

ANALES

Suplemento 93 • MAYO 1997

ESPAÑÓLES DE PEDIATRÍA



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

93 XIX CONGRESO DE LA SOCIEDAD ESPAÑOLA DE ENDOCRINOLOGIA PEDIATRICA DE LA A.E.P.



SEVILLA, 22 - 24 DE MAYO DE 1997

ERGON

ANALES ESPAÑOLES DE PEDIATRÍA

Publicación Oficial de la Asociación Española de Pediatría (A.E.P.)
Miembro de la Asociación Internacional de Pediatría (I.P.A.)
Reseñada periódicamente en Excerpta Médica, Index Medicus e Índice Médico Español

Directores honorarios: E SANCHEZ VILLARES†
M BUENO SANCHEZ

Director	Secretarios de Redacción	Consejo Asesor	Comité Ejecutivo
J RODRIGUEZ SORIANO	G BUENO LOZANO SANTOS GARCIA G. M SANCHEZ LUNA (Medicina Fetal y Neonatología)	JUNTA DIRECTIVA DE LA AEP	PRESIDENTES DE LAS SECCIONES DE ESPECIALIDADES

Consejo de Redacción

J ALBA LOSADA	E DOMENECH MARTINEZ	M MOYA BENAVENT
F J ALVAREZ GUIASOLA	J DONAT COLOMER	M T MUÑOZ CALVO
A ARBELO LOPEZ DE LETONA	R ESCORIHUELA ESTEBAN	J NAVARRO GONZALEZ
J L ARCE GARCIA	A FERRANDEZ LONGAS	A NOGALES ESPERT
J ARDURA FERNANDEZ	G FONTAN CASARIEGO	J A OJEDA CASAS
J ARGEMI RENOM	J M FRAGA BERMUDEZ	JL OLIVARES LOPEZ
J ARGENTE OLIVER	J M GARAGORRI OTERO	I PASCUAL CASTROVIEJO
A BALLABRIGA AGUADO	A GALLART	JM PEREZ GONZALEZ
A BLANCO QUIROS	A GARCIA CATALA	I PLAZA MONTERO
E BLESAS SANCHEZ	C GARCIA CABALLERO	I POLANCO ALLUE
J BOIX OCHOA	M GARCIA FUENTES	M POMBO ARIAS
L BONE SANDOVAL	J GONZALEZ HACHERO	J POZO ROMAN
E BORRAJO GUADARRAMA	M HERNANDEZ RODRIGUEZ	J PRATS VIÑA
J BRINES SOLANES	R JIMENEZ GONZALEZ	J QUERO JIMENEZ
L M CALLIS BRACONS	A LEGIDO CAMEO	M QUERO JIMENEZ
C A CANOSA MARTINEZ	M LOPEZ-LINARES	F J RAMOS FUENTES
J J CARDESA GARCIA	G LOPEZ PEREZ	J RODRIGUEZ SORIANO
J CASADO FLORES	J P LOPEZ SAMBLAS	A ROMANOS LEZCANO
E CASADO DE FRIAS	J LLORENS I TEROL	V SALAZAR ALONSO-VILLALOBOS
M CASANOVA BELLIDO	F LORENTE TOLEDANO	J I SANCHEZ DIAZ
M CASTRO GAGO	J LUCAYA LAYRET	A SARRIA CHUECA
J COLOMER SALA	L MADERO LOPEZ	R TOJO SIERRA
M CRESPO HERNANDEZ	A MARTINEZ VALVERDE	J A TOVAR LARRUCEA
M CRUZ HERNANDEZ	J MATOS AGUILAR	A VALLS I SOLER
J CUBELLS RIERO	J A MOLINA FONT	F VALVERDE MORENO
A DELGADO RUBIO	M MORO SERRANO	C VAZQUEZ GONZALEZ
J DIEZ PARDO	J MORENO MARTIN	I VILLA ELIZAGA

Edición y Publicidad

 **EDICIONES
ERGON, SA**

Antonio López, 236 - 28026 Madrid
Tel. (91) 500 01 14 - Fax (91) 792 40 13


Berruguete, 50 - 08035 Barcelona
Tel. (93) 428 55 00 - Fax (93) 428 56 60

Secretaría de Redacción

P González Gómez
ANALES ESPAÑOLES DE PEDIATRÍA
Antonio López, 236 - 3º. 28026 Madrid

Depósito Legal: M-19-240-1968

ISSN: 0302-4342

 Difusión controlada por OJD
Soporte válido Ref. SVR nº 9

Impreso en papel libre de ácido



Printed on acid free paper

ANALES ESPAÑOLES DE PEDIATRÍA



JUNTA DIRECTIVA DE LA A.E.P.

Presidente

M MOYA BENAVENT

Vicepresidente

J DEL POZO MACHUCA

Secretario General

L MADERO LOPEZ

Tesorero

M GARCIA-ONIEVA ARTAZCOZ

Vocales de las secciones

F BALLESTA MARTINEZ
A FERRANDEZ LONGAS
MG GARCIA HERNANDEZ
A MARTIN MATEOS

Director de Anales Españoles de Pediatría

J RODRIGUEZ SORIANO

Presidente XX Congreso Español de Pediatría

A MARTINEZ VALVERDE

Vocales

J ARGEMI RENOM
M BUENO SANCHEZ
M CUESTA GIMENO
MC GAGO GARCIA
J GONZALEZ HACHERO
B JIMENEZ COBO
S MALAGA GUERRERO
C MARINA LOPEZ
JM MARTINON SANCHEZ
L ORTEGA MARTOS
M PAJARON DE AHUMADA
JC VITORIA CORMENZANA
A ZURITA MOLINA

