 1 año y se mantiene estable en cifras de triglicéridos entre 300 y 400 mg/dl, con valores normales de colesterol total y colesterol-LDL y bajos de colesterol-HDL (Ch-HDL de 22 mg/dl).

Juicio Clínico. Hipertrigliceridemia tipo I de inicio neonatal. Probable déficit de lipoprotein lipasa (pendientes de estudio genético-molecular).

68
COMPLEJO FACTOR VON WILLEBRAND, FIBRINÓGENO, INHIBIDOR 1 DEL ACTIVADOR DEL PLASMINÓGENO Y SU RELACIÓN CON LA OBESIDAD

P. Prieto Matos, D. Martín Hernández, I. Alberca Silva, M. Martín, E. Álvarez Aparicio, J. Cedeño Montaño y J. Prieto Veiga

Hospital Universitario de Salamanca. Salamanca.
Correo electrónico: pabloprieto79@hotmail.com

Introducción. En los últimos años se considera a la obesidad como una enfermedad proinflamatoria. Múltiples proteínas que intervienen en la coagulación y en la fibrinolisis están aumentadas en los estados inflamatorios.

Objetivo. Analizar el posible aumento de estos factores en población obesa infantil que puede ser causa de problemas trombóticos en un futuro. Buscar posibles relaciones de las alteraciones más comunes en el síndrome metabólico con estos factores de la coagulación.

Pacientes y métodos. 75 pacientes obesos escogidos al azar de una Unidad de Endocrinología Pediátrica, en los que se determinaron los niveles del inhibidor 1 del activador del plasminógeno (PAI-1), complejo del Factor VIII/VW y fibrinógeno. En éstos se buscaron relaciones con medidas antropométricas habituales (IMC, z score, peso, cintura, cadera), estadio de Tanner, existencia de acantosis nigricans y con los niveles de glucosa, lípidos, ácido úrico, HbA1C, PCR, insulina, ferritina y neutrófilos entre otros. Se realizó estudio estadístico con coeficiente de Pearson, t de Student, Anova y estadística descriptiva.

Resultados. No se encontraron diferencias significativas de PAI-1 al agrupar por sexos o por estadios de Tanner. Se encontró correlación positiva de los niveles de PAI con la existencia de acantosis ($p = 0,03$), niveles de ácido úrico ($p < 0,01$), con la glucosa ($p = 0,04$) y HbA1c ($p = 0,04$). No se evidenció relación con insulina, cintura, cadera, IMC y PCR.

Al analizar el complejo Factor VIII/VW no se encontraron diferencias significativas al dividir por sexos o por estadios de

Tanner. Se demostró una relación significativa con los triglicéridos (p = 0,04), acantosis nigricans (p = 0,02) en al menos una de las tres fracciones del complejo.
El fibrinógeno fue similar en relación con los estadios de Tanner y el sexo. Los leucocitos, lo neutrófilos y la PCR presentaban correlación positiva con los valores de fibrinógeno (p < 0,01).
Conclusiones. No hemos encontrado que los niveles de PAI-1 estén elevados en nuestra muestra de obesos. El PAI-1 se relaciona con algunos determinantes existentes en el síndrome metabólico (acantosis, ácido úrico, glucosa e HbA1c). El complejo del factor Von Willebrand se relaciona con los triglicéridos y con la acantosis nigricans. El fibrinógeno se relaciona con otros marcadores inflamatorios como PCR, leucocitos y neutrófilos.

69
HIPOTIROIDISMO TRANSITORIO NEONATAL POR SOBRECARGA MINIMA DE IODO

C. Temboury Molina, M.J. Rivero Martin y E. Román Riechman
Hospital de Fuenlabrada. Fuenlabrada. Madrid.
Correo electrónico: carmentemboury@hotmail.com

Antecedentes. El tiroides del feto y del recién nacido tiene una sensibilidad extrema al yoduro. La sobrecarga inhibe la iodación de la tiroglobulina, disminuyendo la síntesis de hormonas tiroideas y aumento de TSH (fenómeno de Wolf- Chaikoff). La cantidad mínima de Yodo que puede alterar la función tiroidea en el neonato es desconocida.
Paciente. Hijo de madre con tiroidectomía total por carcinoma papilar de tiroides, intervenida y tratada con Yodo radiactivo hace 8 años, rastreo hasta hace 5 años. Tiene hipoparatiroidismo postquirurgico, tratada con tiroxina, calcio y 1-25 Vitamina D. Otros AF sin interés.
Embarazo. Controlado, anticuerpos antitiroglobulina negativos. Diabetes gestacional Tto. dieta. El último mes tomó Yodo 200 mcg/día.
Parto termino, fórceps, Apgar 10/10. PRN 3.064 g. Periodo neonatal glucemias, calcio y fósforo normales. Lactancia materna 25 días, con Iodo 200 mcg/día.
A las 48 h de vida TSH 18.4, al 10º día TSH 12,6 (insuficientes para T4L). Ecografía tiroidea normal. Al 13º día se inició tratamiento con Eutirox 25 mcg/día, que se bajó a los 25 días a 18 mcg/día, hasta hoy.
No vitaminas. Asintomático salvo discreta irritabilidad inicial que mejoró.

	2 días	10d	22d	33d	45d	99d
TSH	18,4	12,6	3,05	2,25	2,72	2,09
T4L	insuficiente	insuficiente	2,14 TTO	1,78 TTO	1,51 TTO	1,7 TTO
Ac. antitiroid			< 10	< 10		
Ca/P	9,4/5,1	10,6/5,1	10,6/6,8	10/6,8	9,7/7	10,7
PTHi			24,7			

Se diagnosticó de hipotiroidismo primario transitorio. Al excluir otras causas, la más probable es sobrecarga de Yodo.
Discusión. A pesar de que la dosis de Yodo recibida por la madre en el último mes de embarazo y durante la lactancia, es la recomendada; en ausencia de tiroides materno, todo el iodo se capta exclusivamente por el tiroides fetal, con riesgo de sobrecarga.
Conclusión. Reconsiderar los suplementos de Yodo en madres sin tiroides.

70
HASHITOXICOSIS COMO FORMA DE PRESENTACIÓN DE TIROIDITIS DE HASHIMOTO EN TRES PACIENTES

J. Pérez Sánchez, R. Nosas Cuervo, R. Corripio Collado y M. Vilà de Muga
Hospital de Sabadell. Corporació Parc Taulí. Sabadell /Barcelona.
Correo electrónico: jacobops@gmail.com

Introducción. La tiroiditis de Hashimoto es la causa más frecuente de hipotiroidismo adquirido en niños. Puede debutar como bocio eutiroidal, hipotiroidismo subclínico, hipotiroidismo franco y en raras ocasiones como hipertiroidismo.
La presencia de hipertiroidismo en pacientes diagnosticados de tiroiditis autoinmune se conoce como Hashitoxicosis y se debe a la liberación de hormona tiroidea por la destrucción inflamatoria del tiroides. Es una situación infrecuente en niños.
Casos clínicos. Se describe el caso de tres niñas de 12, 13 y 14 años. Dos de ellas consultaron por bocio y la tercera se controlaba en nuestro servicio por talla baja. Las tres presentaron hipertiroidismo con TSH entre 0,01 y 0,05 µU/ml y T4 libre o T3 libre discretamente elevadas. Ninguna presentó clínica evidente de hipertiroidismo. En todas ellas se detectaron anticuerpos anti-peroxidasa y anti-tiroglobulina elevados (> 500 AU/ml y > 150 U/ml, respectivamente). Se estudió la presencia de anticuerpos estimulantes del receptor de la tirotropina (TSI), siendo negativa en las tres pacientes. Ninguna de las pacientes recibió tratamiento antitiroideo. En un periodo de 3 a 5 meses, dos de las pacientes evolucionaron a hipotiroidismo que requirió tratamiento sustitutivo y la otra paciente quedó eutiroidea.
Comentarios. El hipertiroidismo es una forma de presentación de la tiroiditis de Hashimoto poco frecuente, además puede pasar desapercibido en muchos pacientes ya que suele ser asintomático.
Puede requerir tratamiento pero generalmente evoluciona espontáneamente hacia hipotiroidismo o eutiroidismo en pocos meses.

71
TIROIDITIS AGUDA RECIDIVANTE

M. Núñez Estévez, M.P.Martín-Tamayo Blázquez y M.P. Mández Pérez
Hospital materno-infantil Badajoz. Badajoz.
Correo electrónico: mpmtamayo@hotmail.com

Introducción. El término tiroiditis incluye un grupo heterogéneo de procesos inflamatorios del tiroides caracterizados por la destrucción de la estructura normal del folículo tiroideo. La tiroiditis aguda recidivante es una patología excepcional en la población pediátrica y suele producirse, la mayoría de las veces, por una fístula preexistente en la hipofaringe que

permite la extensión de infecciones locales hacia el espacio peritiroideo o hacia el tejido glandular.

Caso clínico. Paciente varón de seis años de edad que acude a nuestro servicio de urgencias por presentar fiebre y una masa inflamatoria en la región cervical izquierda. Se realiza analítica general básica que es normal salvo PCR 5,7 mg/dl, función tiroidea normal y ecografía cervical en la que se aprecia el lóbulo tiroideo izquierdo aumentado de tamaño con ecogenicidad globalmente dishomogenea. Se instaura tratamiento antibiótico oral, con buena respuesta clínica. Se le realizan ecografías tiroideas de control en las que se aprecia, de manera persistente, una disminución del lóbulo tiroideo izquierdo con un nódulo de 0,5 cm en la parte posterosuperior y gammagrafía tiroidea, en la que se ve el lóbulo tiroideo izquierdo de menor tamaño e hipocaptante respecto al derecho. Diez meses después presenta, coincidiendo con catarro de vías altas fiebre y masa con signos inflamatorios locales en region cervical izquierda, se realiza analítica general básica que es normal salvo PCR de 6mg/dl y ecografía tiroidea en la que se ve nuevamente aumento del lóbulo tiroideo izquierdo, de estructura inhomogenea, con aumento de la vascularización. Se instaura antibioterapia oral, nuevamente con remisión clínica. Se realiza esofagograma que es normal y RMN cervical, en la que se aprecia un trayecto fistuloso entre el lóbulo tiroideo izquierdo y el seno piriforme del mismo lado. Se diagnostica de tiroiditis aguda recidivante por fístula del seno piriforme. Pendiente de fistulectomía.

Comentarios. La tiroiditis aguda supurada es una patología infrecuente en la edad pediátrica, por ello ante episodios de tiroiditis aguda recidivante es muy importante descartar la presencia de defectos anatómicos ocultos que predispongan a la reinfección glandular. Entre estos defectos, el más frecuente es la existencia de fístulas congénitas, especialmente fístulas del seno piriforme.

72
SEGUIMIENTO DE RECIEN NACIDOS DE MADRES CON HIPERTIROIDISMO AUTOINMUNE

M.C. Temboury Molina, M.J. Rivero Martí y E. Roman Riechman

Hospital de Fuenlabrada. Fuenlabrada. Madrid.
Correo electrónico: carmentemboury@hotmail.com

La enfermedad de Graves materna puede causar en el neonato hipo o hipertiroidismo congénito por paso transplacentario de anticuerpos

Objetivos. Evaluar la disfunción tiroidea neonatal de hijos de madres con hipertiroidismo autoinmune.

Pacientes y métodos. Se siguieron 10 recién nacidos de 10 madres (8 E. de Graves y 2 hipertiroidismo autoinmune sin filiar), Edad: 20-38 años. Evolución (0-10 años). Diagnóstico tardío en 2 madres (1 al final del embarazo, tratada 2 meses con PTU y otra en postparto). Diagnosticadas y tratadas antes del embarazo 8 madres. Tratamiento en embarazo: 3 ninguno, 2 PTU solo, 1PTU + tiroxina, 1 PTU + altenolol, 3 tiroxina. Ac antitiroideos en embarazo: positivos en 8 mujeres, TSI: positivo en 2, negativo 4, resto desconocido.

Se realizó a los niños: TSH, T4L y Ac antitiroideos a las 48h, 1º mes y 2º mes

Resultados. Todos nacieron a termino, PAEG; 4 varones y 6 mujeres. 4 cesáreas y 6 partos, Apgar normal. Lactancia materna en 8.

Periodo neonatal normal en 8 niños (madres diagnosticadas antes del embarazo y controladas). Todos tenían valores normales de TSH (0.76-5.26) y de T4L (2.3-3.76) a las 48 horas y al 1º y 2º mes. Ac antitiroideos >35 en 5 niños a las 48 h y al mes en 3 niños.

Periodo neonatal patológico en 2 niñas: una ingresó por deshidratación e hipoglucemia (madre diagnosticada al final del embarazo). A las 48 h tuvo una TSH de 28, tratada una semana con tiroxina, con curación posterior (gamma normal), se diagnosticó de hipotiroidismo transitorio. Otra niña ingresó en periodo neonatal por convulsiones (madre diagnosticada en postparto, con sintomatología previa, Ac antitroideos muy positivos, TSI y TBII negativos). Esta niña se diagnosticó a los 6 meses de hipotiroidismo primario por galactorrea, TSH 11.7 y 10.4. T4L de 0.74 y 0.57, tiene retraso psicomotor y sigue con tiroxina a los 2 años. Eco tiroidea normal.

Discusión. En nuestro grupo, las madres con diagnostico tardío de su hipertiroidismo y no controladas en embarazo, tuvieron niños con disfunción tiroidea neonatal. En las diagnosticadas antes del embarazo y bien controladas no se observó está disfunción.

73
ENFERMEDAD DE GRAVES EN LA INFANCIA

A. Aguayo Calcena, A. Vela, I. Rica y P. Martul

Hospital de Cruces. Baracaldo. Vizcaya.
Correo electrónico: anibalaguayo@bbknet.com

Introducción. La enfermedad de Graves es responsable del 90-95 % de los casos de hipertiroidismo en la edad pediátrica. Sin embargo es raro en los preescolares y no hay preponderancia del sexo femenino.

Casos clínicos. Cuatro niñas menores de 7 años con diagnóstico de enfermedad de Graves estudiadas en nuestra Sección entre 1981 y 2007. Con edades comprendidas entre 4,58-6,66 años. Clínicamente presentaban: bocio difuso, palpitaciones, labilidad emocional, sudoración, dificultad para dormir, pérdida de peso, exoftalmos y aumento del número de deposiciones intestinales. Gammagrafia tiroidea: aumento tamaño tiroides con hipercaptación difusa excepto en paciente # 2 donde no existen datos,

Caso clínico 1. Edad: 6,6 años con la clínica antedicha y enuresis nocturna y déficit de atención. Fc: 148 x', Talla: + 1,95 SDS, IMC: + 0,84 SDS, tiroides tamaño aumentado x 3, edad ósea: 7 años, TSH: 2,5 µU/ml, T-4 total: 14,4 µg/dl (normal: 5,0 a 12,0), Ac antimicrosomales 1: 6.400, Ac antitiroglobulina 1: 600, Tratada con Neocarbimazole y luego metimazole (por leucopenia) que se suspende a la edad de 8 años. Por recidiva se reanuda la medicación hasta los 12,6 años en que se suspende definitivamente. Permanece eutiroidea hasta los 17 años cuando se diagnosticó hipotiroidismo. Actualmente tratada con levotiroxina.