COMITE EJECUTIVO

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

G MERINO BATRES
Cardiología Pediátrica

JA TOVAR LARRUCEA
Cirugía Pediátrica

JM MARTINON SANCHEZ
Cuidados Intensivos Pediátricos

J BRINES SOLANES
Educación Pediátrica

R GRACIA BOUTHELIER
Endocrinología Pediátrica

V VAREA CALDERON
Gastroenterología y Nutrición Pediátrica

A PEREZ AYTÉS
Genética y Dismorfología

R FERNANDEZ-DELGADO CERDA
Hematología Pediátrica

MT LASO BORREGO
Inmunología y Alergia Pediátrica

J CORNELLA I CANALS
Medicina del Adolescente

A VALLO BOADO
Nefrología Pediátrica

E DOMENECH MARTINEZ
Neonatología

M PAJARON DE AHUMADA
Neumología Pediátrica

M RUFO CAMPOS
Neurología Pediátrica

A MUÑOZ VILLA
Oncología Pediátrica

J DEL POZO MACHUCA
Pediatría Extrahospitalaria

JA MOLINA FONT
Pediatría Social

JL PEDREIRA MASSA
Psiquiatría Infantil

H CORTINA ORTS
Radiología Pediátrica

E GONZALEZ PASCUAL
Reumatología Infantil

J BENITO FERNANDEZ
Urgencias en Pediatría



**XIX CONGRESO DE LA SOCIEDAD ESPAÑOLA
DE ENDOCRINOLOGIA PEDIATRICA DE LA A.E.P.**

SEVILLA, 22-24 DE MAYO DE 1997

**JUNTA DIRECTIVA DE LA SOCIEDAD ESPAÑOLA DE
ENDOCRINOLOGIA PEDIATRICA DE LA A.E.P.**

Presidente

R. GRACIA BOUTHELIER

Secretaria

M. RODRIGUEZ RIGUAL

Vocales

E. ALVAREZ APARICIO
J.M. FERNANDEZ GARCIA
M. GUSSINYE CAÑADELL
J.I. LABARTA AIZPUN

**COMITE ORGANIZADOR DEL XIX CONGRESO DE LA SOCIEDAD ESPAÑOLA DE
ENDOCRINOLOGIA PEDIATRICA DE LA A.E.P.**

Presidente

C.J. DEL VALLE NUÑEZ

Vicepresidente

E. HERRERA JUSTINIANO

Secretaria

A.L. GOMEZ GILA

Vocales

J.A. BERMUDEZ DE LA VEGA
M. GARCIA GUERRERO
L.F. LOPEZ-CANTI MORALES
J.J. MARTINEZ MARTINEZ
G. RODENAS LUQUE



**XIX CONGRESO DE LA SOCIEDAD ESPAÑOLA
 DE ENDOCRINOLOGIA PEDIATRICA DE LA A.E.P.**

SEVILLA, 22-24 DE MAYO DE 1997

SUMARIO

MESA REDONDA: FUNCION OVARICA EN LA ADOLESCENCIA (MODERADOR: A. CARRASCOSA)

1 **Cambios morfológicos y funcionales. Valoración clínica y ecográfica**

I. Hernández de la Calle, M. Gussinyé Cañadell

6 **Valoración hormonal de la función ovárica**

L. Ibáñez, N. Potau

15 **Amenorreas primarias y secundarias en la adolescencia**

M. Gussinyé, M. Enrubia

18 **Otros trastornos del ciclo menstrual**

J.L. Dueñas Díez

MESA REDONDA: METABOLISMO MINERAL Y OSEO (MODERADOR: A. RAPADO)

21 **Marcadores del remodelado óseo**

A. Díaz

27 **Densitometría ósea. Valoración de la mineralización esquelética**

L. del Río Barquero

34 **Avances en la genética de las enfermedades metabólicas ósea**

J.M. Quesada Gómez, F. Luque Recio, G. Dorado Pérez

43 **Enfermedades menos frecuentes del metabolismo mineral y óseo en la adolescencia**

A. Rapado

44 COMUNICACIONES

58 POSTERS

Cambios morfológicos y funcionales. Valoración clínica y ecográfica

I. Hernández de la Calle, M. Gussinyé Cañadell

Speroff definió la gónada femenina como una estructura compuesta por subunidades que posee 2 actividades fundamentales: Liberación de oocitos y producción de hormonas esteroideas. Anatómicamente, en la gónada se pueden distinguir 3 partes^(1,2):

- *El córtex.* Su parte más externa es conocida como túnica albugínea y está limitada en superficie por epitelio germinal. En su parte interna, se encuentran los folículos incluidos en el estroma. Este último, está compuesto por tejido conectivo y células intersticiales derivadas del mesénquima, y que son capaces de producir andrógenos en respuesta a la LH.
- *La médula.* Es la parte central y deriva de las células mesonefricas.
- *Hilio ovárico.* Es el punto de unión del ovario con el mesoovario. Contiene nervios, vasos y células hiliares con potencial esteroide-androgénico.

En el desarrollo del ovario se pueden distinguir varias etapas⁽²⁻⁴⁾: fetal, infantil, menarquía y postmenarquía.

Etapa fetal

Es la etapa más compleja, pudiéndose distinguir varios períodos:

1. Período indiferenciado

Aproximadamente a la 5ª semana de gestación es posible observar un esbozo gonadal, constituido por una prominencia del celoma sobre la parte ventro craneal del mesonefros. A este esbozo gonadal llegan células procedentes, posiblemente, del endodermo del saco vitelino. Estas células son las células germinales, precursoras directas de los oocitos. Se desconoce el mecanismo que pone en marcha la migración observada hacia la sexta semana de gestación. En esta migración, se inicia la multiplicación de las células germinales. Así, en la sexta semana, el esbozo gonadal está formado por tejido mesenquimatoso, epitelio celómico que engloba las células germinales y tejido mesonefrótico.

2. Período de diferenciación

Entre la sexta y novena semana se produce la diferenciación. Siempre se afirmó^(5,6), que en ausencia de diferenciación testicular la gónada evolucionaba a ovario de forma pasiva. En la actualidad⁽⁷⁾,

ésto se cuestiona ya que hay indicios de que un locus en el brazo corto del cromosoma X contiene algún gen no identificado que regula la diferenciación en ovario. En contraste con el varón, la diferenciación de genitales femeninos internos y externos precede a la maduración gonadal y parece estar en relación con la constitución genética y la receptividad territorial del mesénquima. Si se produce alguna alteración en estos factores, son probables las alteraciones del desarrollo. Las células germinales no pueden sobrevivir en otros lugares que el esbozo gonadal y si se forma un tejido gonadal defectuoso se producirán alteraciones morfológicas y esteroidogénicas⁽²⁻⁴⁾.

3. Período de multiplicación y maduración de oogonias

Como señalábamos anteriormente, las células germinales se multiplican por mitosis alcanzando el máximo número, 6-7 millones, entre la 16ª y la 20ª semana de gestación. A partir de este momento el número de estas células va en descenso. Las células germinales se transforman en oogonias por mitosis y éstas se convierten en oocitos cuando inician la primera división meiótica, quedándose detenidas en la profase. Estos fenómenos suceden a la 11 o 12 semanas de gestación, quizás como respuesta a algún factor producido por la rete ovari. La meiosis progresa hasta el estadio de diplotene a lo largo de la gestación, y su parada en este estadio posiblemente sea debida a sustancias inhibitoras producidas por las células de la granulosa.

La pérdida de oocitos referida anteriormente a lo largo de la gestación es debida al gasto en el crecimiento folicular y atresia, al gran número de oocitos que regresan durante la meiosis y a la degeneración de los oocitos que no son rodeados por células de la granulosa.

Una vez los oocitos están incorporados en folículos la pérdida de los mismos será sólo a través del crecimiento folicular y la atresia^(2, 4, 5).

4. Formación folicular

Entre las 14 y las 20 semanas el córtex es perforado por vasos procedentes de la zona profunda de la medular. Estas proyecciones vasculares, semejan cordones sexuales y fragmentan el córtex. Las proyecciones vasculares, además, arrastran células de origen mesenquimal o epitelial⁽²⁾. Estas células, rodean los oocitos que han completado el primer estadio de la meiosis, iniciando la foliculogénesis.

Servicio de Ginecología, Unidad de Ginecología de la Adolescencia, Hosp. Materno-Infantil «Vall d'Hebrón» Barcelona

Folículo primordial

Es la unidad reproductiva fundamental del ovario, ya que de éste «pool» son seleccionados los folículos preovulatorios. Está constituido por:

- un oocito en estadio diplotene de la meiosis
- una capa de células de la granulosa y
- una membrana basal

El mesénquima residual, se sitúa entre los folículos formando el estroma. Y éstos, se pueden observar en el córtex entre el 6° y 9° mes de gestación. Como todos los oocitos están en la profase de la meiosis, todos son capaces de participar en la reproducción.

Folículo primario

El primer signo de evolución del folículo primordial, está representado por la transformación de las células de la granulosa en células cuboideas. Se produce además, un aumento de tamaño del oocito (100 Um), y la aparición de la zona pelúcida⁽²⁾. Esta zona está formada por filamentos de material glicoproteico entre las células de la granulosa, que recubren al oocito.

Folículo secundario

El oocito continua su crecimiento (120-200 Um) y persiste rodeado de la zona pelúcida. Hay una proliferación de células de la granulosa hasta alcanzar 6-8 capas. En éste estadio, hay que destacar una serie de modificaciones importantes⁽⁴⁾:

- Cuando la granulosa tiene 3-4 capas de células, se genera una corriente de células mesenquimatosas que se desplazan hacia la parte más externa del folículo. Se desconoce su procedencia exacta pero se postula, que proceden de fibroblastos del estroma, situados en la vecindad del folículo secundario, y que al llegar a la lámina basal lo rodean totalmente. Esta capa de tejido conectivo es el origen de las tecas.
- Adquisición de vascularización. El folículo es irrigado por una ó dos arteriolas que terminan en una red de capilares dispuestos en ovillo. Estos capilares irrigan las tecas y llegan hasta la lámina basal, pero nunca la atraviesan, por lo que la granulosa y el huevo son avasculares. Ahora bien, ésta gran vascularización de las tecas permite que al folículo le lleguen los cambios hormonales plasmáticos, provocados por la acción gonadotrófica.
- Formación de cuerpos de Call-Exner. Aparecen entre las células de la granulosa, y se desconoce su posible importancia fisiológica. Se cree que pueden jugar algún papel en la diferenciación de la granulosa, proporcionando substratos para las interacciones celulares.

Folículo terciario

La característica fundamental es la aparición del antro. El mecanismo de inicio de la cavitación (formación del antro), es desconocido, pero se cree que responde a un programa de desarrollo dentro del folículo, y aparece cuando éste alcanza las 400 Um. Con

la formación del antro se pueden observar: Presencia de una pequeña cavidad en un polo del oocito. Células intersticiales en la teca interna, procedentes de fibroblastos del estroma, y gran aumento del n° de Gap-junctions en la granulosa. Estas zonas de contacto entre las membranas de las células de la granulosa (Gap-junctions), son altamente especializadas y posiblemente sirvan para el intercambio de iones y sustancias de bajo peso molecular (AMPc y esteroides). Su localización entre el oocito y la corona radiada, y entre las células intersticiales de la teca hace pensar que el folículo puede realizar un patrón de actividades sincronizadas en respuesta a la estimulación hormonal^(1,2,4).

Folículo antral = GRAAF

En respuesta a las gonadotrofinas, el folículo terciario aumenta de tamaño fundamentalmente, por proliferación de células de la granulosa y teca y acúmulo de líquido folicular en el antro. Por tanto, el desarrollo del folículo antral es dependiente de las gonadotrofinas. Las células de la granulosa se desarrollan como un epitelio pseudoestratificado con heterogenicidad en la organización y función, y junto con el huevo, desarrollan un microambiente del líquido folicular, en función de su disposición arquitectural. Las células de la teca interna se multiplican y forman las células intersticiales tecales, altamente diferenciadas. Además es posible observar, en la teca externa, células musculares lisas que contienen actina y miosina, y que probablemente jueguen algún papel en la ovulación.

Folículos atrésicos

Los folículos no seleccionados sufren un proceso de degeneración y atresia. La degeneración afecta fundamentalmente el oocito y a la granulosa. Se pueden observar dos tipos de atresia:

- *Tipo A*: Es la más frecuente en los folículos preantrales y los primeros cambios degenerativos ocurren en el oocito.
- *Tipo B*: Es la habitual en los folículos de Graaf y los cambios iniciales aparecen en la granulosa.

Actividad hormonal en el periodo fetal

Las experiencias realizadas muestran, que el ovario fetal en las primeras semanas tiene células primarias intersticiales, pero no puede sintetizar esteroides, probablemente por incapacidad para metabolizar el colesterol a pregnenolona. Hacia la 12 semana de gestación, se detecta una aromatasas así como enzimas de la esteroidogénesis en la vía de las Delta^{5(2,4,5)}. Estas enzimas tienen capacidad para metabolizar el sulfato de pregnenolona a pregnenolona, 17-OH pregnenolona, DHA, y androstendiona, pero no a estrógenos ni progesterona. Considerando que el sulfato de pregnenolona está en altas concentraciones en la circulación fetal, podría deducirse, que las células del ovario fetal pueden utilizar el sulfato de pregnenolona para sintetizar andrógenos biológicamente activos. La repercusión fisiológica de los andrógenos fetales es desconocida, y puesto que la LH, FSH, HCG no estimulan el metabolismo esteroideo

fetal in vitro, parece que ésta actividad sea independiente de las gonadotrofinas.

Hacia las 26 semanas de gestación hay un «pool» de folículos que tienen bien desarrollada la teca interna. Estos folículos, pueden alcanzar un tamaño máximo de 5 mm a las 28 semanas, pero a partir de aquí no hay más desarrollo y todos ellos se atresian. Resumiendo: En general hay acuerdo en que la producción de estrógenos durante la gestación es insignificante y ocurre tardíamente.

Ovario postnatal-infantil

La cantidad de oocitos ha disminuido a 1-2 millones en el momento del nacimiento. La diferenciación córtex-médula es clara, y en el córtex se hallan situados los folículos. Histológicamente se pueden distinguir folículos en todos los estadios de su evolución, desde primordiales a atrésicos. Incluso es posible observar folículos quísticos⁽³⁻⁵⁾. Hormonalmente se observa una elevación de la FSH y menos de la LH, posiblemente como respuesta a la caída hormonal materna. Esta elevación va descendiendo progresivamente hasta alcanzar el punto más bajo entre el 1º y 2º año de vida. El aumento de las gonadotrofinas en esta etapa, se acompaña de unos valores de inhibina similares a los de la fase folicular.

Una vez desaparecida ésta actividad postnatal, el ovario entra en el periodo de reposo de la infancia. Ahora bien, éste reposo no es total, ya que se sigue realizando una actividad de crecimiento y atresia foliculares, contribuyendo ésta última a incrementar el estroma⁽⁵⁻⁷⁾. Como consecuencia de ésta actividad, es posible observar un cierto número de folículos de Graaf entre 1 y 6 mm de diámetro, que contienen un oocito rodeado de 3-5 capas de células de la granulosa, y una teca interna delgada pero con células tecales intersticiales aparentemente muy diferenciadas.

Este aspecto ovárico correspondería en realidad a *ovario prepuberal-menarquía*.

Los fenómenos de maduración y atresia que comentábamos en el apartado anterior, condicionan que el número de oocitos al inicio de la pubertad haya disminuido a 100.000-300000.

Hacia los 7 años, se observa el inicio de la actividad ovárica con la presencia de los mencionados folículos, acompañándose de un discreto aumento de los valores de FSH-LH y aumento progresivo de los estrógenos en plasma^(5,6,8). Sobre los 10 años las concentraciones de FSH son más elevadas que las de LH, lo que parece indicar que el mecanismo que controla el inicio de la síntesis estrogénica, incluye la acción de las gonadotrofinas, especialmente la inducción por la FSH de la actividad P450 aromataasa, en las células de la granulosa del ovario prepuberal. Esto provoca un incremento progresivo en la producción estrogénica, con un crecimiento folicular que en su evolución determinará la selección del folículo dominante y el cumplimiento del ciclo ovárico completo con ovulación, cuerpo lúteo y luteolisis. Para que ésta secuencia se realice, es necesario un aumento progresivo de los valores de FSH para alcanzar concentraciones suficientemente elevadas en el líquido folicular, y así estimular a las células de la granulosa y crear un ambiente estrogénico adecuado para iniciar

el proceso de selección. Es posible, que los factores de crecimiento similares a la insulina actúen sinérgicamente con las gonadotrofinas en la inducción de estrógenos y andrógenos en el ovario prepuberal^(1,4,8).