Caso clínico 2. Edad: 4,5 años con cansancio y caída de cabello. Fc: 72 x', Talla: + 1,75 SDS, IMC: + 0,62 SDS, tiroides aumentado x 2, edad ósea: 5,7 años, TSH:< 0,1 µU/ml, T-4 total: 8,9 µg/dl (normal 7,2-12,5) con tratamiento. Ac Antimicrosomales 1: 2.610, Ac antitiroglobulina: negativo. Tratada con Neocarbimazole que se suspende a los 6,4 años. Por recidiva continúa con la medicación. Dificultades para controlar el hipertiroidismo. Recibe I^{131} a la edad de 11,4 y 12,1 años res-

pectivamente sin éxito. Tiroidectomía subtotal a la edad de 14,5 años con hipotiroidismo permanente e hipoparatiroidismo secundario transitorio.

Caso clínico 3. Edad: 4,58 años, crecimiento intenso. Fc. 130 x', Talla: + 3,49 SDS, IMC: + 0,14 SDS, tiroides aumentado x 2 veces, edad ósea 7 años. TSH 0,005 µU/ml, T-4 L. 21 pmol/l, Ac antiTPOab 90 UI, Ac antireceptor de TSH 21 UI/L. Tratada con metimazol y propranolol buena respuesta tras 13 meses.

Caso clínico 4. Edad: 5,5 años Fc. 154 x', Talla: + 0,48 SDS, IMC: + 0,91 SDS, tiroides aumentado x 2 veces, edad ósea 5,5 años. TSH 0,01 µU/ml, T-4L 3,66 ng/dl, Ac anti TPOab 1.216 UI. Tratada con metimazol.

Conclusiones. *1)* También en esta serie de pacientes con enfermedad de Graves predomina el sexo femenino, incluso en la edad preescolar. *2)* En todas las pacientes la sintomatología ha sido florida con presencia de bocio, palpitaciones, labilidad emocional y exoftalmos. *3)* El tratamiento con drogas antitiroideas es efectivo pero es largo y no siempre resolutivo. *4)* Por la escasa frecuencia de esta patología en la edad preescolar es recomendable realizar estudios multicéntricos para llegar a conclusiones de mayor validez.

74
TRATAMIENTO CON RADIOYODO EN ENFERMEDAD DE GRAVES

C. Fernández Ramos, C. Moreno Rangel, M. Landa Garriz, M. Rodríguez Iriarte, A. Aguirre Conde y B. Sobradillo Ruiz

Hospital Basurto. Bilbao.
Correo electrónico: cfernandez@hbas.osakidetza.net

Introducción. El uso del radioyodo como tratamiento de la Enfermedad de Graves en la infancia y adolescencia es seguro y eficaz. Es una alternativa terapéutica ante los efectos secundarios (20-30% de los casos) y el bajo porcentaje de remisión a largo plazo con los fármacos antitiroideos (ATD).

Presentamos dos adolescentes que han recibido I^{131}oral tras varios años de tratamiento con antitiroideos.

Caso clínico 1. Diagnosticada de enfermedad de Graves a los 9 años de edad. Presenta bocio grado II, exoftalmos, cefalea e hiperfunción tiroidea autoinmune. Recibe Propiltiouracilo (PTU) asociando levotiroxina al 3er mes. Tras cuatro años se suspende el tratamiento recidivando el hipertiroidismo en 3 meses. Nuevamente recibe PTU a dosis bajas manteniendo TSH y hormonas tiroideas en rango normal. A los 16 años de edad (7 años de ATD) se indica tratamiento definitivo con radioyodo a una dosis de 6 mCi (curva de captación del 26% a las 24 h) A las 8 semanas se encuentra eutiroidea y a los 6 meses presenta hipotiroidismo. Tiempo de evolución año y medio.

Caso clínico 2. Enfermedad de Graves a los 10 años de edad, bocio grado II, taquicardia y leve exoftalmos. Inicialmente TSH: 0,01 mU/ml, T4 libre normal, presentando a los veinte días TSH: 0,002 mU/ml, T4 libre: 72,3 pmol/l, TSI: 40 mU/ml. Durante el tratamiento con metimazol permanece la TSH muy suprimida, recurre bioquímicamente el hipertiroidismo en tres ocasiones y aumenta el tamaño tiroideo. No presenta efectos secundarios a la medicación. No oftalmopatía.

A los 14 años de edad se decide junto a la familia la terapia ablativa con I^{131}. Recibe una dosis individualizada de 8 mCi (curva de captación del 59% a las 24 h) Actualmente está pendiente de control analítico.

Comentario. Por eficacia y seguridad el radioyodo es considerado por muchos autores mejor opción que la cirugía como tratamiento definitivo. No hay evidencia de mayor riesgo de cáncer tiroideo ni de defectos congénitos en la descendencia. En nuestros casos no hubo complicaciones agudas tras administrar el radioyodo. Existen controversias sobre la dosis de tratamiento y la edad mínima para recibirlo. Es necesario acumular experiencia a largo plazo.

75
HIPOTIROIDISMO CONGÉNITOS DIAGNOSTICADO TARDÍAMENTE: UNA ENFERMEDAD REEMERGENTE

M. Bonet Alcaina, M. Casellas Montagut, S. Ortigosa Gómez, R. Mombiela Vidal y O. García Algar

Hospital del Mar. Barcelona.
Correo electrónico: 18541@imas.imim.es

Introducción. El diagnóstico precoz del hipotiroidismo congénito (HC) se basa en el cribado neonatal (CN) y su confirmación posterior con diversos exámenes complementarios. En España, la cobertura del CN es casi del 100%, pero en algunos países cuyos niños emigran después de nacer al nuestro, es mucho menor.

Caso clínico 1. Niña de 10 años de edad, natural de Paquistán, reside en nuestra ciudad hace 5 meses. Diagnosticada de HC al año de edad, inició tratamiento sustitutivo con tiroxina. Desarrollo psicomotor: a los 6 meses de vida los padres aprecian hipotonía y protrusión lingual; deambulación a los 2 años. Exploración física: peso 25,5 Kg (P10), talla 127,2 cm (P3); piel seca, facies tosca, protrusión lingual; no se palpa bocio. *Exploraciones complementarias:* TSH 332 mcUI/ml, T4 libre 0,62 ng/dl, tiroglobulina 437 ng/ml, TBG 27,4 mcg/ml, anticuerpos antitiroideos negativos; ecografía tiroidea: tiroides normotópico, de tamaño normal y ecogenicidad heterogénea; gammagrafía tiroidea: tiroides con ligera hipercaptación difusa del trazador. Pendiente de práctica de test de perclorato y valoración de cociente intelectual.

Caso clínico 2. Niño de 3,5 años de edad diagnosticado a los 2 años en la India, país de sus padres, de HC (hipoplasia tiroidea) en un estudio por retraso en el lenguaje. En la actualidad persiste dicho retraso unido a conducta hiperactiva. Nació en nuestra ciudad pero no se llegó a practicar el CN.

Conclusiones. *1)* El aumento de la inmigración procedente de países con menos recursos sanitarios es un factor que puede incrementar el número de casos de HC diagnosticados de forma tardía. *2)* Hay que monitorizar la práctica del CN en los centros que atienden nacimientos e interrogar a los padres en la primera visita pediátrica acerca del resultado del CN. *3)* Ante cualquier clínica compatible con HC hay que solicitar hormonas tiroideas aunque el CN sea aparentemente normal.

76
EPIFISIOLISIS FEMORAL E HIPOTIROIDISMO EN NIÑOS

P. Flores Pérez, C. Gutiérrez Regidor, M.J. Solana García, J. Adrián Gutiérrez, B. Roldán Martín y A. Rodríguez Sánchez

Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid.
Correo electrónico: mrodrigueza.hgugm@salud.madrid.org

Introducción. La asociación entre hipotiroidismo y epifisiolisis femoral es una complicación infrecuente sólo observada en

la actualidad en pacientes con enfermedad de larga evolución sin tratamiento.

Presentamos dos casos clínicos de epifisiolisis femoral en pacientes con hipotiroidismo no tratado.

Caso clínico 1. Niño de 11 años de origen marroquí, síndrome de Down, que acude por primera vez en España a un hospital por presentar dolor en cadera derecha con dificultad para la deambulación. *Exploración física:* Peso 59,4 kg (+ 3,8 DE), talla 142 cm (+ 0,1 DE). Bocio elástico grado IIb; miembro inferior derecho en rotación externa con imposibilidad para la flexión de la cadera. Radiografía de caderas: epifisiolisis femoral proximal derecha. Analítica: TSH 19,83 µU/mL, T4 0,9 ng/dL, anticuerpos anti-TPO y anti-tiroglobulina positivos. Ecografía tiroidea: aumento difuso de la glándula con zonas de aspecto nodular hipoecogénicas y aumento de la perfusión vascular. Tratamiento: L-tiroxina sódica a dosis sustitutiva y osteosíntesis. Evolución favorable.

Caso clínico 2. Niña con ambos padres con múltiples antecedentes penales. Fue diagnosticada de hipotiroidismo congénito mediante programa de detección precoz y recibió tratamiento, con ingreso en otro Centro hospitalario, durante el primer mes de vida. No acudió a revisiones posteriores, abandonó el tratamiento y fue ilocalizable. Acude por primera vez a este Hospital a los 4 años de edad por imposibilidad para la deambulación. *Exploración física:* Peso 13,5 kg (-1 DE), talla 85,5 cm (-4 DE), bradipsíquica, mixedema generalizado, piel seca y fría, hiperlordosis lumbar, cuello corto sin bocio. Edad ósea: 15 meses. Radiografía de ambas caderas: Disgenesia epifisaria bilateral. Analítica: TSH > 0,4 µU/mL, T4 libre 0,2 ng/dL. Gammagrafía tiroidea: Mínimo resto tiroideo sublingual. Tratamiento: L-tiroxina sódica a dosis sustitutivas. A los 10,5 años presenta retraso mental severo, deambulación libre y talla 155,5 cm (-0,6 DS).

Conclusión. Las manifestaciones óseas del hipotiroidismo severo afectan principalmente al desarrollo epifisario puesto que la tiroxina es la principal responsable de la osificación encondral. En los países desarrollados, gracias a los programas de detección precoz, las complicaciones del hipotiroidismo congénito evolucionado son excepcionales. No obstante, se deben tener en cuenta en niños procedentes de países en los que no se realizan estos programas de detección precoz o en grupos socioculturales marginales.

77
HISTORIA NATURAL DE ALTERACIONES TIROIDEAS ENCONTRADAS EN UN ESTUDIO DE PREVALENCIA DE BOCIO ENDÉMICO

B. Peris Roig, F Calvo Rigual[1], B. Peris Roig[2], A.A. Merchante Alfaro[1], N. Atienzar Herráez[1] y M.J. López García[3].

[1]Hospital LLuís Alcanyís. Xàtiva. Valencia. [2]Centro de Salud de Llutxent. Valencia. [3]Hospital Clínico Universitario. Valencia. Xàtiva. Valencia.
Correo electrónico: bepero@comv.es

Introducción. En 2001-2002 se realizó un estudio de prevalencia de bocio endémico en niños de 6 a 14 años de una Área Sanitaria de la Comunidad Valenciana, detectando una alta prevalencia de bocio.

Objetivo. Describir la historia natural de las alteraciones tiroideas (hormonales o autoinmunitarias) detectadas en niños asintomáticos a través de la investigación de bocio endémico.

Material y métodos. A todos los niños con bocio se les propuso realizar un estudio hormonal tiroideo (T4L, TSH) y anticuerpos antitiroideos, y si existía alguna alteración revisarse en Consultas Externas de Endocrinología Pediátrica. Se trata de un estudio longitudinal y descriptivo que analiza la historia natural de las alteraciones tiroideas de estos niños durante cinco años de evolución (2002-2006).

Resultados. De los 928 niños estudiados se detectó bocio a 323, completando el estudio 268. Se encontró alteraciones en 30 niños (17 niñas y 13 niños), con edades entre 8 y 14 años, 13 niños con un tiroides grado 0B, 15 con grado I y 2 con grado II.

Catorce niños se diagnosticaron de tiroiditis con anticuerpos positivos. Se trató a 4 de ellos (1 hipertiroidismo subclínico, 2 hipotiroidismos subclínicos, 1 un caso inicialmente eutiroideo), en la actualidad asintomáticos. De los 10 niños no tratados, 7 continúan con anticuerpos positivos y en 3 se han negativizado (entre los 4 a 18 meses).

Dieciséis niños tenían hipotiroidismo subclínico, con anticuerpos negativos, y un solo caso fue tratado por empeoramiento analítico. De los 15 casos restantes, 1 se perdió, 11 casos curaron y fueron dados de alta en un intervalo de 3 a 27 meses y sólo se ha continuado el seguimiento de 3 casos, con persistencia, pero no empeoramiento, del hipotiroidismo subclínico.

En la mayoría ha habido disminución, pero no desaparición, del bocio.

Conclusiones. En nuestro estudio el 10% los niños con bocio presentó alguna alteración en la analítica tiroidea, la mitad aún siguen controlados por el endocrino. Sólo 5 de ellos siguen necesitando tratamiento farmacológico. Debido a la importancia del control de la patología tiroidea en el niño escolar, en ocasiones escasamente sintomática, la palpación del tiroides debería de formar parte de los exámenes de salud en estas edades.

78
CARCINOMA DE TIROIDES: DESCRIPCIÓN DE NUESTROS CASOS EN LOS 10 ÚLTIMOS AÑOS

M. Herranz Llorente, F.J. Arroyo Díez, A. Rodríguez González, P. Barros García, M.J. González García, C. Surribas Murillo y V. Pitarch Esteve

Hospital San Pedro de Alcántara. Cáceres.
Correo electrónico: merhello@hotmail.com

Introducción. El carcinoma de tiroides es raro en la infancia: la incidencia anual en los niños menores de 15 años se aproxima a 0,5 casos/millón. Representa, en la edad pediátrica, el 0,6-1,6% de los tumores malignos. La afectación de las niñas duplica la de los niños. En relación con el adulto, los tumores tiroideos infantiles tienen una presentación más agresiva, provocan con mayor frecuencia metástasis pulmonares y ganglionares, así como tasas más elevadas de recurrencia; a pesar de ello, el pronóstico vital es más favorable. El carcinoma papilar de tiroides es el más frecuente (80%), seguido del folicular (10-15%) y medular. La forma de presentación más frecuente es como nódulo tiroideo. En el diagnóstico además de una anamnesis adecuada buscando historia familiar de neo-

plasias endocrinas múltiples realizaremos una serie de pruebas complementarias según la sospecha clínica (función tiroidea, determinación de calcitonina, ecografía tiroidea, gammagrafía tiroidea, punción-aspiración con aguja fina (PAAF), biopsia, análisis genético…). El tratamiento de elección en el carcinoma papilar y folicular es la tiroidectomía total más linfadenectomía locorregional de los ganglios afectados. El seguimiento se realiza mediante rastreos corporales repetidos y niveles de tiroglobulina.