El aspecto ovárico en ésta etapa con frecuencia muestra un patrón multifolicular, y a veces es morfológicamente indistinguible de un ovario poliquístico.

La progresión en la secuencia de acontecimientos nos conducirá a *ovario postmenarquía=adulto*.

La maduración de la función gonadal se alcanza cuando se establecen los ciclos ovulatorios, de forma que en el ciclo se establecen dos fases: Fase folicular y fase lútea. Durante la primera de ellas se produce el desarrollo del folículo preovulatorio. Se sabe que el folículo preovulatorio, surge de una cohorte de folículos primordiales, pero... ¿Cómo se selecciona el folículo? Parece que la selección se realiza en la fase lútea del ciclo precedente, y que inicialmente sólo influye el tamaño folicular. Cuando alcanza los 6-8 mm de diámetro aumenta considerablemente la actividad mitótica de las células de la teca y la granulosa, con un rápido crecimiento del folículo. Esta capacidad de crecimiento rápido marca la diferencia entre el folículo dominante y los demás. Se cree que éste crecimiento es independiente de las gonadotrofinas. En este momento evolutivo, la FSH es la predominante en la circulación periférica, y las experiencias realizadas sugieren que el folículo de mayor tamaño es capaz de captar más FSH, la cual estimula la síntesis de DNA e induce la actividad de la P450 aromataasa en las células de la granulosa, que se multiplican activamente produciéndose por tanto un considerable aumento de estrógenos^(4,6). Como resultado aumentan los niveles de estradiol plasmático alcanzando el máximo el día 12 del ciclo, coincidiendo con el mayor tamaño del folículo (20 μ m). Los niveles de LH, entretanto, permanecen bajos en la temprana y media fase folicular, pero los niveles de androstendiona sugieren que la LH es capaz de estimular las células tecales para la síntesis del substrato aromataasa. Quizá se podría explicar de la siguiente forma: la producción de andrógenos estimulados por la LH en la fase folicular, es suficiente para asegurar que los niveles de aromataasa sean óptimos durante el desarrollo del folículo preovulatorio. Una vez alcanzados los niveles máximos de estradiol se produce el feed-back negativo/positivo de las gonadotrofinas, y cuando la LH alcanza valores de 30-40 mUI/l en el duodécimo día, se emite una señal en el folículo que provoca una disminución de la producción estrogénica. En el mecanismo por el que se produce éste cambio, se incluye la inhibición de la P450 en las células intersticiales y como consecuencia una menor secreción androgénica y lógicamente estrogénica. En el mecanismo de inhibición de la P450 se ha insinuado una acción de feed-back negativa directa del estradiol sobre las células intersticiales de la teca.

En respuesta al pico de LH y FSH que se produce el día 13 del ciclo, la ovulación y, como consecuencia de la ruptura de la lámina basal, el LDL entra a la vez en el microambiente de las células de la granulosa, provocando un aumento en la secreción de progesterona, y si consideramos que los valores de FSH-LH no son muy elevados en la fase lútea, es muy posible que LDL sea la principal estimuladora de la síntesis de progesterona en el cuerpo lúteo.

Tabla I Volumen ovárico

Edad	Volumen
Primeras semanas	0,2 cc
Hasta 2 años	0,5-1 cc
De 2 a 8 años	1 cc
De 9 a 11 años	2-2,5 cc
De 12 a 13 años	4 cc
Postpuberal	4-5 cc

Una vez diferenciado el cuerpo lúteo, se reinicia la producción estrogénica que aumenta progresivamente hasta alcanzar un pico los días 21-22; posteriormente, los valores de estradiol decaen provocando un aumento de la FSH, iniciándose nuevamente el mecanismo de selección del ciclo siguiente. Así pues como sucesos ovulatorios podríamos destacar:

El aumento de LH estimula el reinicio de la división del oocito, luteinización de la granulosa, y síntesis de prostaglandinas y progesterona dentro del folículo.

La progesterona activa enzimas proteolíticos responsables junto con las prostaglandinas de la digestión y ruptura de la pared folicular

Intervención de una serie de sustancias importantes entre las que destacan: La inhibina, la activina, y los factores de crecimiento, y otras cuya actividad es menos conocida y entre los que podríamos citar los factores de crecimiento epidérmico, de fibroblastos, interleukinas, etc.

Modificaciones genitales durante la infancia y la adolescencia

Los cambios somáticos que se producen durante la época puberal son de sobra conocidos, por lo que nos centraremos en las modificaciones de los genitales externos e internos. La valoración de los genitales externos nos la proporciona la inspección, que no debiera omitirse nunca, ya que nos permite, tanto confirmar la normalidad, como detectar precozmente ciertas alteraciones tanto orgánicas, como funcionales. La valoración de los genitales internos nos la proporciona la ecografía, que en manos expertas es de una ayuda inestimable.

Genitales externos

En la recién nacida la impregnación hormonal materna provoca la presencia de una vulva, con labios mayores y menores gruesos y edematosos. El clítoris es relativamente grande, y el himen suele ser grueso, con una cierta hipertrofia, que puede pseudoocluidir el orificio himeneal simulando una imperforación. La mucosa vulvar es rosada y húmeda. La vagina igualmente, presenta una hipertrofia de la mucosa, con pliegues marcados debido al epitelio poliestratificado. Su coloración es igualmente rosada y no es infrecuente la presencia de secreciones fisiológicas debidas a la acción hormonal^(3,5,8).

Tabla II Tamaño del útero

Edad	Tamaño
Al nacimiento	3,5 cm x 1,3 cm
Con varias semanas	2-3 cm x 0,5-1 cm
A los 9 años	3,5-4 cm
A los 12-13 años	5,5 cm
Postpuberal	6-8 cm x 1,6 x 3 cm

Tabla III Tamaño de la vagina

Edad	Tamaño
Al nacer	4-4,5 cm
A los 2-3 años	4 cm
A los 7 años	5-6 cm
A los 10 años	8 cm
A los 11-12 años	10-11 cm

Pasadas las primeras semanas, cuando desaparece la influencia hormonal, el aspecto genital cambia considerablemente. Los labios menores son muy finos; los mayores disminuyen de tamaño y grosor al disminuir el tejido subcutáneo, con lo que generalmente no cubren el introito vulvar. La membrana himeneal se adelgaza al igual que la mucosa vaginal, adquiriendo una coloración más rojiza por transparencia de la vascularización al disminuir las capas del epitelio. El tamaño de la vagina disminuye y hay una desaparición de los pliegues y mayor fragilidad de la mucosa.

A medida que se acerca la época prepuberal, y con ella la activación hormonal, los genitales externos van a reflejar esos cambios de forma que: Aumenta el grosor de los labios mayores, que «cierran» prácticamente el introito. Los labios menores aumentan de tamaño y se pigmentan. El himen es más grueso y tiene mayor elasticidad. Las mucosas son rosadas y húmedas por las secreciones, tanto de las glándulas cervicales como de las parauretrales y de Bartholino. Histológicamente hay una gran proliferación de células de la capa superficial, ricas en glucógeno que facilitarán el cambio de PH vaginal y por tanto aumento de los mecanismos de defensa frente a las infecciones inespecíficas, que constituyen una de las patologías más frecuentes durante la infancia^(9,10).

El *cérvix* que en el momento del nacimiento es hipertrófico, frecuentemente con ectopia congénita y orificio cervical externo entreabierto, en la primera infancia se reduce de tamaño, suele desaparecer la ectopia y el orificio cervical externo se visualiza como una línea. Durante la infancia el *cérvix* es siempre de mayor tamaño que el cuerpo, pero con los cambios puberales aumenta de tamaño, aunque menos que el cuerpo; el orificio cervical externo es más redondeado y vuelven a observarse mayor número de ectopias. Las glándulas cervicales en la época puberal son secretantes, lo que origina frecuentes leucorreas fisiológicas que no han de ser interpretadas como signos de infección.

Genitales internos

El útero en la recién nacida es un órgano relativamente grande, de aproximadamente 3,5 cm, de forma tubular y posición alta en el abdomen. La línea endometrial es hiperecogénica, y según algunos autores, sería posible observar imágenes sugestivas de actividad hormonal, opinión no compartida por otros autores⁽¹⁷⁾. El miometrio es más ecogénico y homogéneo.

En la niña, el útero disminuye de tamaño, de forma que de su medida, los 2/3 corresponden al cérvix. Morfológicamente tiene forma de gota, sin ángulo de flexión cuerpo-cuello, con miometrio delgado y homogéneo, línea endometrial generalmente no visible y relación cuerpo/cuello inferior a 1. Este aspecto se mantiene hasta los 7-8 años en que al iniciarse la actividad hormonal es posible observar una serie de cambios que se traducen en el útero puberal en: Aumento del cuerpo uterino, especialmente en longitud y grosor adquiriendo un aspecto piriforme. La relación cuerpo/cuello se invierte. Se produce la flexión, y es visible la línea endometrial, pudiéndose observar las glándulas endometriales⁽⁹⁻¹⁰⁻¹⁷⁾.

El ovario es difícil de visualizar durante los 5 primeros años de vida, dado su pequeño tamaño y las dificultades inherentes a ésta edad para conseguir una buena replección vesical. A partir de ésta edad, algunos autores⁽⁹⁾ afirman que pueden visualizarse en el 80%-90% de los casos, uno o ambos ovarios. Su crecimiento es escaso durante la infancia iniciándose una mayor velocidad de crecimiento hacia los 8 años. Es característico, en la época prepuberal, observar una estructura multifolicular⁽¹¹⁻¹⁶⁾. Generalmente son folículos inferiores a 5 mm, pero ocasionalmente pueden alcanzar 7 mm de diámetro. Este hecho fisiológico, que según algunos autores es posible observarlo en el 93% de los casos, es demostrativo de la presencia de una secreción pulsátil de gonadotrofinas. Por tanto, se ha de insistir, en que la imagen de un ovario multiquistico en la pubertad no es significativo de patología.

Resumiendo, respecto al aspecto ecográfico, podríamos concluir que como criterios de pubertad se podrían valorar:

- El aspecto piriforme del útero.
- Relación cuerpo/cuello superior a uno.
- Visualización de la línea endometrial.
- Presencia de folículos.

En las tablas I, II y III se muestran las medidas aproximadas desde el nacimiento hasta la pubertad de vagina, útero y ovarios. Las medidas de este último se expresan en volumen, cuya fórmula es: 1/2 diámetro longitudinal x transversal x anteroposterior.

Bibliografía

1. Breckwoldt M, Neuman F, Brauer H, Beato M. *Exempla endocrinológica*. Ed. Grupo Aula Medica, Madrid 1994, pág.124-127.
2. Gregory FE. The Ovary: Basic principles and concepts. A. Physiology. In: Felig P, Baxter JD, Frohman LA. *Endocrinology and metabolism*. 3rd ed. McGraw-Hill Inc. New-York 1995, pág. 973-1011.
3. Zeiguer B. Examen ginecológico. En: *Ginecología Infanto juvenil*. 2ª ed. Ed. Panamericana, Buenos Aires, pág. 11-16.
4. Speroff L, Glass RH, Kase NG. *Clinical Gynecologic endocrinology and infertility*. 5th edition. Baltimore 1994, pág. 183-230 .
5. Sizonenko PC. Developement de l'ovarie: morphologie et fonctions. In: Salomon I, Thibaud E, Rappaport R. *Gynecologie Médico-chirurgicale de L'enfant et de l'adolescente*.Ed. Doin, Paris 1992, pág. 29-43.
6. Balasch J. Desarrollo folicular y ovulación.Regulación endocrina. En: Vanrell JA, Calaf J, Balach J, Viscasillas P. *Fertilidad y esterilidad humanas*. Masson Salvat, Barcelona 1992, Pág. 25-40.
7. Audi L. Desarrollo y diferenciación sexual normal. En: Argente Oliver J, Carrascosa Lezcano A, Gracia Bouthelie R, Rodríguez Hierro F. *Tratado de endocrinología pediátrica y de la adolescencia*. Ed. Médicos, Madrid 1995, pág. 615-628.
8. Rodríguez Hierro F. Pubertad normal. En: Argente Oliver J, Carrascosa Lezcano A, Gracia Bouthelie R, Rodríguez Hierro F. *Tratado de endocrinología pediátrica y de la adolescencia*. Ed. Médicos, Madrid 1995, pág. 679-697.
9. Silverman FN, Kund JP. *Caffey's Pediatric X-Ray Diagnosis and integrated imaging approach*. 9 th ed. Ed. Mosby, St. Louis 1993, Vol. 2, pág. 1201-1219.
10. Bowie JD. Sonography of the uterus. In: Sabbagha RE. *Diagnostic ultrasound applied to obstetrics and gynecology*. 2nd Edit. Ed. J.B. Lippincot Company. Illinois 1987, pág. 474-504.
11. Murray D, London S. Management of ovarian cyst in neonates, children and adolescents. *Adolesc Pediat Gynecol* 1995;**8**:64-70.
12. Siegel M, Surrat J. Pediatric Gynecologic imaging. *Obstet Gynecol Clin North Am* 1992;**19**:103.
13. Haller J, Bass I, Freidman A. Pelvic masses in girls:an 8 years retrospective analisis stressing ultrasound as the prime imaging modality. *Pediatr Radiol* 1984;**14**:363.
14. Siegel M. Pediatric gynecologic sonography.*Radiology* 1991;179-593
15. Giorlandino C, Gleicher N, Taramanni C, Vizzone A, Gentili P, Mancuso S, Forleo R. Ovarian development of the female child and adolescent: I Morphology. *Int J Gynaecol-Obstet* 1989;**29**(1):57-63.
16. Salardi S, Orsini LF, Cacciari E, Partesotti S, Brondelli L, Ciccognani A, Frejaville E, Pluchinotta V, Tonioli S, Bovicelli L. Pelvic ultrasonography in girls with precocious puberty, congenital adrenal hiperplasia, obesity or hirsutism. *J Pediatr* 1988; **112**(6):880-7.
17. André GK. Ecografía pélvica en la infancia. En: Ardaens Y, Guerin B, Lambert I, Lemaitre L. *Ecografía pélvica en ginecología*. Ed. Masson Paris 1991, pág. 26-28.

Valoración hormonal de la función ovárica

L. Ibáñez, N. Potau

Introducción

La pubertad se caracteriza por un amplio espectro de modificaciones endocrinas que son consecuencia de la maduración progresiva del eje hipotálamo-hipófiso-gonadal, y que en el sexo femenino, culminan con la menarquía y la ovulación cíclica.