Casos clínicos. Presentamos 4 casos clínicos (2 varones y 2 mujeres) de carcinoma papilar de tiroides diagnosticados en nuestro servicio en los últimos 10 años. La edad de presentación fue entre 12 y 15 años, la forma de presentación como masa, nódulo o adenopatía cervical. En todos los casos existían metástasis ganglionares en el momento del diagnóstico. Uno de los pacientes presentaba una tiroiditis linfocitaria crónica hipotiroidea de 3 años de evolución. El tratamiento fue quirúrgico con tiroidectomía y linfadenectomía en todos ellos, así como terapia con levotiroxina a dosis supresoras y seguimiento con rastreos corporales y dosis ablativas con I-131 en 2 de los casos. No se presentaron complicaciones postquirúrgicas inmediatas en ninguno de ellos. La evolución ha sido, en general favorable, excepto en una de las pacientes que ha requerido dosis ablativos hasta 9 años después de su diagnóstico.

Comentarios. *1)* La incidencia de nódulos tiroideos en la infancia se estima en 0,2-1,5% y presentan alto riesgo de malignidad (15-50%). Es por lo que se debe realizar una evaluación exhaustiva en estos pacientes. *2)* El cáncer de tiroides en la edad pediátrica presenta, en relación con el adulto, una mayor frecuencia de metástasis, una forma de presentación más agresiva, pero un mejor pronóstico.

79
NEOPLASIA ENDOCRINA MÚLTIPLE EN TRES FAMILIAS Y TIROIDECTOMÍA PRECOZ.

J. A. Nieto Cuartero, J.C. Ollero, D. Azorín y A. Mínguez

Hospital Infantil Universitario Niño Jesús. Madrid.
Correo electrónico: jnieto.hnjs@salud.madrid.org

Introducción. Presentamos 3 familias con múltiples miembros afectados con estudio molecular de gen RET (10q11.2) positivo en todos los casos sin ningún parentesco entre las 3 familias y 4 niños con tiroidectomía precoz y positividad del gen RET (10q11.2) en todos ellos.

Primera familia. Madre con carcinoma medular de tiroides y carcinoma oculto papilar de tiroides, con mutación TGC (609) TCT en el gen RET. Tiene 2 hijas la más pequeña de 5 años portadora de gen RET (TGC (609) TCT) calcitonina basal de 5,1 pg/ml (Normal 0-5) y en Agosto de 2003 8 Pg/ml(N: < 12) hace 3 años. Una hermana de 8 años y 8 meses no presenta en el estudio genético la mutación, la madre fue sometida a tiroidectomía total. La abuela materna feocromocitoma y Carcinoma medular de tiroides y un tío materno con Carcinoma medular de tiroides. A la vista de la anterior se realizó en la paciente de 5 años tiroidectomía total que mostró hiperplasia focal de células C. Actualmente la calcitonina, PTH y catecolaminas en sangre son normales, está en tratamiento sustitutivo tiroideo con 75 mcgr/día de Eutirox.

Segunda familia. Madre de 35 años con dos hijos afectos del gen RET (10q11.2), que con nueve y tres años de vida, al igual que la madre, se le realizó tiroidectomía total, mostrándose en el niño de 9 años carcinoma medular de tiroides y en el niño de 3 años hiperplasia de células C y en la madre carcinoma medular de tiroides.

Tercera familia. Mujer de 38 años con 4 tíos maternos afectos y 4 primos intervenidos mediante tiroidectomía total tras estudio genético en el Centro Nacional de Investigaciones Oncológicas (CNIO) mostrando en la madre carcinoma medular de tiroides y microcarcinoma papilar de tiroides, de los 2 hijos mellizos de 7 años sólo uno de los niños está afecto de gen RET. Al mellizo afecto se le realizó tiroidectomía total con 7 años mostrando hiperplasia de células C más 2 focos de microcarcinoma medular de tiroides.

Conclusiones. *1)* Reseñamos la importancia del estudio familiar en las personas afectas de mutación del gen RET. *2)* En todos los pacientes en que se realizó la tiroidectomía total, mostraron evidencia de hiperplasia de células C y carcinoma medular de tiroides. *3)* Se aconseja precozmente la tiroidectomía total en el primer año de vida a todos aquellos pacientes portadores del gen mutado RET con codones afectos 883, 918, 922 y antes de los 6 años de edad con mutación del gen RET en los codones: 811, 618, 620, 634, 891.

80
CARCINOMA MEDULAR DE TIROIDES, MEN 2B, EN LA INFANCIA

E. Blarduni Cardón, L. Arranz Arana, G. Pérez de Nanclares, J. Cerdá, J.R. Polo y M.D. Rodríguez Arnao

Hospital Zumarrága. Zumárraga. Guipúzcoa.
Correo electrónico: eblarduni@hzum.osakidetza.net

Introducción. El carcinoma medular de tiroides (CMT) es una neoplasia originada en las células parafoliculares, que segregan calcitonina. Originado por mutaciones en el Protooncogen RET puede asociarse a otras alteraciones endocrinas (Neoplasia Endocrina Múltiple-MEN, tipo 2ª-2B). El MEN 2B es un síndrome caracterizado por la presencia de carcinoma medular del tiroides (100%) y feocromocitoma (50%), con fenotipo que asocia ganglioneuromas mucosos y hábito marfanoide en mas del 90% de los pacientes. Puede ser de presentación familiar, autonómica dominante, o esporádico. Su pronóstico es muy grave, por transformación maligna precoz de las células parafoliculares desde la primera infancia, con metástasis locales y a distancia, de difícil tratamiento.

Caso clínico. Niña de 10 años 2 meses, que acude por dolor en cadera derecha que imposibilita deambulación, siendo diagnosticada de epifisiolisis de cabeza femoral derecha. Mala curva ponderal y estreñimiento pertinaz. *Exploración física*. Destacan boca con labios gruesos y prominentes, múltiples nódulos redondeados en labios, lengua y párpados. Hábito marfanoide. Peso: 22,2 Kg (< p3). Talla 123,5 cm (<,p3). Cuello con glándula tiroides palpable de tamaño y consistencia aumentadas de forma difusa (Bocio grado I). Resto de exploración normal. TA 86/54, 86 ppm.

AP. Fenotipo no detallado en exploraciones pediátricas anteriores.

AF. No relacionados. Padres y una hermana, sanos, fenotipo sin alteraciones.

Datos complementarios. Calcitonina: 4.475 pg/ml (Normal < 20). Catecolaminas en orina normales. Ecografía y gammagrafía tiroideas: Micronódulos en ambos lóbulos, focos hiperecogénicos y calcificados. Adenopatías adyacentes aumentadas de tamaño, comprobadas en TAC cérvico-torácico.
Genética molecular Protooncogen RET: Mutación puntual en exon 16, codon 918. Tratamiento: Tiroidectomía total bilateral y linfadenectomía radical. Terapia sustitutiva con L-tiroxina. Anatomía patológica: Carcinoma medular de tiroides con inmunofluorescencia positiva para calcitonina.
Comentarios. Las características fenotípicas de esta entidad nos deben alertar precozmente y realizar diagnóstico y tratamiento con tiroidectomía profiláctica antes de los dos años de edad, previos a la transformación neoplásica de las células parafoliculares.

81
FERTILIDAD EN MUJER CON HSC VIRILIZANTE SIMPLE

J.C. Salazar Quero, I. Leiva Gea, C. Martínez Colmenero, E. Caro Cruz, I. Peláez Pleguezuelos y J. de la Cruz Moreno
Complejo Hospitalario de Jaén. Jaén.
Correo electrónico: josesolrac@hotmail.com

Introducción. La forma virilizante simple del déficit de 21-hidroxilasa se caracteriza, por un aumento de los andrógenos suprarrenales con virilización precoz de los genitales externos. En los pacientes no tratados o mal controlados puede existir una alteración del inicio y/o progresión de la pubertad y en la edad adulta una disfunción gonadal y una disminución de la fertilidad que es mucho más manifiesta en el caso de las mujeres. (30-40% en global. 40-60% formas VS; 7-10% formas PS)
Objetivos. Mostrar la importancia del control y seguimiento en los casos de HSC virilizantes simples en mujeres para lograr que puedan tener hijos en la edad adulta.
Caso clínico. Mujer de 18 años. Diagnosticada de Hiperplasia suprarenal congénita, forma virilizante simple al nacimiento. Cirugía a los 8 meses realizándose vaginoplastia, clitoroplastia y uretrocistoscopia. En tratamiento con fortecortin, (anteriormente con fortecortin y astonin) con controles de FSH, LH, estradiol, DHEA-S, 17-OH progesterona y ACTH, en general, normales. Menarquia a los 14 años. Siguió tratamiento con Diane por oligoamenorrea hasta los 16 años. Talla: 153 cm. Talla diana: 145,9 cm. IMC: 112%. Estudio genético: intron 2G/R356W. Estudio genético familiar: Padre intron 2G/Val281Leuc; Madre: normal/normal (en estudio); 2 hermanos Val281leuc/Normal.
A los 18 años queda embarazada, presentando su pareja en el estudio genético Intron 2G / normal. Se realiza amniocentesis a las 15 semanas de embarazo. El cariotipo del feto es 46XY, por lo que se suspende el tratamiento con dexametasona, pasando a usar metilprednisolona. El embarazo termina a la las 26 semanas de gestación, no presentando el RN alteración del metabolismo hidrosalino, y estando pendiente el resultado del estudio genético.
Conclusión. El buen control desde la infancia es fundamental para lograr un crecimiento correcto, una maduracion sexual normal y la ausencia de complicaciones, consiguiendo así una calidad de vida semejante a cualquier persona.

82
ENFERMEDAD DE ADDISON COMO PRIMERA MANIFESTACIÓN CLÍNICA DE ADRENOLEUCODISTROFIA

L. Golmayo Gaztelu, A. Carcavilla Urquí, M. Martín Frías. M. Martínez Pardo, R. Barrio Castellanos y M. Alonso Blanco
Hospital Ramón y Cajal. Madrid.
Correo electrónico: luzgolmayo@hotmail.com

La adrenoleucodistrofia (ADL-X) es una enfermedad ligada al cromosoma X secundaria a una mutación en el gen ABCD1 que conlleva un defecto del transporte peroxisomal de ácidos grasos de cadena muy larga (VLCFA) para ser oxidados. En el 6 al 10% de los casos la insuficiencia adrenal primaria (IA) puede ser la única expresión clínica de la ADL-X. No hay series amplias en población pediátrica. El trasplante de médula ósea (TMO) solo es beneficioso en estadios tempranos de la enfermedad por lo que es necesario un diagnóstico precoz. La indicación del TMO se establece según la puntuación de Loes que valora la afectación de sustancia blanca cerebral.
(Tabla a pie de página)

Edad (años)	Clínica	Iones plasma	Cortisol basaly 30´ post ACTH (µg/dl)	ACTH basal (pg/ ml)	Renina (ng/ml/h)	VLFA (C26, µmol/l) (vn 0,5 ± 0,17)	Puntuación Loes (0/6 meses/ 1 año)	Tiempo de evolución/ afectación neurológica
5	Vómitos, astenia, deshidratación, hiperpigmentación	Na 129	3,0	7800	9,1	1,5	0	Un mes/Asintomático
	Neurológicamente asintomático	K 5,4	2,7					
5	Vómitos, astenia, deshidratación, hiperpigmentación	Na 131	4,6	2050	4	1,1	4/8	Un año/Involución rápida
	Neurológicamente asintomático	K 5,1	4,4					
6	Estudio por hermano fallecido a los 8 años por ADL	Na 132	2	937	5,5	1,1	0/1/1	11 años/Asintomático
	Neurológicamente asintomático	K 5						

De 7 niños con ADL-X estudiados en nuestro Servicio, tres pacientes presentaron enfermedad de Addison como primera manifestación de la ADL lo que supone el 42%.
El TMO programado en el segundo paciente no se realizó por progresión rápida de la afectación neurológica. Los otros dos pacientes no cumplen en la actualidad criterios para indicar TMO.
Conclusiones. Ante la presencia de una insuficiencia suprarrenal primaria en varones es obligado descartar la presencia adrenoleucodistrofia que es la causa más frecuente. El diagnóstico precoz de la ADL con mínima afectación neurológica permite realizar el TMO.

83
ENFERMEDAD DE CUSHING. CASO CLÍNICO

M. Nuñez Estevez, P. Mendez Perez, P. Martin Tamayo y R. Barrio

Hospital Materno Infantil Badajoz. Badajoz.
Correo electrónico: pilarmendezperez@hotmail.com

Niña de 13 años remitida por su pediatra por sobrepeso y aparición de vello fino generalizado. Tiene la tensión arterial en límites altos, en el último mes cefalea intermitente y ocasionalmente ha tenido episodios de rubefacción facial autolimitados.
Exploración. Obesidad de predominio troncular, hipertricosis, acné. A1-2, P2, S2. Peso 60,6 Kg, IMC 25,8% (+ 1,92 DS) Talla 152,6 cm (P25-50)
Exámenes complementarios. Edad ósea igual a cronológica, hemograma normal, bioquímica normal, TSH y T4 libre normales, Eco abdominal normal, Eco ginecológica: útero de 4,5 cm, ovarios 1,8 cm. Orina normal. CEA normal, LH, FSH y 17β estradiol prepuberales. Prolactina normal, DHEA normal, testosterona libre elevada, androstendiona elevada, 17-OH-PG normal, ACTH elevada, cortisol elevado. Catecolaminas en orina: normal. Cortisol libre en orina de 24 h: Elevado. Actividad de renina plasmática: normal. AC antitransglutaminasa: negativos. Ritmo de cortisol y ACTH alterado, en cifras altas. Test corto de dexametasona alterado. Test largo de dexametasona: Continúan elevadas cifras de ACTH, disminuye cortisol, disminuyen androstendiona y testosterona libre. RMN craneal normal. TAC toraco-abdominal con contraste oral e iv. Normal. Eco tiroidea normal.
Con diagnóstico de hipercortisolismo ACTH dependiente se remite al Hospital Ramón y Cajal para completar estudio. Tras la realización de RM craneal con gadolinio iv., se aprecian datos sugestivos de pequeño microadenoma en hemiadenohipófisis derecha. En el cateterismo selectivo de senos petrosos inferiores con estímulo con CRH iv. y determinación de ACTH: Gradiente central/periférico: cociente basal 6,8, tras estímulo 9,6. Gradiente derecha/izquierda: cociente basal 4,32, tras estímulo 8,98. Se diagnostica de Enfermedad de Cushing 2ª a microadenoma hipofisiario derecho. Es tratada con ketoconazol hasta la intervención quirúrgica. Tras ser intervenida por vía transesfenoidal del microadenoma es tratada con Hidroaltesona. Precisa una 2ª intervención quirúrgica. Actualmente asintomática, sin tratamiento.

84
ENFERMEDAD DE ADDISON DE ETIOLOGÍA AUTOINMUNE

C. Gutiérrez Regidor, P. Flores Pérez, M. Crespo Medina, B. Roldán Martín, A. Rodríguez Sánchez y M.D. Rodríguez Arnao

Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid.
Correo electrónico: mrodrigueza.hgugm@salud.madrid.org

Introducción. La Enfermedad de Addison (adrenalitis autoinmune aislada) es una enfermedad poco frecuente en niños. Al diagnóstico se detectan anticuerpos frente a la corteza suprarrenal y sus enzimas, pudiendo desarrollar posteriormente anticuerpos frente a otros tejidos endocrinos (síndrome poliglandular autoinmune). Por ello es necesario un seguimiento clínico, bioquímico e inmunológico de todos los casos.
Casos clínicos. Presentamos la revisión retrospectiva de tres pacientes con enfermedad de Addison de etiología autoinmune, de comienzo en la infancia.