Esteroidogénesis

La biosíntesis de esteroides en la mujer tiene lugar en las glándulas suprarrenales y en el ovario (Fig. 1)⁽¹⁾. Ambas glándulas tienen una vía enzimática común, que se inicia con el paso de colesterol a pregnenolona por medio del citocromo P450_{scc}. La pregnenolona es transformada en 17-hidroxipregnenolona (17-Preg) y en dehidroepiandrosterona (DHEA) por la acción del citocromo P450_{c17}, que tiene actividad 17-ahidroxilasa y 17,20 liasa, siguiendo la vía sintética denominada Δ^5 . La pregnenolona puede ser también convertida en progesterona por la acción de la enzima 3 β -hidroxisteroidehidrogenasa (3 β -HSD), y después ésta puede ser transformada en 17-hidroxiprogesterona (17-OHP) y en androstendiona (D4-A) a través del mismo citocromo P450_{c17}, siguiendo la vía de síntesis Δ^4 . En el ovario, la D4-A es el principal precursor de la testosterona y de los estrógenos. El paso de D4-A a testosterona se realiza por medio de la enzima 17 β -hidroxisteroide reductasa (17 β -HSR), y posteriormente la enzima 5 α -reductasa convierte la testosterona en dihidrotestosterona (DHT) en los tejidos diana, como la piel, músculo y tejido adiposo. La DHT es el metabolito activo de la testosterona a nivel periférico. La DHT es metabolizada a 3 α -androstaneol glucurónico, por medio de la enzima 3 α -ceto-reductasa. El paso de D4-A a estrona, el precursor del estradiol, se realiza a través del citocromo P450-aromatasa, y posteriormente la estrona es metabolizada a estradiol por la enzima 17 β -HSR. En la suprarrenal, además de formarse estrógenos y testosterona, también se sintetizan cortisol y aldosterona.

En la mujer adulta, la producción de testosterona es de unos 0,2-0,3 mg/día. El 50% de la testosterona se produce por conversión periférica de la D4-A, mientras que la suprarrenal y el ovario sintetizan el otro 50% a partes iguales⁽²⁾ (Fig. 2). En la fase folicular del ciclo menstrual, el ovario y la suprarrenal contribuyen por igual a la síntesis de D4-A, mientras que en la fase periovulatoria, el ovario es el principal productor de este esteroide⁽³⁾. La supra-

renal sintetiza el 50% de la DHEA circulante, el 30% es producido por conversión periférica, y sólo el 20% restante es de producción ovárica. La producción de DHEAS, el metabolito sulfatado de la DHEA, es en casi su totalidad de origen suprarrenal.

Transporte de los esteroides

Alrededor del 98% de la testosterona y del estradiol circulan en plasma unidos a la albúmina y a una globulina de transporte denominada sex hormone-binding globulin (SHBG), de producción hepática. La proporción de fracción libre de ambos esteroides, y por

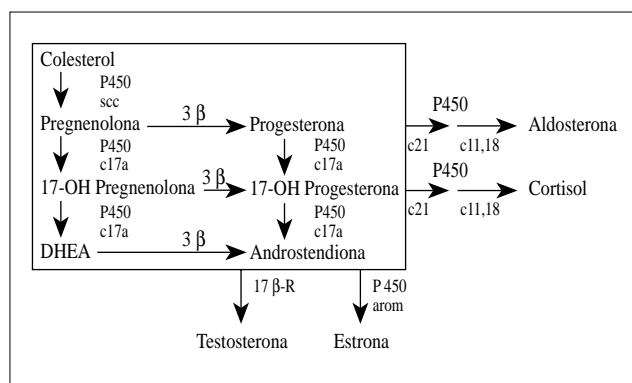


Figura 1. Vías enzimáticas comunes de la esteroidogénesis ovárica y suprarrenal.

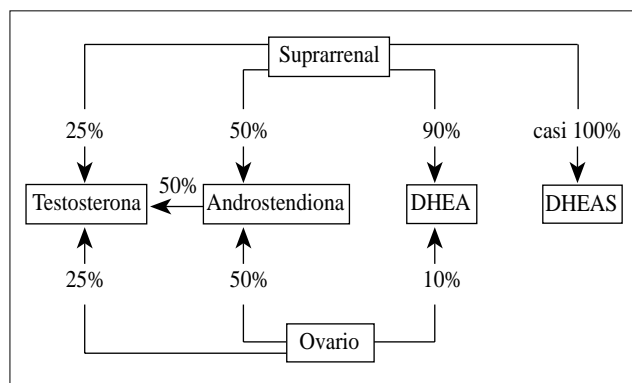


Figura 2. Producción androgénica en la adolescente normal.

Unidad de Endocrinología y de Medicina de la Adolescencia, Hospital Universitario Materno-Infantil «Vall d'Hebron», Barcelona.

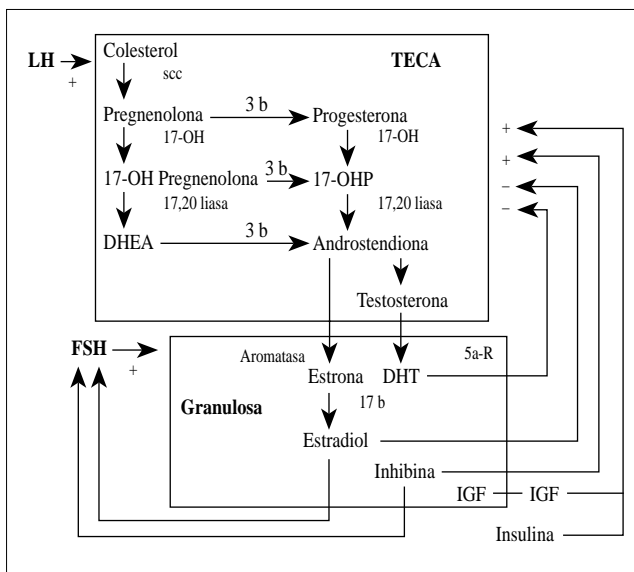


Figura 3. Regulación de la esteroidogénesis ovárica. Adaptado de Ehrmann DA y cols.⁽¹³⁾.

tanto, biológicamente activa, depende de las concentraciones existentes de SHBG, ya que la concentración de albúmina tiene pocas variaciones interindividuales⁽⁴⁻⁶⁾. La síntesis hepática de SHBG es aumentada por los estrógenos y por el exceso de hormonas tiroideas; los andrógenos, glucocorticoides, la hormona de crecimiento y la insulina disminuyen su producción^(7,8).

Regulación de la esteroidogénesis ovárica

La regulación de la síntesis de andrógenos y estrógenos ováricos está bajo el control de las gonadotropinas hipofisarias (Fig. 3). De acuerdo con la teoría de Armstrong⁽⁹⁾, la síntesis de andrógenos en las células de la teca estaría regulada por la LH, y la de estrógenos, en las células de la granulosa, dependería de la FSH hipofisaria, que determinaría la aromatización de los andrógenos por la acción de la enzima P450 aromatasa. Sin embargo, las células de la granulosa también poseen receptores para la LH⁽¹⁰⁾, lo que determina que los andrógenos tecales tengan potencialmente la capacidad de modular la respuesta de las células de la granulosa a la FSH. Esta capacidad se traduce en un aumento de la aromatización de andrógenos a estrógenos y en la síntesis de inhibina, que favorece la producción de andrógenos por las células de la teca^(10,11). La inhibina es una proteína dimérica que se sintetiza fundamentalmente en las células de la granulosa ovárica, conjuntamente con la activina, con la que tiene una subunidad β común⁽¹²⁾. La inhibina inhibe selectivamente la producción de FSH hipofisaria, mientras que la activina A la estimula^(12,13). La capacidad estimuladora de la producción androgénica que posee la inhibina es contrarrestada por la activina. Ambas proteínas estarían por lo tanto implicadas en el control paracrino de la secreción androgénica, y por tanto, estrogénica del ovario.

La síntesis de andrógenos LH-dependiente estaría regulada por

Tabla I Procesos de autoamplificación involucrados en la progresión de la pubertad, maduración folicular y ovulación

1. Aumento de la secreción de GnRH en el sistema nervioso central favorecida por:
 - Aumento de los niveles plasmáticos de estradiol
 - Acción sinérgica del estradiol y la progesterona
2. Aumento de la respuesta de las gonadotropinas a la GnRH determinada por:
 - «Self-priming» de la GnRH
 - Acción sinérgica del estradiol y la progesterona
 - Aumento de la bioactividad de la LH
3. Aumento de la respuesta gonadal a las gonadotropinas determinada por:
 - Inducción de la actividad aromatasa por la FSH en las células de la granulosa, con la que los andrógenos y la progesterona ejercen un efecto sinérgico.
 - La FSH estimula la meiosis en las células de la granulosa e induce receptores para la LH en las células de la granulosa; los estrógenos ejercen un efecto sinérgico.

Adaptado de Rosenfield y cols.⁽⁶⁾.

mecanismos de feed-back negativo a diferentes niveles, incluyendo fundamentalmente el citocromo P450c17⁽¹³⁾. La insulina y algunos factores de crecimiento como la IGF-I, potenciarían la síntesis de andrógenos, mientras que el estradiol a niveles fisiológicos no es capaz de inhibir la producción de LH hipofisaria.

Ciclo menstrual

La maduración del folículo dominante y la ovulación son consecuencia de una serie de fenómenos de autoamplificación que ocurren a diferentes niveles del eje hipotálamo-hipófisisgonadal (Tabla I). Por ejemplo, la amplitud de los pulsos de GnRH es aumentada por los niveles de estradiol en la fase preovulatoria, mientras que el estradiol y la progesterona segregada por las células de la granulosa determinan un aumento de la respuesta de la LH y FSH a la GnRH. A nivel ovárico, la FSH induce la actividad de la aromatasa y la producción de progesterona, fenómeno que es amplificado por los andrógenos. El estradiol favorece la inducción de los receptores de LH en las células de la granulosa a partir de la FSH. La culminación de esta cascada de fenómenos interrelacionados determina el establecimiento del mecanismo de feed-back positivo que produce el pico de gonadotropinas que precede a la ovulación. La maduración del eje no puede considerarse finalizada hasta que se ha desarrollado este sistema de feed-back positivo, que determina la instauración de la ovulación, y la formación del cuerpo lúteo.

El patrón de secreción de gonadotropinas y de hormonas sexuales durante el ciclo menstrual se muestra en la figura 4. En el curso de la *fase folicular precoz*, y bajo la influencia sinérgica de

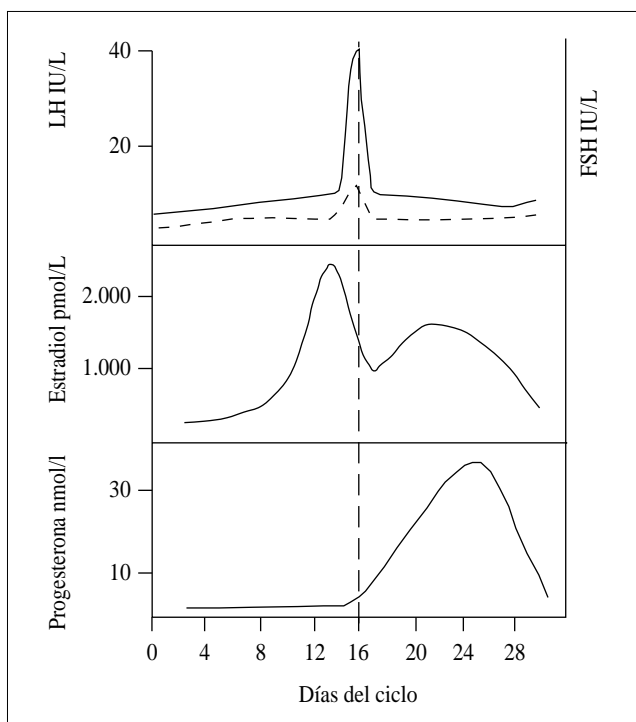


Figura 4. Secreción de esteroides y gonadotropinas durante las distintas fases del ciclo menstrual.

la LH y FSH, los folículos ováricos segregan estrógenos en cantidades crecientes, produciéndose el crecimiento folicular. En la *mitad de la fase folicular*, la creciente estrogenización estimula la proliferación de las células de la granulosa. Uno de los folículos es seleccionado como folículo dominante, y se convierte en la mayor fuente de secreción de estrógenos excluyendo al resto de folículos. Durante la *fase folicular tardía*, la secreción estrogénica del folículo dominante determina una mayor secreción de LH (mecanismo de feedback positivo), lo que incrementa la secreción de andrógenos en las células de la teca. Este fenómeno, en sinergismo con la FSH y la inhibina, determina la producción de progesterona folicular. Concomitantemente al inicio del pico de secreción de gonadotropinas, la FSH induce los receptores de LH en las células de la granulosa, y como consiguiente, la formación del cuerpo lúteo (*fase preovulatoria*), que segrega cantidades crecientes de estradiol y progesterona.

La progesterona amplifica el feed-back positivo del estradiol sobre la secreción de LH, produciéndose el pico ovulatorio de LH, y 24-36 h más tarde tiene lugar la *ovulación*, o ruptura del folículo dominante. A continuación se produce una caída brusca de la LH y FSH debido a los niveles elevados de progesterona y estrógenos, aunque se mantiene una secreción mínima que permite mantener el cuerpo lúteo, que a su vez, sigue secretando progesterona y estradiol. El cuerpo lúteo tiene una vida media de unos 8 días (*fase luteínica*), y en ausencia de embarazo, y por tanto, de gonadotropina coriónica, regresa (*luteolisis*), cayendo los niveles de estrógenos y progesterona, produciéndose el sangrado menstrual por descama-

ción del endometrio, que ha proliferado durante toda la fase luteínica por efecto directo de los estrógenos.

Determinaciones basales en la exploración hormonal de la función ovárica

1. Esteroides sexuales

1.1 Estrógenos: En el ovario se producen estrona, estradiol y estriol. El estrógeno que se determina para la valoración de la función ovárica es el estradiol basal. Antes de la pubertad, las determinaciones basales de estradiol tienen poco valor diagnóstico en la evaluación de las disfunciones ováricas (insuficiencia ovárica), disgenesias (síndrome de Turner) y/o hipogonadismos hipogonadotróficos. En el período postpuberal, los niveles elevados de estradiol suelen observarse en adolescentes hiperandrogénicas en las que coexisten niveles elevados de andrógenos.