	A	B	C
Antecedentes familiares relacionados		Madre, enfermedad de Addison	
Edad al diagnóstico (años)	11	9,5	8,5
Sexo	Niño	Niño	Niña
Clínica	3 semanas	4 semanas	4 semanas
Astenia	+	+	+
Anorexia	+	+	
Pérdida de peso	+	+	+
Apetencia por la sal	+	+	
Dolor abdominal y náuseas	+	+	+
Exploración física inicial			
TA (mmHg)	93/63	99/36	70/35
Indice Masa Corporal (Kg/m^2)	14,03	15,75	14,05
Hiperpigmentación melánica	+	+	
Na/ K (mmol/L)	127/ 4,7	135/6,1	121/5,2
ACTH (pg/mL)	525	79,7	> 1.200
Test de Synacthen (0,25 mg i.v.)			
Cortisol basal (mcg/dL)	4,6	< 1	2,7
Cortisol + 60 min. (mcg/dL)	4,23		2,3
Activ. Renina Plasmática ng/mL/h		29,9	21,4
Aldosterona (pg/mL)		< 50	
Anticuerpos antiadrenales (ACAs)	+	+	+
Otros autoanticuerpos	-	-	-
TSH (mcg/mL)	10,99	8,14	4,0

En todos los casos, el tratamiento sustitutivo con glucocorticoides y mineralcorticoides ha permitido el control adecuado de la enfermedad.
Conclusiones. La enfermedad de Addison es la causa más prevalente de insuficiencia suprarrenal primaria en la edad pediátrica, excluyendo la hiperplasia suparrenal congénita.

1) La detección de ACAs positivos es diagnóstica de la etiología autoinmune en pacientes con sintomatología y hallazgos analíticos compatibles con una insuficiencia suprarrenal. Las nuevas técnicas de detección de autoanticuerpos frente a los diferentes enzimas de la esteroidogénesis han mejorado la sensibilidad y especificidad del diagnóstico. *2)* La determinación seriada de otros autoanticuerpos en pacientes con enfermedad de Addison es necesaria para detectar precozmente la presencia de otras enfermedades autoinmunes asociadas.

85
HIPOGLUCEMIA SIN PÉRDIDA SALINA COMO FORMA DE PRESENTACIÓN DE LA INSUFICIENCIA SUPRARRENAL PRIMARIA EN LOS PRIMEROS DOS AÑOS DE VIDA

M.C. León, M. Gussinyer Canadell, D. Yeste Fernández, M. Albisu y A. Carrascosa Lezcano

Hospital Materno-infantil Vall d´Hebron. Barcelona.
Correo electrónico: mclement@vhebron.net

Introducción. La insuficiencia suprarrenal primaria (excluida la hiperplasia suprarrenal congénita) es una entidad rara en pediatría cuya etiología más frecuente es la autoinmune. Las formas congénitas se manifiestan durante los primeros años de la vida y clásicamente se describe la pérdida salina como la manifestación clínica inicial. Presentamos una serie de lactantes que presentaron hipoglucemia como forma de presentación de una insuficiencia suprarrenal primaria.

Objetivo. Describir la forma de presentación, diagnóstico etiológico y evolución de los casos de insuficiencia suprarrenal congénita primaria (excluida la hiperplasia suprarrenal) diagnosticados en nuestra unidad en los últimos 25 años.

Pacientes y métodos. Estudio retrospectivo de 7 pacientes (4 niños) diagnosticados de insuficiencia suprarrenal congénita primaria en base a los siguientes criterios: *1)* niveles de cortisol plasmático bajos (< 5 µg/dl) con ACTH elevada (> 500 pg/ml), *2)* diagnóstico durante los primeros 2 años de vida, *3)* ausencia de otras enfermedades autoinmunes, *4)* ecografía suprarrenal que descarte destrucción por proceso hemorrágico o infeccioso, *5)* 17-OH-progesterona < 200 ng/dl.

Resultados. Edad al diagnóstico: 9,3 ± 6,2 meses (1,5-15). Manifestaciones clínicas iniciales: hipoglucemia (n = 6, 85,7%), hiperpigmentación (n = 6, 85,7%), astenia (n = 3, 42,8%), hipotensión arterial (n = 2, 28,5%), deshidratación hiponatrémica con potasio normal (n = 1), deshidratación hiponatrémica con hiperpotasemia (n = 1) y convulsión hipoglucémica (n = 1).

Glucosa (mg/dl)	Na (mEq/L)	K (mEq/L)	Cortisol (µg/dL)	ACTH (pg/ml)
34,7 ± 7,4 (25-43)	131,0 ± 3,3 (127-135)	4,4 ± 0,6 (3,9-5,1)	1,2 ± 0,8 (0,5-2,6)	1.124,3 ± 128 (863-1.250)

Parámetros bioquímicos y hormonales al diagnóstico de los pacientes que presentaron hipoglucemia inicial (n = 6):

En el paciente con hiponaremia e hiperpotasemia se estudió el gen DAX-1 presentando mutación en el exon 1. El resto de pacientes están pendientes de estudio del gen MC2R.

Tratamiento inicial. Hidrocortisona+fludrocortisona (n = 6), hidrocortisona (n = 1).

Evolución. Edad actual: 16,5 ± 9,8 años (3,2-26,2). Tratamiento actual: hidrocortisona (n = 5), hidrocortisona+fludrocortisona (n = 1), prednisona (n = 1). Los 5 paciente mayores de 14 años presentan un desarrollo puberal completo. Una paciente pubertad precoz. 3 pacientes hipoglucemia coincidiendo con procesos infecciosos. Un paciente crisis de hipotensión.

Comentarios. En nuestra casuística la ausencia de pérdida salina con hiperpotasemia en 6 de los 7 lactantes con déficit de cortisol primarios hace pensar que la resistencia a la ACTH podría ser la causa más frecuente de insuficiencia suprarrenal primaria en el lactante y debería investigarse.

86
DÉFICIT CLÁSICO DE 3 BETA HIDROXIESTEROIDE DESHIDROGENASA DETECTADO A TRAVÉS DEL PROGRAMA DE SCREENING NEONATAL DE LA HIPERPLASIA SUPRARRENAL CONGÉNITA

J.I. Labarta Aizpún[1], S. Conde Barreiro[1], E. Mayayo Dehesa[1], A. Ferrández Longás[1], M.T. Calvo Martín[2] y L. Loidi Fernández de Troconi[3].

[1]Unidad de Endocrinología Pediátrica. [2]Sección de Genética. Hospital Infantil Universitario Miguel Servet. Zaragoza.
[3]Unidad de Medicina Molecular. Hospital Clínico Universitario. Santiago de Compostela. Zaragoza.
Correo electrónico: jilabarta@salud.aragon.es

RN mujer procedente de padres consanguíneos (primos hermanos). Embarazo: diagnóstico prenatal de atresia duodenal. Parto: cesárea urgente por riesgo de pérdida de bienestar fetal a las 37 semanas. Peso: 1.780 grs (SGA). *Exploración inicial.* RN mujer, microsómica, con pigmentación cutánea, genitales externos femeninos con clítoris hipertrófico, micorgnatia, dismorfia facial, polivalvulopatía, ductus arterioso y CIA. Intervenida en el periodo neonatal de atresia duodenal por pancreas anular. Determinación de 17OHP (nmol/L) en la prueba del talón (VN < 30): 1ª determinación: 118; 2ª determinación (2 semanas): 72, 3ª determinación (mes): 202. Ante la persistencia de la elevación de la 17OHP se solicita perfil suprarrenal. A los 35 días de vida presenta un cuadro de pérdida salina (Na: 116 mEq/L, K: 6,5 mEq/L, glucemia 73 mg/dL, pH: 7,33). Cariotipo: 46, XY. Exploración genital: seno urogenital único, vagina ciega, hipertrofia de clítoris, gónadas palpables en ambas regiones inguinales. Ecografía: testes en canal inguinal de 15 x 6 mms. Estudio hormonal: 17OHP: 11,68 ng/mL, ACTH: 95,0 pg/mL, cortisol: 18,6 mcg/dL, renina: 43,3 ng/mL/h, DHEA-s: 7,69 mcgr/mL, testosterona total: 1,6 ng/mL, testosterona libre: 7,37 pg/mL, androstendiona: 7,46 mg/mL, 11 desoxicortisol: 72,4 ng/mL. La presencia de un pseudohermafroditismo masculino XY con gónadas palpables y crisis de pérdida salina sugiere un trastorno de la síntesis de testosterona con participación suprarrenal y la elevación de la DHEA-s es consistente con el diagnóstico de una forma clásica de déficit de 3βHSD. Estudio del gen HSD3B2, locus 1p13.1: homocigota para la mutación Pro222Gln (CCA > CAA) que determina una ausencia de actividad de la isoenzima II presente en suprarrenal y gónadas[1]. Intervenida a los 17 meses de hernia inguinal bilateral y gonadectomía. La paciente ha seguido una evolución favorable con hidrocortisona y 9 alfa fluorhidrocortisona. Discusión: La elevación de la 17OHP se explica por la actividad conservada de la isoenzima I a nivel periférico (gen HSD3B1) y fue el dato inicial que motivó la realización del

estudio en esta paciente. La mutación Pro222Gln ha sido descrita previamente en dos pacientes de Algeria[1]. [1]*Moisan AM. J Clin Endocrinol Metab. 1999;84:4410-25.*

87
BRAQUIMETACARPIA: UN RETO DIAGNÓSTICO

C. Bezanilla Lopez, M. Orío Hernández, J. Guerrero Fernández y R. Gracia Bouthelier.

Hospital Infantil La Paz. Madrid.
Correo electrónico: carolabezanilla@yahoo.es

La braquimetacarpia (acortamiento del tercer, cuarto y quinto metacarpiano) en la infancia corresponde en la mayoría de los casos a Síndrome de Turner, Braquidactilia E, Acrodisostosis, Lery Weill u Osteodistrofia hereditaria de Albright. Recientemente se ha descrito una nueva alteración asociada a la existencia de braquimetacarpia: una delección terminal del brazo largo del cromosoma 2. Presentamos a continuación un caso clínico dónde se demostró esta alteración

Caso clínico. Acude a la consulta una niña de 5 años con síndrome a filiar que presenta braquimetacarpia del tercer, cuarto y quinto dedo.

A la exploración física presentaba: Talla normal, sobrepeso, retraso mental, asimetría facial, apertura palpebral disminuida, pabellones auriculares asimétricos, mala implantación dentaria, mamilas hipoplásicas y separadas, hipotonía axial y de cintura escapular, hiperlaxitud e hipoplasia de labios menores.

Entre sus antecedentes personales destacar embarazo, parto y período neonatal normal. Crisis comiciales desde los cuatro meses hasta los dos años de edad y retraso psicomotor intenso. Sus antecedentes familiares carecían de interés.

A través de la clínica y las pruebas complementarias, incluyendo cariotipo en sangre periférica, se descartaron los cuadros antes reseñados. Ante la ausencia de un diagnóstico etiológico se solicitó un cariotipo de alta resolución en la que se demostró l la deleción terminal del brazo largo del cromosoma 2.

Conclusión. La deleción del 2 q debe plantearse ante una braquimetacarpia asociada a rasgos físicos y mentales como los de nuestro caso. De todos los rasgos físicos asociados a la deleción del brazo largo del cromosoma 2, el retraso mental, la obesidad y la braquimetacarpia son los más característicos.

88
RAQUITISMO HEREDITARIO RESISTENTE A VITAMINA-D; A PROPÓSITO DE UN CASO

M.A. Fuentes Castelló, M.J. Belenguer, M.D. García, A. Ferré, E. Ruiz y F. Vargas

Hospital General Universitario de Elche. Elche. Alicante.
Correo electrónico: mafcros@yahoo.es

El Raquitismo hereditario resistente a vitamina D, también llamado Raquitismo vitamina D dependiente tipo II (y que cuando asocia alopecia es clasificado por algunos autores como tipo IIb) es el más infrecuente de los Raquitismos, al tiempo que el de más difícil manejo terapéutico. Aportamos nuestra reciente experiencia a ese respecto, derivada del presente caso y que consideramos de interés dadas las escasísimas referencias en la bibliografía.

Caso clínico. Lactante mujer de 19 meses, única descendencia de unos padres de origen norteafricano y primos hermanos entre sí, que consulta por dolor a la movilización de sus extremidades inferiores e hipoactividad; no bipedestación ni deambulación. No antecedentes de interés.

Exploración. P: 8.400 gr (p < 3): T: 71 cm (p < 3),P.C.: 48 cm (p-75). Hipotónica, hipoactiva e irritable al estímulo. Cabello ralo y muy escaso. Hiperlaxitud articular. Muñecas y tobillos con ensanchamiento a nivel de metáfisis distales. Hipomovilidad espontánea a nivel de miembro inferior derecho. No otros hallazgos patológicos.

Serie ósea. Fractura actual en fémur derecho y múltiples fracturas antiguas (fémur y peroné izquierdos, radios y cúbitos), osteopenia generalizada y ensanchamiento y desflecamiento de metáfisis de huesos largos ("en copa"); resto normal. Ca++: 6,2 mg/dl (VN: 8,5-10,6); P+: 3,4 mg/dl (VN:3,6-7); fosfatasa alcalina: 2.645 U/L (VN: 30-120). Orina de 24 h: Hipocalciuria acorde a su hipocalcemia y fosfaturia inadecuadamente normal para su hipofosfatemia, sugestivo de Hiperparatiroidismo secundario. La PTH así lo confirma: 500 pg/ml (VN: 7-53). Niveles de vitamina D al ingreso: 25 OH vitamina D de 55 ng/ml (VN: 8-80); 1,25 OH vitamina D > 190 pg/ml (VN: 16-42), lo que excluye la causa carencial y el déficit de hidroxilación respectivamente. La nula respuesta al Ca++/P+ orales y a análogos de 1,25 (OH)2 vitamina D (alfacalcidol y calcitriol) de modo creciente hasta llegar a dosis masivas (20 microgr/día) confirman la sospechada resistencia a la vitamina D a nivel de su receptor como causa de su severo y precoz raquitismo, a la espera de filiación mediante estudio genético.

Pocos días tras iniciar calcio IV en perfusión la calcemia se normaliza y descienden (sólo parcialmente) la F. Alcalina y la PTH. Se coloca cateter venoso central para aporte crónico de calcio IV (3,5 gr de Ca++ elemental/m2 de S.C./día en perfusiones nocturnas de 10 h). A los 3 meses la paciente deambula sin ayuda y 6 meses después la mejoría en cuanto a su osteopenia y estigmas de raquitismo en la serie ósea es llamativa aunque incompleta. Mantiene una alopecia parcial que empieza a ser significativa y pese a 4 bacteriemias en relación con su cateter (resueltas sin precisar su recambio) mantiene buena calidad de vida; el pronóstico, aún así, a largo plazo es inquietante.

Discusión. Se describe una gran heterogeneidad genotípica para este síndrome clínico que en más del 50% de los casos asocia alopecia de grado variable y que suele no responder incluso a dosis masivas de las formas activadas de la Vitamina D. El pronóstico vital a largo plazo pasa por el descubrimiento de nuevos análogos de la vitamina-D, con mayor capacidad de activación del receptor, y por la tolerancia de dosis muy altas de calcio oral (hasta el 10% de éste se absorbe sin mediar la vitamina-D).

89
PSEUDOHIPOALDOSTERONISMO TIPO I RENAL

I. Tarazona Csany, J.L. Badia[1], M. Esparza[1], C. Carles[2], F. Moreno[2] y V. Albiach[2]

[1]Hospital General de Castellón. [2]Hospital Infantil La Fe.
Hospital General de Castellón. Castellón.
Correo electrónico: tarazona_inm@gva.es

Introducción. Es una patología infrecuente producida por mutación en heterocigosis del gen receptor de la aldosterona NRC2

localizado en 4q31.1 que condiciona resistencia aislada a la aldosterona a nivel renal. Herencia AD y formas esporádicas.Debuta con fallo del crecimiento y sdre pierde sal (hiponatremia hiperpotasemia, acidosis metabólica) y valores elevados de renina y aldosterona, así como normalidad del resto de hormonas del eje hipotálamo-hipofisiario suprarrenal. Tratamiento con suplementos de CLNA inducen la recuperación del crecimiento y ganancia ponderal. De manera natural evoluciona hacia la mejoría espontánea con la edad, lo que permite suspender el tratamiento.

Caso clínico.

AF. Padres sanos sin patología en la infancia Hermana de 2 años sana

AP. Embarazo controlado sin patología, 40 s. Parto eutócico vaginal APGAR 9-10 Peso 3.500P p50 Talla 50 p50 PC 34 p50

Motivo de consulta. Remitida por su pediatra para estudio por estancamiento ponderal, rechazo de las tomas desde nacimiento, no otra sintomatología acompañante.Se detecta mala técnica alimentaria.

Exploración. Niña de 33 días con regular estado general, aspecto desnutrido, escaso panículo adiposo, turgencia cutánea disminuida ojos hundidos, mucosa oral seca GENITALES femeninos normales no hipertrofia de clítoris no hiperpigmentación. Peso 3.450 p 3Talla 52 p 25 PC 35 p3 TA

Analitica. Hemograma normal Glucosa 80 Na 119 K 6,8 Urea 25 CR 0,7 CL 93 PCR 3mg/l

Gasometría capilar PH 7,31, PCO 2 27, PO2 70, BI14 EB-9

Hormonas: ACTH 7,7pg/ml Cortisol 23,5µ/dl 17hidroxiprogesterona 5,3 ng/dl SDHEA < 150ng/m l A 21,4 ng/ml Testosterona 0,4 ng/ml.Todas normales excepto Renina > 300 pg/ml y Adosterona > 2.000 pg/ml.

Exploraciones complementarias. ECO Renal: Riñones de morfología y tamaño normal, buena diferenciación córtico medular.no se identifican suprarrenales.ECO abdominal-ginecológica: hígado, vesícula, bazo, útero y anexos normales. Función renal Normal. Urinocultivos X2 negativos. ECG normal Test del sudor 51.

Evolución. A su ingreso por un cuadro de deshidratación con hipoNA y hiper K y acidosis metabólica en el contexto de una mala técnica alimentaria, se intenta corrección hidroelectrolítica, ante la persistencia del cuadro se sospecha en síndrome pierde sal por déficit de 21 alfa hidroxilasa,por lo que tras extracción analítica hormonal se inicia tratamiento con hidrocortisona y 9alfafluorhidrodrocortisona y suplementos de CLNA con mejoría parcial.A la llegada del estudio hormonal con valores muy elevados de aldosterona y renina con normalidad del resto de analítica se diagnostica de PSEUDOHIPOALDOSTERONISMO TIPO I RENAL Se aumenta el CLNA 15-20 meq/k/día suspendiendo resto de medicación Apreciándose clara mejoría Revisión 5 meses .Peso 6.100 gr p10 Talla 61 p10 PC 41 p10 Analítica Suero NA 135 K5,5 CL 99 Urea 20 Cr 0,4 Osmolaridad 294. Orina NA 75 K 20 Osmolaridad 280 Gases capilares Ph 7,35, PCO 2 35, PO 2 53, Bi 20, EB-3 ACTH 10,2 pg/ml Cortisol 8.1#o/dl Aldosterona > 200 pg/ml Renina 274 pg/ml

Discusión. Debemos tenerlo en cuenta en el diagnóstico diferencial de los Sdre pierde sal.Los estudios genéticos aportan constantemente nuevas mutaciones.El estudio fenotípico y genotípico de los familiares indica una amplia variabilidad clínica y analitica. La evolución natural hacia la mejoría en 1-3 años permite indicar un buen pronóstico a los padres.

90
SÍNDROME DE KING: HIPERTERMIA MALIGNA Y CIFOESCOLIOSIS

J. Ferragut Martí, J. Rosell Andreo, M. Caimari Jaume, I. Sanpera Trigueros, J. Roldán Busto y M. Herrera Savall

Hospital Universitario Son Dureta. Palma de Mallorca.
Correo electrónico: jferragutmarti@yahoo.es

El síndrome de King suele deberse a mutación del gen receptor de rianodina (RYR1), localizado en 19q13,1. Se presenta en 1/15.000 anestesias en edad pediátrica.

Caso clínico. Varón de 12 años que consulta por talla baja. Nacido en Guinea, pesó 3.200 g.; tenía fisura palatina que provocó desnutrición y raquitismo. A los 6 años se intervino la fisura palatina, presentando hipertermia maligna con fallo renal. Padre 35 años, 175 cm, madre 34 años, 159 cm., guineanos. Exploración: talla 128 cm (- 3,3 SDS) peso 22 kg (-2,6 SDS).TA.109/72. Cifoescoliosis severa. Frente estrecha. Hipertelorismo. Protrusión ocular. Raiz nasal ensanchada. Voz nasal. Paladar alto, malposición dental. Auscultación cardiopulmonar normal. G3. P2. Criptorquidia derecha, teste izquierdo 8 ml. Pies en mecedora. Fuerza muscular disminuída. ROT normales. Marcha anómala, base de sustentación aumentada. Exploración oftalmológica: hipoplasia orbitaria, transparencia corneal, fondo de ojo normal. Analítica: hemograma, glucemia, creatinina, triglicéridos, colesterol, proteínas, GOT, GPT, Na, K, Ca, P, FA: normales. FT4 1,1 ng/dL. TSH 1,91 µUI/mL. FSH 5,1 mU/mL. LH 0,86 mU/mL. Cortisol 12,51 µg/dL. Testosterona 0,82 ng/ml. Test de clonidina: pico de GH 3,3 ng/ml. Megatest normal, salvo pico de GH 2,64 ng/mL. IGF-I 227 ng/mL. Ac antitransglutaminasa negativos. Cariotipo: 46, XY. Estudio molecular pendiente. Ecografía abdominal y testicular: ectasia de la vena renal izquierda, testículo izquierdo normal, el derecho no se detecta. Teleradiografía de columna: cifoescoliosis, sin hemivértebras. RM hipofisaria y columna: normal. Angio-TAC de columna y abdominal: escoliosis dorsolumbar, con compresión de la vena renal izquierda a nivel de la pinza aorto-mesentérica. Ecocardio-doppler color: normal. Función pulmonar: FV1 54,1%. FVC 45,6%. PESS normales.

Discusión. Presentamos un caso típico de síndrome de King. La severa cifoescoliosis comporta grave riesgo de insuficiencia respiratoria progresiva y comprime la vena renal izquierda, contribuyendo a la talla baja, junto a la desnutrición e infecciones en primera infancia. No existe déficit de GH, pese a la respuesta patológica a estímulos, dada la normalidad de IGF-I. El riesgo quirúrgico puede controlarse, pero sigue siendo alto por la reducción del volumen pulmonar. Ello agrava el pronóstico, pero deberá intervenirse si se quiere prolongar su supervivencia.

91
HIPERPARATIROIDISMO PRIMARIO POR HIPERPLASIA PARATIROIDEA CON HIPERCACEMIA DE COMIENZO NEONATAL

D. López de Lara, J. Sánchez del Pozo, J. Cruz Rojo, M.E. Gallego Gómez y G. LLedó Valera

Hospital Doce de Octubre. Madrid.
Correo electrónico: dldlara@yahoo.es

Niña de 9 dias de vida, con ureterohidronefrosis que es remitida a la consulta de endocrinología infantil para estudio de hi-

	Calcemia	Fosforemia	PTH	Ca/creatorina	RT fósforo	FA
1 mes	12,6	5,1		0,14		
12 meses	13,12	3,31	52,1			697
4a	12,24	2,73	49,8	0,254	65,84	646
5a 4m	12,05	3,25	37,3	0,37	75,56	500
6a 8m	11,99	2,62	26,7	0,46	78,8	518
7a 3m	11,4	2,6	75,8			435
7a 5m	11,8	2,72	88,5	0,11		
7a 8m	11,74	2,73	107	0,28		579
7a 10m	11,69	2,66	134	0,3		
1ª CIRUGÍA						
7a 11m	10,7	2,5	64,4			442
7a 11m	11,8	2,9	42,8			
8a 1m	10,5	2,7	98,9			541
8a 6m	11,7	2,9	106			489
2ª CIRUGÍA						
9a	7,13	5,5	6,4			517
9a 1m	7,75	5,7				519
9a 2m	7,38	4,9	14,9			463
10a	8,5	5,3	17,3	0,07		355

percalcemia, al hallarse en el control bioquímico prequirúrgico una calcemia de 12,6 mg/dl con un fósforo de 5,1 mg/dl.
Antecedentes familiares. Problema social, resto sin interés para el caso actual.
Antecedetes personales. Embarazo controlado.Tratamiento durante el mismo con valproato y carbamacepina por epilepsia materna. Diagnóstico prenatal de malformación renal. Parto eutócico. Recién nacido a término con peso, longitud y p.cefálico normales para la edad gestacional.Heminefrectomía izquierda al mes de vida con retraso ponderoestatural y madurativo posterior.
Exploración física. Peso, talla y perímetro cefálico entre -1 y -2 DS. Trigonocefalia, nariz en silla de montar, epicantus bilateral, micrognatia, paladar ojival, pabellones auriculares de implantación normal, uñas hiperconvexas e hipoplásicas.ACP: soplo sistólico.Abdomen y genitales normales. Exploración neurológica normal.
Evolución. Ante la hipercalcemia y el fenotipo peculiar, se descartó la presencia de síndrome de Williams mediante análisis genético.Debido a problemas sociales, la paciente dejó de acudir a la consulta desde el año de vida hasta los 4 años, cuando reanuda las visitas. Desde los 4 a los 7 años la paciente presentó hipercalcemia (calcio séricos entre 11,4 y 12,6 mg/dl), con valores normales de PTH (valores entre 26 y 37 pg/ml; normal de 15 a 60 pg/ml) y sin hipercalciuria; siendo el resto de estudio hormonal normal. A partir de los 7 años presenta elevación progresiva de PTH (hasta 134 pg/ml) con hipercalcemia e hipofosforemia. Se realizó ecografía cervical y gammagrafía con sextamibi compatibles con adenoma paratiroideo izquierdo (RMN mediastínica, estudio familiar de MEN y serie ósea normales). Se resecó dicha lesión (anatomía patológica: restos tímicos), persistiendo valores de calcio y PTH elevados. Por este motivo un año después se realizó paratiroidectomía subtotal (resección de 3 paratiroides), normalizándose los valores de PTH.Posteriormente tendencia a la hipocalcemia por lo que actualmente recibe tratamiento con calcio y vitamina D.
Juicio clínico. Hiperparatiroidismo primario por hiperplasia paratiroidea.
Conclusión. El hiperparatiroidismo primario es un trastorno muy infrecuente en la infancia. El diagnóstico diferencial se da entre la hiperplasia paratiroidea y el adenoma paratiroideo siendo en ocasiones difícil de establecer.

92
OSTEOPOROSIS Y DEFORMIDADES ÓSEAS: SÍNDROME DE WINCHESTER

M. Orío Hernández, J.Guerrero Fernández, C. Bezanilla López, M.A. Molina Rodriguez, I. González Casado y R. Gracia Bouthelier

Hospital Universitario La Paz. Madrid.
Correo electrónico: yeyaorio@yahoo.es

Introducción. La osteoporosis infantil es una entidad infrecuente de etiología diversa, consistente en la disminución de la masa ósea, la cual supone una reducción de la resistencia y elasticidad del hueso, condicionando la aparición de fracturas patológicas.
Caso clínico. Niño de 13 años que consulta por osteoporosis, dolor y deformidades progresivas desde la primera infancia. Incapacidad para deambular desde hace 2 años y múltiples fracturas por traumatismos de baja intensidad. Antecedentes: Padres consanguíneos (primos hermanos), sanos, ambos de origen marroquí. Hermano de 20 años con igual sintomatología. Se desconocen más antecedentes familiares y personales. A la exploración, peso: 25 kg ($p < 3$), talla: 145 cm (p 3-10); hipertricosis en extremidades superiores e inferiores; cifosis torácica; manos en garra; deformidad de ambos codos; miembro inferior derecho acortado; pies cavos y en adducto; atrofia muscular generalizada.

Estudios realizados. Sistemáticos de sangre y orina: normales; VSG: 22 (1ª h); PTH y vit D_2: normales. Densitometría ósea (L1-L4): Z-score: - 4,3. Electromiografía: Sin alteraciones. Serie ósea: intensa osteopenia generalizada, ausencia de carpos, sinóstosis interfalángica en manos, incurvación de fémur derecho, fractura-luxación de ambos codos, cifosis torácica. Estudio oftalmológico: agudeza visual bilateral 10%, posible queratocono, córneas adelgazadas y disminución de presión intraocular y de diámetro papilar bilateral. Recibe pamidronato IV y se solicita GH exógena con fines compasivos, a la espera de la corrección quirúrgica de sus deformidades óseas.

Discusión. Los hallazgos encontrados son compatibles con el síndrome de Winchester, entidad infrecuente y de herencia autosómica recesiva. Es un cuadro de osteolisis multicéntrica de predominio carpotarsal e interfalángico, grave osteoporosis generalizada, contracturas articulares progresivas y frecuentes alteraciones corneales y cutáneas. Existe asociación a la mutación en el gen de la metaloproteinasa 2 (cr.16q13), en nuestro caso pendiente de resultados.

Conclusión. A pesar de tratarse de cuadros infrecuentes, los casos de osteoporosis infantil requieren estudio y tratamiento precoces, tanto por su potencial gravedad, como por la posibilidad de realizar un consejo genético oportuno.

93
TALLA FINAL EN NIÑAS CON PUBERTAD PRECOZ CENTRAL

A. González Vergaz, B.García Cuartero y S.Herranz Antolín

Hospital Severo Ochoa. Leganés. Madrid.
Correo electrónico: agonzalez.hsvo@salud.madrid.org

Introducción. El inicio precoz de la pubertad es un motivo de consulta frecuente, existiendo diferentes formas clínicas que nos plantean que criterios emplear para realizar o no tratamiento frenador y si la elección terapéutica ha sido adecuada.

Objetivos. *1)* Analizar las características clínicas y de las pruebas complementarias de niñas diagnosticadas de pubertad precoz central que han alcanzado talla adulta. *2)* Evaluar las diferencias entre pacientes que recibieron tratamiento frenador y las no tratadas.

Material y métodos. Estudio retrospectivo de 24 pacientes diagnosticadas de pubertad precoz central, diez de las cuales recibieron tratamiento con triptorelina valorando antecedentes familiares: edad de la menarquia y talla diana, datos de la exploración física y resultados de pruebas complementarias: edad ósea en la primera visita y tras la menarquia (método de Greulich y Pyle), volumen y longitud uterina por ecografía, cociente LH/FSH valorando pico máximo del test de LHRH y hallazgos en la resonancia magnética cerebral. El pronóstico de talla se realizó según método de Bayley-Pinneau.

	No tratamiento	Tratamiento	
Edad telarquia	7,14 (0,58)	6,96 (0,35)	ns
Edad consulta	8,13 (0,85)	8,00 (0,55)	ns
Talla inicial (cm)	134,72 (9,70)	134,28 (7,66)	ns
IMC inicial (%)	18,7 (2,66)	21,08 (3,09)	ns
IMC final (%)	22,97 (3,13)	27,11 (4,84)	P < 0,02
Pronóstico talla (cm)	163,24 (9,32)	159,30 (8,21)	ns
Talla final (cm)	156,67 (7,57)	158,51 (5,61)	ns

Resultados. No hay diferencias entre la edad de la menarquia materna y la talla diana entre ambos grupos.
Los datos clínicos quedan reflejados en la tabla.
No hay diferencias estadísticamente significativas entre las variables de las pruebas complementarias.

Comentarios. *1)* Nuestras pacientes alcanzaron una talla final acorde a su talla diana. 2) El pronóstico de talla inicial sobrevalora la talla final en niñas no tratadas. 3) Las pacientes tratadas incrementaron significativamente su IMC.

94
PUBERTAD PRECOZ Y TALLA BAJA COMO FORMA DE PRESENTACIÓN DEL SÍNDROME DE WILLIAMS

E. Ciriza Barea, M. Chueca Guindulain, S. Berrade Zubiri, M. Aizpun Armendariz, M. Artigas Lopez y M. Oyarzabal Irigoyen

Hospital Virgen del Camino. Pamplona.
Correo electrónico: ecirbar@alumni.unav.es

Antecedentes y objetivos. El síndrome de Williams está causado por una deleción (de novo o heredada de forma AD) en el locus 7q11.2, que incluye el gen de la elastina y se caracteriza por retraso psicomotor, alteraciones cardiovasculares, endocrinas y del crecimiento, hipotonía, hiperlaxitud ligamentosa y unos rasgos faciales y de comportamiento característicos.

Caso clínico. Niña de 10 años controlada en el servicio de Endocrinología Pediátrica por talla baja y pubertad precoz, en tratamiento con análogos LH-RH desde los 7 años. Presenta retraso mental y un fenotipo peculiar por lo que se solicita consulta al Servicio de genética.

Antecedentes personales: retraso psicomotor; es muy sociable.

Exploración física: fenotipo compatible con síndrome de Williams: estrechez bitemporal, frente amplia, hinchazón periocular, hendiduras palpebrales cortas, hipoplasia malar, nariz bulbosa, mejillas llenas y caídas, labios carnosos. Voz ronca. Laxitud articular, genu valgum, pie plano, uñas hiperconvexas.

Estudio citogenético. Delección en heterocigosis en región ish 7q11.23

Diagnóstico genético. Síndrome de Williams

Seguimiento. Control de hormonas tiroideas, función renal, ecografía abdominal, oftalmología, audiometría y estudio cardiológico, así como una evaluación psiquiátrica y adaptación curricular.

Conclusiones. La presentación de talla baja y/o pubertad precoz acompañadas de retraso mental o fenotipo peculiar nos deben hacer pensar en este síndrome y es importante descartarlo ya que puede tener asociadas otras anomalías.

95
CORRELACIÓN FENOTIPO-GENOTIPO EN UNA SERIE DE 10 PACIENTES CON SÍNDROME DE NOONAN

L. Ruiz Pérez, M. Zapico Alvarez-Cascos, B. Ezquieta[1]

Hospital General Universitario de Alicante. Alicanter. [1]Hospital Gregorio Marañon. Madrid.
Correo electrónico: lorearuiz@hotmail.com

Introducción. El síndrome de Noonan (SN) es un síndrome 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 en-

contrado 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. Se han descrito 19 mutaciones, siendo la más frecuente N308D. En relación con esta mutación se ha observado un mayor índice de estenosis pulmonar (EP).

Material y métodos. Se realizó examen clínico, estudio cardiológico y genético molecular en 10 pacientes afectos de SN. Para el estudio genético se realiza extracción de DNA por procedimientos estándar a partir de sangre entera en EDTA. PCR ysecuenciación directa de las regiones codificantes y de fronteras intrón/exón del gen PTPN11 (descrito por Kosaki et al, J Clin Endocrinol Metab 2002).

Resultados. Ver tabla a pie de página.

Conclusiones. Todos los pacientes de nuestra serie que presentaron cardiopatía fueron positivos para el estudio PTPN11. No encontramos una correlación directa entre el tipo de cardiopatía y las mutaciones descritas hasta el momento. La serie que presentamos es escasa y no nos permite emitir una conclusión definitiva.

96
AMENORREA PRIMARIA EN LA ASOCIACIÓN MURCS: A PROPÓSITO DE UN CASO

M.A. Molina Rodríguez, P. Díaz Pernas, F. Santos Simarro, J. Yebra Yebra y R. Gracia Bouthelier

Hospital Infantil La Paz. Madrid.
Correo electrónico: mansion_pernas@hotmail.com

Acude a nuestra consulta paciente de 6 años por presentar talla baja e hipoplasia primer dedo mano derecha. Como antecedentes personales de interés muestra escoliosis y nefrectomía izquierda por riñón multiquístico. Menarquia materna a los 18 años. En el estudio realizado se descartó síndrome de Fanconi. Cariotipo 46XX sin roturas cromosómicas. Progresión puberal hasta Tanner IV sin menarquia a los 16 años. En la ecografia pélvica se visualizan ambos ovarios con ausencia de fundus uterino y de los dos tercios superiores de la vagina. Por esta razón en el servicio de Ginecología se le extirpa un cuerno uterino rudimentario y se confirma la agenesia de la parte superior de la vagina, realizándose el diagnóstico de agenesia de los derivados de los conductos de Müller.

La asociación MURCS aúna la ausencia de los derivados mullerianos (MU), con alteración renal (R) y displasia de los somitas cervico-torácicos (CS) que originan malformaciones vertebrales, costales y de los miembros superiores. El fallo aislado en el desarrollo de los conductos de Müller durante la vida intrauterina, con agenesia secundaria de las trompas, el útero, el cervix y los dos tercios superiores de la vagina se denomina síndrome de Mayer Rokitansky. Las mujeres afectas tienen cariotipo 46XX, ovarios, genitales externos y eje hipotálamo-hipófiso-gonadal normales. Dado que la función ovárica no está alterada, los caracteres sexuales secundarios se desarrollan en su secuencia habitual. La presentación más frecuente es la ausencia de menarquia, siendo la segunda causa de amenorrea primaria tras el síndrome de Turner. Es necesario realizar diagnóstico diferencial con otras causas de amenorrea primaria (síndrome de Turner, síndrome de insensibilidad completa a los andrógenos) y con otros espectros de malformaciones asociadas o no a la agenesia de los derivados mullerianos (aso-

Casos	Edad al Dx	Talla (DE)	Facies típica*	Alt. cardíaca	Otros signos clínicos	Mutación genética
1. H	4a 9m	99,4 (-2,7)	Si	EP/CIA	Cúbitus valgus Tórax tonel	N308D
2. H**	19a 7m	154,6 (-3,8)	Si	No	Cubitus valgus Clinodactilia	N308D
3. H	8a 11m	114,7 (-4)	Si	EP	Cubitus valgus Tórax tonel Criptorquidia	F285S
4. H	6a 5m	120,2 (-1,6)	Si	No	Cubitus valgus Tórax tonel	Negativo
5. M**	9a 5m	148 (-2,8)	Si	EP D. aórtica	Cubitus valgus Tórax tonel	N308D
6. M**	10a	142,8 (-3,5)	Si	EP D. aórtica	Cubitus valgus Clinodactilia	N308D
7 .H	3a 8m	101 (-2,3)	Si	No	Cubitus valgus Tórax tonel	Negativo
8. M	8a	127 (-2,17)	Si	No	Cubitus valgus Tórax tonel Clinodactilia	Pendiente
9. M	10a10m	133,9(-2,9)	Si	EP	Cubitus valgus Tórax tonel	F285L
10. M	9a 6m	143,5 (-2,6)	Si	EP	Cubitus valgus Torax tonel	Negativo

*Hipertelorismo, implantación baja de fisuras palpebrales, ptosis.
**Miembros pertenecientes a la misma familia. Caso de transmisión familiar.

ciación VACTER, síndrome de Klippel-Feil, síndrome de Goldenhar, CHARGE, anemia de Fanconi).

97
PANHIPOPITUITARISMO EN ANEMIA DE FANCONI

N. Martínez Espinosa, I. Peláez Pleguezuelos, J.A. Cózar Olmo, E. García Vena, E. Caro Cruz y J. De la Cruz Moreno

Complejo Hospitalario de Jaén. Jaén.
Correo electrónico: noemares@hotmail.com

Introducción. La Anemia de Fanconi (AF) es un infrecuente trastorno autosómico recesivo, caracterizado por una amplia gama de manifestaciones clínicas: insuficiencia medular progresiva, alteraciones fenotípicas que afectan a piel-eje radial-talla; especial predisposición al desarrollo de neoplasias y frecuentes alteraciones endocrinológicas asociadas. En la actualidad se conocen numerosas mutaciones genéticas implicadas, destacando por su frecuencia: FANCA (16q24,3; 65%), FANCC (9q22,3; 15%), FANCG (9p13; 10%). Según el Registro Internacional de Anemia de Fanconi el 81% de los casos padecen alguna alteración endocrina. De éstos, el 100% presentan una secrección espontánea anormal de GH anormal. Otras posibles endocrinopatías a destacar son: hiperinsulinemia, DM o intolerancia a HdC, hipotiroidismo, déficits de TBG.

Objetivo. Presentación de un panhipopituitarismo con diagnóstico final de AF.

Caso clínico. Niña de 9 años, de nacionalidad inglesa, con pancitopenia severa en estudio preoperatorio. Refiere astenia y anorexia en los últimos meses.

Antecedentes personales. Panhipopituitarismo en tratamiento hormonal sustitutivo, diagnosticado a los 3 meses de vida. Pulgar supernumerario en mano derecha intervenido con un año de edad. Hipoacusia bilateral de conducción. Gastrostomía a los 3 años de edad que mantiene hasta los cinco años.

Exploración física. Palidez de piel y mucosas. No petequias. Equímosis en zonas de punción. Cinco manchas café con leche distribuidas por espalda, abdomen y extremidad inferior derecha. Cicatrices en abdomen (gastrostomía) y primer dedo de la mano derecha (extirpación de pulgar supernumerario).

Exploraciones complementarias. Hemograma al ingreso: leucocitos 3.060 (N. 500, L. 2.260; M. 160); Hb 5 gr/dl; VCM 123,9 fL; plaquetas 11.000. Se inicia protocolo de estudia de aplasia medular (antes de realizar las pertinentes trasfusiones), destacando los siguientes Resultados. Aspirado de MO que evidencia aplasia medular sin otros hallazgos. Estudio de fragilidad cromosómica con test de diepoxibutano: positivo.

Diagnóstico. ANEMIA DE FANCONI. Se completa el estudio con diversas pruebas de imagen, apreciándose en la RMN cerebral neurohipófisis ectópica, adenohipófisis de pequeño tamaño y disminución del tamaño del tallo pituitario.

Conclusiones. *1)* El panhipopituitarismo presente en la paciente está justificado por una causa anatómica visualizada en la RMN cerebral. En la mayoría de pacientes con AF no se evidencia una clara etiología de las disfunciones endocrinológicas que asocian, de ahí el interés del caso. *2)* El diagnóstico de AF suele ser tardío (4-14 años de edad) ya que la insuficiencia medular se pone de manifiesto de forma progresiva. Ante la asociación de alteraciones endocrinas y anomalías fenotípicas hay que realizar un diagnóstico diferencial, considerando AF como una de los diagnósticos posibles.

98
REVISIÓN DE LOS CASOS DE PANHIPOPITUITARISMO EN UN SERVICIO DE ENDOCRINOLOGÍA PEDIÁTRICA

I. González Casado, C. Bezanilla López, M. Orío Hernández, J. Guerrero Fernández y R. Gracia Bouthelier

Hospital Infantil La Paz. Madrid.
Correo electrónico: igonzalezc.hulp@salud.madrid.org

El hipopituitarismo es un síndrome clínico, resultante de la deficiencia de una o varias hormonas anterohipofisarias. Cuando se asocian varios déficits hormonales hablamos de *panhipopituitarismo* o déficit hipofisario múltiple. Su etiología es múltiple y el momento de presentación variable.

Se revisaron los 29 casos vistos durante los últimos años. De ellos, 15 (51,7%) son mujeres y 14 (48,3%) varones. La edad actual es de 12,06 ± 6 años, (1-20 años) y la edad media al diagnóstico fue de 5,45 ± 4,5 años (1 mes-14,5 años).

El motivo de consulta más frecuente fue talla baja (55,2%), siendo otros: cirugía por tumoración intracraneal (20,7%), micropene con criptorquidia (10,3%), colestasis neonatal (10,3%) y displasia septo-óptica (3,4%).

En la RMN se encontró hipoplasia hipofisaria con tallo interrumpido y neurohipófisis ectópica en 22 pacientes (75,9%), displasia septo-óptica en un paciente (3,4%) y en los seis casos restantes (20,7%) los hallazgos de la cirugía por tumoración craneal. Lo más frecuente (41,4%) fue la asociación de cuatro déficits hormonales (GH + TSH + ACTH + FSH/LH), de instauración progresiva. En el 31% de los casos se halló déficit de GH aislado, en el 17,2% déficit de GH y TSH, en el 6,9% déficit de GH, TSH y ACTH y en el restante 3,4% déficit de GH y ACTH. En todos ellos se administró el tratamiento sustitutivo correspondiente al déficit hormonal encontrado.

Conclusiones. El hipopituitarismo es una patología infrecuente, cuyo diagnóstico de sospecha es clínico y que precisa confirmación mediante estudio hormonal y radiológico, siendo la RMN la técnica de elección. Requiere seguimiento estrecho y prolongado, dado que los déficits hormonales pueden instaurarse a lo largo de la vida.

99
TRANSTORNO NEUROENDROCRINO Y ANESTESIA. A PROPÓSITO DE UN CASO

A. Caro Jaen, G. Castilla Peinado, S. Villar Jimenez, E. Caro Cruz, Contreras de la Fuente.

Hospital Universitario Ciudad de Jaén. Jaén.
Correo electrónico: acarojaen@hotmail.com

Introducción. La destrucción de la adenohipófisis conduce a un cuadro clínico de insufiencia hipofisiaria, con atrofia de las glándulas endocrinas que dependen de la misma: tiroides, suprarrenales, gónadas, hormona de crecimiento y prolactina, que sin tratamiento es incompatible con la vida.

Caso clínico. Paciente de 5 años de edad, con antecedentes personales de parto distócico, periodo neonatal patológico, enterocolitis necrotizante y panhipopituitarismo diagnostica-

do a los 2 años. Actualmente en tratamiento con corticoides, hormona tiroidea, anticonvulsionantes y hormona de crecimiento.
Acude a urgencias por presentar abdomen agudo y con la sospecha de apendicitis aguda se procede a la intervención quirúrgica. *Estudio preanestésico*. Facies inespresiva, pálida y abotargada. Ausencia de vello facial, desarrollo psicomotor normal, disminución de la estatura. Últimas exploraciones complementarias: hemograma con discreta plaquetopenia, ACTH, cortisol y hormonas tiroideas normales.
Procedimos a la realización de una anestesia general balanceada. *Premedicación*. Midazolam y atracurio, secuencia de induccion intubación: Propofol, atracurio y fentanilo. Mantenimiento: oxígeno más protóxido más sevoflurano más fentanilo. La intervención y el postoperatorio transcurrieron con normalidad, siendo dada de alta a los 7 días.
Conclusiones. *1)* El panhipopituitarismo no necesariamente implica mayor riesgo anestésico si es conocido y se instaura tratamiento sustitutivo adecuado. *2)* En situaciones de estres, intervenciones quirúrgicas, etc. se precisa siempre un aumento de las dosis de corticoides.

100
DIABETES INSÍPIDA COMO CLÍNICA INICIAL DE GERMINOMA DEL TALLO HIPOFISARIO

M.J. Chueca Guindulain, M. Oyarzábal[1], J. Molina2, J. Esparza[3], M. Sagaseta[2], S. Berrade[1], M. Dorronsoro[4] y E. Portillo[5]
[1]Unidad de Endocrinología. [2]Oncología. [3]Radiología Pediátricas, Hospital Virgen del Camino. [4]Servicio Anatomía Patológica, [5]Neurocirugía del Hospital de Navarra. Pamplona.
Correo electrónico: mchuecag@cfnavarra.es

Presentamos el caso de un niño diagnosticado de diabetes insipida central idiopática a los $7^{11/12}$ años de edad con estudios de imagen (RMN del área hipotálamo-hipofisaria: ausencia de señal de la neurohipofisis) y genético normal. Clínicamente bien compensado bajo tratamiento con DDAVP. Seguimiento periódico en Endocrinología ante la posibilidad de aparición evolutiva de patología orgánica tumoral. A los 11 meses notan desarrollo genital de rápida progresión (testes de 8-10 cc hiperpigmentados con vello genital y pene G3P3), cefalea ocasional y sensación de mareo. Analítica compatible con pubertad precoz no dependiente de gonadotrofinas:
LH: 0,1 mU/ml; FSH: 0,1 mU/ml; *Testosterona: 10,66 ng/ml*
ACTH: 29,1 ng/l; Cortisol: 22,9 µg/dl; IGF-1: 210 µg/l
β-HCG: 42 mU/ml; AgCE: 0,2 ng/ml; Prolactina: 79,96 ng/ml
α fetoprot: 2,5 ng/ml. FT4 1,8 ng/dl; TSH 2,8 mUI/ml.
Líquido cefalorraquídeo: LDH: 12 U/l; β HCG: 1; αfetoprot.: < 1
La R.N.M muestra engrosamiento del tallo hipofisario que se acompaña de lesión nodular en adenohipofisis (que no capta contraste) y ausencia de señal de neurohipófisis. Ante la sospecha de Germinoma del tallo se realiza biopsia transesfenoidal, encontrándose tumor maligno poco diferenciado, con diagnóstico A-P de Germinoma.
Se deriva a Oncología Pediátrica para tratamiento quimioterapico (4 ciclos con: Etopósido, Carboplatino, Ifosfamida) y posterior radioterapia, según protocolo de la Sociedad Internacional de Oncología (SIOP CNS GCT 2003). La evolución clínica ha sido satisfactoria (involución de la pubertad) desapareciendo la masa, y sin otros déficits hormonales añadidos.
Conclusión. Destacamos la importancia del seguimiento de pacientes diagnosticados de Diabetes Insípida Central Idiopática con RNM periódicas, pues la diabetes insipida puede preceder en años a las alteraciones radiológicas.
La buena respuesta a la quimio y radioterapia de estos tumores, evita la cirugía agresiva en la mayoría de los casos, reduciendo la morbilidad y produciendo menores efectos a largo plazo.

101
INSUFICIENCIA SUPRARRENAL Y SÍNDROME DE PEARSON

M.P. Martín-Tamayo Blázquez, M. Núñez Estévez, E. Galán Gómez, P. Méndez Pérez, J.M. García Blanco y E. Hidalgo-Barquero del Rosal
Hospital Materno-Infantil Badajoz. Badajoz.
Correo electrónico: mpmtamayo@hotmail.com

Introducción. El Síndrome de Pearson es una citopatía mitocondrial que se produce por la delección del DNA mitocondrial que ocasiona un déficit de la NADH oxidasa de la cadena respiratoria. Sus primeras manifestaciones son afectación de la hematopoyesis (produciendo anemia macrocítica, trombopenia y neutropenia) y de la función pancreática exocrina, y uno de los signos básicos del síndrome lo constituye la acidosis metabólica, no presentando afectación neuromuscular. Los niños afectados suelen morir antes de los tres años y los que sobreviven desarrollan más tarde un fenotipo de Kearns-Sayre.
Caso clínico. Niño de 7 años que al realizar estudio de anemia sideroacréstica a los 4 meses de edad es diagnosticado de Síndrome de Pearson con delección única en el DNA mitocondrial. Desde entonces ha sido ingresado en numerosas ocasiones por vómitos con descompensación metabólica, durante los cuales ha presentado disfunción tubular renal. Presenta insuficiencia pancreática exocrina desde los primeros años de vida, y retinosis pigmentaria desde los seis años. Es diagnosticado de hipoparatiroidismo e insuficiencia suprarrenal coincidiendo con descompensación metabólica por vómitos a los seis años, motivo por el cual es enviado a nuestra consulta. Se realiza una vez superado el proceso agudo determinación de PTH: inferior a 2,5 pg/ml, 25-OH-vitamina D, 1,25-OH2-vitamina D, Calcio (en tratamiento con calcio oral desde el episodio agudo) y Fósforo: normales. ACTH: 532,4 pg/ml (normal: 6-56), Cortisol: 10,7 mcg/dl (normal: 10-25), cortisol libre urinario: 9,4 ng/24 h (normal: 20-100), aldosterona: 103 pgr/ml (normal: 97-626), ARP: 10,4 ng/ml (normal: 1,5-5,7), 17-OH-Progesterona y 17-OH-Pregnenolona: normales, anticuerpos antiadrenales: positivos, RMN craneal, que visualiza neurohipófisis ectópica y RMN abdominal, que muestra páncreas con cambios grasos de forma difusa y glándulas suprarrenales no visibles. Se repite un mes después ACTH y cortisol manteniendose en valores similares.
Se confirma el diagnóstico de hipoparatiroidismo e insuficiencia suprarrenal secundaria a enfermedad mitocondrial (Síndrome de Pearson) e inicia tratamiento con hidroaltesona.
Discusión. Aunque las manifestaciones clínicas más significativas del Síndrome de Pearson son la anemia y la insuficiencia pancreática, se ha descrito su relación con alteraciones renales, oftalmológicas, hepáticas y endocrinas, siendo dentro de estos últimos, los más frecuentes, el hipoparatiroidismo y la insuficiencia suprarrenal.

102
SÍNDROME POLIGLANDULAR TIPO I CON INSUFICIENCIA SUPRARRENAL

A. Vela, A. Aguayo, I. Rica y P. Martul
Hospital de Cruces. Barakaldo/Vizcaya.
Correo electrónico: anibalaguayo@bbknet.com

Introducción. El síndrome poliglandular autoinmune es una enfermedad autosómica recesiva que presenta trastornos del sistema inmunitario con autodestrucción de los tejidos principalmente las glándulas endocrinas.

Caso clínico. Niña de 8 años de edad de origen rumano remitida a nuestra consulta con el diagnóstico de hipotiroidismo e hipoparatiroidismo. Antecedentes familiares: padres sanos no consanguíneos. Una hermana sana. Antecedentes personales: Embarazo bien controlado. Parto eutócico a término, peso 3.050 gr, Longitud: 55 cm. Queratitis a los 2 años de edad. Candidiasis bucal en dos ocasiones a los 5 años. Exploración física: Peso: 17,8 kg (p 10), Talla: 118 cm (p 10), fotofobia intensa, alopecia areata en cuero cabelludo y queilitis angular, hipoplasia del esmalte dentario. Siendo el resto de la exploración normal.

Evolución. Ante el cuadro clínico y la presencia de dos enfermedades endocrinológicas se sospecha la existencia de un síndrome poliglandular autoinmune. Analítica: Bioquímica normal salvo Na: 129 meq/L, y transaminasas elevadas (GOT 91 U/L, GPT 96 U/L) Hormonas:T-4L: 2 ng/dl, TSH 2.56 µU/ml, Cortisol basal 23 µg/dl, Actividad de renina plasmática (ARP) 80,6 ng/ml/h, aldosterona 79 pg/ml. Estudio autoinmunidad: Acs transglutaminasa, anti-IA2 y anti GAD negativos. Anticuerpos: antiTPO 130 UI. (normal 0-75), Anti-insulina: 66 nU/ml (normal < 40), Anti 21-OH 0,34 (normal < 0,1), anti músculo liso + 1:100, anti células parietales + 1:200. En tratamiento con levotiroxina y Vitamina D que se ajustaron según los controles. Evaluada por el oftalmólogo pediátrico que informa la presencia de una queratitis severa en tratamiento local con metilprednisolona. Ante la presencia de trastornos hidroelectrolíticos, ARP muy elevada, aldosterona < 30 pg/ml y cortisol basal 18 µg/dl, ACTH hemolizado se interpreta como una insuficiencia de mineralcorticoides y se inicia tratamiento con 9α- fluor hidrocortisona. En el contexto de un proceso infeccioso presenta shock séptico que requirió ingreso en la unidad de cuidados intensivos donde se inició tratamiento con hidrocortisona, con buena evolución. Actualmente en tratamiento con Levotiroxina, hidrocortisona, 9α - fluorhidrocortisona, vitamina D y calcio vía oral.Pendiente estudio del gen AIRE

Conclusión. Ante la presencia de Anticuerpos 21-hidroxilasa positivos aunque la insuficiencia puede afectar exclusivamente a los mineralocorticoides, se debe extremar las precauciones ante la posible aparición de una insuficiencia suprarrenal completa.

103
MIXEDEMA Y MACROORQUIDISMO EN UN ADOLESCENTE CON TIROIDITIS AUTOINMUNE ATRÓFICA

M. Caimari Jaume, J. Ferragut Martí, M. Cabiro Echeverria, I. Fernandez Fernandez, S. Yeste Gonzalez y A. Mas
Hospital Universitario Son Dureta. Palma de Mallorca.
Correo electrónico: mcaimari@hsd.es

El mixedema es un edema causado por depósito cutáneo anormal de mucopolisacáridos, por deficiencia de hormonas tiroideas. Es una manifestación atípica del hipotiroidismo en edad pediátrica.

Caso clínico. Varón de 14 años que presenta hinchazón supraclavicular bilateral de inicio reciente. Refiere somnolencia, hipocrecimiento, pobre rendimiento escolar y edema palpebral matutino desde hace 2 años. No estreñimiento. Embarazo, parto y periodo neonatal normales. Desarrollo psicomotor normal. Antecedentes familiares: hermano de 17 años, madre y abuela materna con hipotiroidismo.

Exploración. Peso 56,4 Kg (- 0,24 SDS), talla 147,6 cm (- 2,6 SDS), FC 60 lpm. Palidez. Piel seca. Acantosis nigricans. Hinchazón supraclavicular bilateral. Auscultación cardiaca: bradicardia. Genitales: P 2, G 3, escroto voluminoso, transiluminación positiva y testes 30 ml. Hirsutismo. Analítica: Hb 10,7 g/dl, Hto 32,9%, VCM 88 fl, colesterol 281 mg/dl, TSH basal > 150 ng/dl, FT4 0,22 ng/dl, tiroglobulina indetectable, FT3 0,34 pg/dl, testoterona 1,52 ng/ml, FSH 6,1 mUI/ml, LH 0,71 mUI/ml, prolactina 15,16 ng/ml., ACTH 13,50 pg/ml y cortisol 10,55 mcg/dl. Edad ósea: 12 años 6 meses. Serie esquelética: no estigmas de hipotiroidismo de larga evolución; silla turca agrandada; tórax: cardiomegalia. ECG: bradicardia. Ecocardiograma: función ventricular en límite inferior de normalidad y mínimo derrame pericárdico. Ecografía tiroidea: atrofia e hipoperfusión. Ecografía testicular: hidrocele bilateral con testes de 35 ml (derecho) y 32 ml (izquierdo). RMN hipofisaria: hiperplasia difusa. Examen oftalmológico normal. Se inicia tratamiento gradualmente con tiroxina hasta 100 mcg/día.

Discusión. El mixedema es infrecuente como forma de presentación de una tiroiditis autoinmune. El hipotiroidismo en el niño suele diagnosticarse por retraso de crecimiento acompañado de bocio, anemia refractaria, estreñimiento o somnolencia. Puede transcurrir mucho tiempo antes del diagnóstico. En estos casos suele haber hiperplasia hipofisaria, que involuciona con el tratamiento sustitutivo. Nuestro paciente constituye un caso excepcional por la escasa sintomatología previa a la aparición del mixedema, aunque la historia familiar debió hacer sospechar el diagnóstico.

Conclusiones. *1)* Debe descartarse el hipotiroidismo en todo niño con retraso de crecimiento. *2)* El mixedema y el macroorquidismo, aunque típicos, son poco frecuentes en la infancia. *3)* La disponibilidad actual de la analítica tiroidea facilita el diagnóstico precoz.

104
HIPERINSULINISMO FACTICIO

M.R. Montero Alonso, M.R. Montero Alonso, C. Diaz Román, J. Castilla Crespí, S. Fuertes Blas y J. Hervás Palazón
Hospital Son Llátzer. Palma /Baleares.
Correo electrónico: chmontero@ono.com

Caso clínico. Niña de 21 meses que acude a Urgencias por hipoglucemia severa.

Antecedentes familiares. Madre: ADVP. Padre: sano, en permiso carcelario. Abuela materna: DM tipo 2 en tratamiento con insulina.

Antecedentes personales. Primera gestación mal controlada. Consumo materno de heroína. Parto eutócico. Peso de RN: 2.890. Apgar 9/10. Ingresada en neonatología para observación, no presentó sintomatología. En custodia por tíos maternos, desde los 14 meses de vida.

Enfermedad actual. En la guardería, presenta episodio de pérdida de conocimiento, por lo que se avisa a 061. A su llegada, glucemia capilar: 13 mg%, por lo que se administra solución glucosada en bolus y se traslada a nuestro hospital.
*Evolució*n. Se inicia perfusión de suero glucosado, cuya concentración es preciso aumentar hasta 8 mg/Kg/min, durante las primeras 20 h de ingreso. Posteriormente, al ir retirándose aportes de glucosa, ésta se mantiene en límites normales, no volviendo a repetir episodios de hipoglucemia durante el ingreso, ni en controles ambulatorios (en familia de acogida tras el diagnóstico).
Pruebas complementarias.

	Ingreso	Control	Valores de referencia
Glucosa plasmática	30 mg/dl	92 mg/dl	70-120
Insulina	20 uUl/ml	<4,9 uU/ml	0,00-25,00
Péptido C	<0,1 ng/ml	0,6ng/ml	0,7-4
Glucosa/insulina	< 3	> 5	> 5
Acidos grasos libres	0,15mmol/L		0,10-0,60
Beta hidroxibutírico	< 1mg/dl		0,00-3,10
Acido acetil acético	0,52mg/L		0,2-2,04
Amonio	19micromol/L		9,00-33,00
Cuerpos cetónicos en orina	Negativo		

Diagnóstico. Se trataba de una hipoglucemia no cetósica. La ausencia de supresión de la insulina en hipoglucemia y el cociente glucosa/insulina, son indicativos de hiperinsulinismo. La supresión en los niveles de péptido C, orientó el diagnóstico hacia un hiperinsulinismo por administración exógena de insulina.
Comentarios. El hiperinsulinismo se define como la secreción inapropiada de insulina en relación a la concentración de glucosa plasmática. Constituye la causa más frecuente de hipoglucemia durante el periodo neonatal. Fuera de este periodo, suele asociarse a adenomas pancreáticos aunque existen formas genéticas de presentación tardía. No se deben olvidar los casos de hipoglucemia por administración de inapropiada de insulina o sulfonilureas (hipoglucemia facticia).
La hipoglucemia facticia se considera una manifestación del síndrome de Munchausen. El término síndrome de Munchausen por poderes fue introducido por Meadow en 1977 para describir una forma de abuso infantil en la que uno de los padres o el tutor, simulan una enfermedad en un niño.

Diagnóstico diferencial de las hipoglucemias por hiperinsulinismo

Causa	Hiperinsulinismo endógeno	Hiperinsulinismo exógeno	Sulfonilureas
Proinsulina	alta	suprimida	normal
Insulinemia	alta	alta	alta
Péptido C	alto	suprimido	alto
SU plasma/orina	Negativo	Negativo	Positivo

Conclusiones. *1)* En pacientes con hipoglucemia recurrente es preciso tener siempre presente la posibilidad de un síndrome de Munchausen. *2)* La tríada de hiperinsulinismo, péptido C bajo e hipoglucemia, es diagnóstico de administración exógena de insulina.

105
HORMONA DE CRECIMIENTO EN PACIENTE CON ACIDEMIA PROPIÓNICA

J.P. González Díaz, A. Hernández Hernández, V. Ramos Martín, M. González Cruz, A. Cobo Costa y R. López Almaraz
Hospital Universitario de Canarias. La Laguna. Tenerife.
Correo electrónico: jgdiaz@huc.canarias.org

La Acidemia Popiónica (APP) error innato del metabolismo transmitido por herencia autosómica recesiva, la más frecuente de las Acidemias Orgánicas, causada por la deficiencia de la Propionil CoA Carboxilasa (PCC) enzima implicada en el metabolismo de los aminoácidos ramificados, ácidos grasos de cadena impar y cadena lateral del colesterol. La enfermedad es clínicamente heterogénea en función de la actividad enzimática residual y las manifestaciones pueden aparecer tras el nacimiento o en etapas más tardías.
Observación clínica. Niña de 10 años de edad con desarrollo motor, mental y de aprendizaje normal, 1º hijo de padres jóvenes no consanguíneos, sanos y sin historia familiar relevante. Embarazo, parto, exploración y somatometría normal. Al 3º día de vida inicia sin causa aparente cuadro de vómitos, hipotonía, hipotermia, letargia, dificultad respiratoria y pérdida de peso progresiva. Los exámenes complementarios manifiestan: *1)* Pancitopenia, cetoacidosis, hiperglicinemia (1.222 µmol/l), hiperamoniemia (228 µmol/l). *2)* Fibroblastos cutáneos, no se detectó actividad enzimática.PCC. *3)* Estudio genético. En el gen PCCB que codifica la cadena β de la PCC, presenta las mutaciones c1170 insT y L519P.
La determinación cuantitativa de aminoácidos, la actividad enzimática y el estudio genético en fibroblastos cutáneos confirman la *ACIDEMIA PROPIÓNICA.*
Evolución. Sometida a tratamiento dietético estricto, limitando el aporte proteico, favoreciendo el anabolismo con incremento calórico, suplemento mineral, vitamínico y carnitina, si bien tras cuadros intercurrentes banales ha sufrido descompensaciones, algunas requirieron ingreso hospitalario por intolerancia oral, letargia, deshidratación, acidosis metabólica e hiperamoniemia. A pesar de ello mantuvo siempre (hasta la edad de 5 años), peso, talla e IMC en P 50%.
Desde entonces, de los parámetros auxométricos solo se altera la velocidad de crecimiento (≤ a 4 cm/año), esta disminución progresiva llevó a los 9 años de edad a una talla de 123 cm (-2DS), pasando de un P 50% a P 1%, con una EO 08,06 años, TAC-C normal, TSH 3,78U/ml, T4L 1.20 ng/dl IGF1 299 ng/ml, IGFBP3 4310 ng/ml,GH pico máximo 0,98 ng/ml (hipoglucemia-insulina) y 1,09 ng/ml (ejercicio-propanolol). Dada la escasa respuesta de la GH a los estímulos farmacológicos inició tratamiento con hormona de crecimiento biosintética (rhGH) a dosis de 0,2 mg/kg.
Resultados. Tras un año de tratamiento, no se detectó descompensación metabólica, la ingesta protéica se incrementó al doble (1,2 gr/kg/día), el acidoaminograma y nitrógeno amoniacal (11 µmol/l), normales. La VC pasó a 10 cm/a, recupe-

rando 1 DS, alcanzando talla 133 (P10%), Peso 34 (P50%), IMC 20% (P75%), EO 09,06 a.

Conclusión. La rhGH como complemento terapéutico ha mostrado en esta patología un beneficio claro, tanto a nivel de recuperación estatural como en un mejor control metabólico, hechos a valorar en la calidad de vida de estos pacientes, con desarrollo psíquico, motor, mental y de aprendizaje normal.

106
HIPOGLICEMIA NEONATAL PERSISTENTE EN UN RECIÉN NACIDO

G. Martí Aromir, S. Marín del Barrio, M.T. Esqué Ruíz, J. Figueras Aloy y X. Carbonell Estrany

Hospital Clínic (Seu Casa Maternitat). Barcelona.
Correo electrónico: 33714gma@comb.es

Motivo de ingreso: recién nacido ingresado en unidad neonatal por prematuridad moderada (34 SG) y bajo peso al nacimiento (-2 DS) que presenta convulsión tónico clónica a las 36 h de vida.

Antecedentes obstétricos y perinatológicos. Fruto de una 2ª gestación controlada. Serologías negativas. SGB desconocido. Parto por cesárea a las 34 SG por bradicardia. Presentación de nalgas. Rn de sexo femenino con APGAR 9/10/10.

Exploración física. P = 1.670 gr (-.2,0 DS) T = 42,5 cm (-1,2 DS) PC = 31 cm (-1 DS) Exploración normal.

Exploraciones complementarias. Hemograma y fórmula normales. Potasio normal Calcio 0,89 mmol/l Sodio 130 mEq/l. Glucemia 31 mg/dl. Hemocultivo, urinocultivo y SGB en orina negativos. Ecografía transfontanelar normal.

Evolución y tratamiento: Se realiza corrección de la hipoglicemia, hipocalcemia e hiponatremia. A pesar de aporte ev de glucosa de hasta 12 mg/Kg/min presenta glucemias de hasta 45 mg/dl. Precisa alimentación a débito continuo iniciándose tratamiento con hidrocortisona (5 mg/Kg/día) suspendiéndose al 7 día y añadiendo Diazóxido (10 mg/Kg/día) ante la persistencia de las hipoglicemias.

La evolución ha sido favorable pudiéndo fraccionarse las tomas / 3 horas y suspender el Diazóxido remitiéndose a domicilio.

Estudio hormonal ante episodio de hipoglicemia (28 mg/dl): Cortisol: 4,40 mcg/dl (0,5-22) Insulina 3,3 mcU/ml (5-25) GH 21 ng/ml (3,3 ± 2,8) Péptido C: 3,80 ng/ml (2,6 ± 0,4) ACTH 74,5 pg/ml (10-60). Glucemia/insulina = 8,4.

Cuerpos reductores en orina negativos. Cetonas en orina negativas. Aminoácidos en plasma y orina: normales.

Acidos orgánicos en plasma: Alteración característica de la deficiencia de acil-CoA DH de cadena larga (VLCAD).

Acidos orgánicos en orina: normales.

Conclusión. La hipoglicemia neonatal persitente puede ser indicativa de un hiperinsulinismo transitorio o de la existencia de un error innato del metabolismo (EIM). En este caso la prematuridad y el bajo peso junto con un valor de Péptido C elevado en sangre sugirió como causa un hiperinsulinismo transitorio. El hallazgo de una alteración de las vias metabólicas de la ß-oxidación de los ácidos grasos (VLCAD) nos obliga a realizar un seguimiento exhaustivo a la espera de la confirmación diagnóstica.

107
INFLUENCIA DE UNA INTERVENCIÓN NUTRICIONAL CON COLÁGENO EN EL REMODELADO ÓSEO DE NIÑOS PREPUBERALES ANDALUCES

G. López Belmonte, E. Martín-Bautista, M. Martín-Matillas, J. Quer, I. Puigdueta y C. Campoy Folgoso

Facultad de Medicina. Universidad de Granada. HospitaL Univeristario SAN Cecilio. Granada.
Correo electrónico: gemamedic@hotmail.com

Objetivo. Determinar la influencia de la ingesta continuada de un preparado de colágeno parcialmente hidrolizado (gelatina Royal®) sobre los biomarcadores de remodelamiento óseo en niños prepuberales andaluces sanos.

Material y métodos. Estudio aleatorio y a doble ciego.

Sujetos: 71 niños sanos (42 niños/29 niñas) de 9,46 ± 1,47 años, Peso: 37,11 ± 9,05 Kg, Talla: 140,33 ± 9,38 cm, Índice de Masa Corporal (IMC): 18,74 ± 3,26. 60 completaron el estudio, divididos en tres grupos: durante 3,55 ± 0,67 meses18 recibieron placebo (G-I), 20 recibieron gelatina (G-II) y 22 gelatina suplementada con calcio (G-III).

Bioquímica: formación ósea: fosfatasa alcalina total (FA) (UI/L) (colorimetría), isoenzima ósea (IOFA-OSTASE) (µg/ml) (inmunoradiometría), BGP (ng/ml) (RIA), osteoprotegerina (OPG) (ELISA); *resorción ósea:* TRAP (UI/L) (ELISA), telopéptido carboxi-terminal del colágeno tipo I (CTX-Crosslaps) (ng/ml) (RIA). Calcio (mg/dl), Fósforo (mg/dl), Magnesio (mg/dl): colorimetría enzimática; Vitamina D-25OH (ng/ml): radioisotopía; Somatomedina C (IGF-1) (ng/ml): IRMA; TSH (µUT/ml), FT4 (ng/dl) & Parathormona intacta (PTHi) (pg/ml) (ECLIA).

Estadística: Test de normalidad; Modelo Lineal General de Medidas Repetidas. T0: tiempo inicial; T1: tiempo final. Correlación de Pearson o Spearman. Significación: $p < 0,05$. *: G-I vs G-II; **G-I vs G-III; &: G-II vs G-III.

Resultados. El IGF-1 aumentó significativamente en G-III respecto a G-II. Comparación de incrementos, T1-T0 entre los distintos grupos G-I, G-II, G-III: la FA aumentó (- 6,59 ± 32,09**, - 0,47 ± 31,86, 0,20 ± 28,68), y el CTX-crosslaps (0,069 ± 0,43**, 0,028 ± 0,44&, - 0,20 ± 0,25), mostró un descenso significativo en G-III respecto a G-II y G-I.

El Mg disminuyó menos en G-III. El TRAP mostró un descenso significativo en G-II vs G-I y en G-III vs G-II (1,56 ± 4,19*, - 1,16 ± 4,01&, - 1,50 ± 3,43).

La IOFA presentó un incremento significativo en el G-II y un descenso menos marcado en G-III respecto al placebo (- 28,60 ± 29,95*, 2,35 ± 42,63, - 5,68 ± 31,98).

Los incrementos de crosslaps estuvieron correlacionados con los de calcio (r: 0,53, p = 0,024) en el G-II. El incremento de TRAP en el G-III se correlacionó negativamente con el incremento de OPG (r: - 0,50, p = 0,018) en G-III y (r: - 0,48, $p < 0,05$) en G-I.

Conclusión. La ingesta continuada de colágeno, en cantidades dietéticas, puede tener un papel estimulante de la formación ósea en etapas importantes de crecimiento, influyendo tanto sobre marcadores de formación (IOFA), como de destrucción (TRAP). **Proyecto financiado por "Kraft Foods Europe". Barcelona.*

108

DISOMIA UNIPARENTAL PATERNA 11P15.5 UN TIPO MOLECULAR POCO FRECUENTE DE SÍNDROME DE BECKWITH WIEDEMAN

P. Lapunzina Badia, L. Magano Casero, P. Arias Lajara, I. Incera Gonzalez, S. Gutiérrez Fernandez, A. Delicado, M.L. deTorres, M.A. Mori, L. Fernández, M. Palomares, I. López Pajares y R. Gracia Bouthelier

Hospital Universitario La Paz. Madrid.
Correo electrónico: plapunzina.hulp@salud.madrid.org

El Síndrome de Beckwith Wiedemann (SBW) se caracteriza por onfalocele o hernia umbilical, macrosomía y macroglosia. Algunos de estos niños pueden tener además todos o algunos de los siguientes rasgos: asimetría (hemihipertrofia) de miembros o cara, hipoglucemia, organomegalia y apéndices auriculares o crestas. La frecuencia del SBW es aproximadamente 1:14000 nacimientos. La alteración mapea en el cromosoma 11p15.5, y varios genes reguladores de crecimiento con imprinting genómico están implicados en la etiología del SBW. Recientemente se ha demostrado que el SBW se asocia a alteraciones en dos dominios de imprinting en 11p15: un dominio telomérico que contiene los genes H19 y IGF2 y un dominio centromérico que incluye KCNQ1OT1 y CDKN1C. Un pequeño porcentaje de pacientes presentan una variante molecular poco frecuente, la disomía uniparental paterna de todo el cromosoma 11 o de la región crítica del SBW.

Presentamos 4 pacientes con esta forma infrecuente de SBW, con sus hallazgos clínicos y caracterización molecular completa, Enfatizamos la importancia de reconocer esta subvariante molecular de enfermedad, ya que el riesgo de desarrollar tumores es muy importante (15-20%, comparado con un 7% general para todas las formas de SBW) así también como la mayor frecuencia de hemihiperplasia y nefromegalia que presentan.