1.2 Progestágenos: La determinación de la 17-OHP plasmática es de utilidad en el screening inicial de los estados hiperandrogénicos. Si la determinación de 17-OHP se realiza en la fase folicular del ciclo menstrual, la contribución ovárica es mínima. En estas circunstancias, el hallazgo de cifras de 17-OHP plasmática por encima de los 200 ng/dL será indicativa de la necesidad de realizar un test de estimulación con ACTH para descartar la existencia de una forma tardía de hiperplasia suprarrenal congénita por déficit de 21-hidroxilasa. La determinación puntual de la progesterona plasmática como parámetro indicativo de la ovulación en la adolescente es poco fiable, ya que como veremos más adelante, en este grupo de edad, un porcentaje elevado de ciclos son anovulatorios⁽¹²⁾.

1.3 Andrógenos: La determinación basal de los andrógenos plasmáticos tiene un carácter orientativo, aunque limitado, en el diagnóstico diferencial de los hiperandrogenismos. En el hiperandrogenismo de origen suprarrenal, se encuentran en general niveles basales moderadamente elevados de DHEAS, mientras que si el exceso de andrógenos es de origen ovárico, las cifras basales de D4-A estarán aumentadas, acompañadas ocasionalmente de elevación de los niveles de LH o del cociente LH/FSH (>2)⁽¹⁾.

2. Gonadotropinas

Las cifras de LH y FSH plasmáticas en la adolescente postpuberal suelen cifrarse entre 3-10 UI/L. En las disgenesias gonadales o en la insuficiencia ovárica de carácter autoinmune o secundaria a yatrogenia, las cifras de LH y fundamentalmente de FSH serán elevadas (>20 UI/L), mientras que el aumento de las cifras de LH o la inversión del cociente LH/FSH (>2) suele ser un hallazgo frecuente en los casos de hiperandrogenismo ovárico⁽¹³⁻¹⁵⁾.

3. SHBG

La determinación de la proteína transportadora de las hormonas sexuales tiene un papel relevante en el estudio de los estados hiperandrogénicos⁽¹⁶⁻¹⁸⁾. Las cifras de SHBG se encuentran disminuidas en el hiperandrogenismo, asociado o no a insulino resistencia⁽¹⁹⁻²²⁾. Además, el cociente testosterona total (nmol/L) x

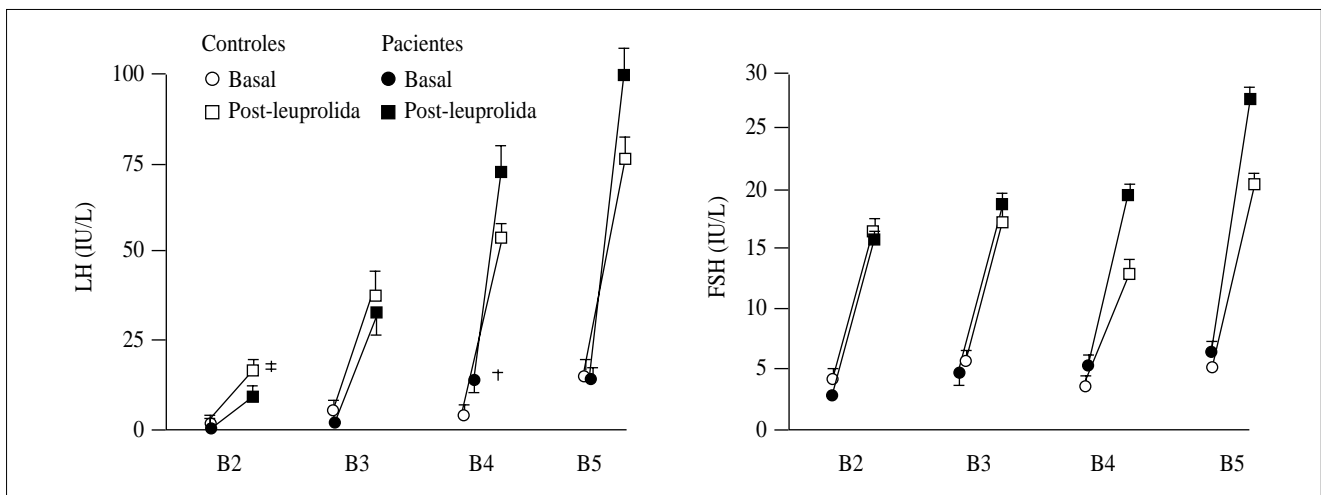


Figura 5. Niveles plasmáticos de LH y FSH antes y después de la administración de acetato de leuprolide (500 µ sc) en los diferentes estadios puberales en chicas con antecedentes de pubarquia prematura y en adolescentes normales. Adaptado de Ibáñez y cols.⁽⁴²⁾.

100/SHBG (nmol/L) permite calcular el índice de andrógenos libre, que tiene una correlación elevada con las cifras de testosterona libre^(23,24), y que se encuentra aumentado (>5) en el hiperandrogenismo^(21,22,24).

4. Inhibinas

La inhibina es una glicoproteína dimérica constituida por una subunidad α unida a una subunidad βA (inhibina A) o βB (inhibina B), y que está implicada en la regulación de las gonadotropinas hipofisarias⁽²⁵⁾. Las dos formas de inhibina circulante parecen desempeñar papeles fisiológicos distintos. La inhibina B es la forma predominante de inhibina en el folículo preovulatorio, mientras que los niveles de inhibina A aumentan durante la ovulación y alcanzan cifras máximas durante la fase luteínica⁽²⁶⁾. Los niveles de inhibina plasmática se correlacionan con las cifras de estradiol y de FSH después de la pubertad, y se encuentran disminuidas en el hiperandrogenismo⁽²⁷⁾. La determinación de las cifras de inhibina es también de utilidad en el control del tratamiento del cáncer de ovario⁽²⁵⁾. Sin embargo, en la práctica, la medición de los niveles de inhibina no puede sustituir actualmente la determinación de otros parámetros como las gonadotropinas o esteroides gonadales.

5. 3 α -androstanoediol glucurónido

La medición en plasma y orina de este metabolito de la DHT ha sido utilizado por diversos autores como un índice de aumento de la actividad androgénica a nivel periférico^(28,29). Sin embargo, el hallazgo de niveles normales de 3 α -androstanoediol glucurónido no descarta la hiperactividad androgénica en los tejidos diana, por lo que su determinación no ofrece ventajas suplementarias a la medición de la testosterona total y del índice de andrógenos libre⁽³⁰⁾. En cambio, los niveles de 3 α -androstanoediol glucurónido parecen ser de utilidad como marcador de la actividad de la 5 α -reductasa en curso del tratamiento del hirsutismo idiopático⁽³¹⁾.

Tests dinámicos de la función ovárica

1. Test de GnRH

La administración de GnRH o LHRH, la hormona estimuladora de las gonadotropinas hipofisarias, se utiliza en la valoración de la función hipofisaria. La LH y FSH se determinan en plasma basalmente, y a los 10, 20, 30 y 60 min de la administración de LHRH (Luforán®, 100 µg 1 dosis iv). Aunque los valores de normalidad dependen del laboratorio en el que se realice la dosificación, en el período postpuberal el aumento de ambas gonadotropinas post-estimulación es normalmente >10 UI/L. El pico de LH suele ocurrir a los 30 min de la administración de LHRH, y el de FSH, menos marcado, suele producirse a los 45-60 min⁽³²⁾.

En los casos de hipogonadismo hipergonadotrófico, las gonadotropinas se encontrarán ya elevadas basalmente, y sufrirán un incremento exagerado después de administrar LHRH. En el hipogonadismo hipogonadotrófico, una ausencia de respuesta indicará el origen hipofisario de la deficiencia de gonadotropinas, mientras que un aumento de los niveles de LH y FSH post-LHRH situará el defecto a nivel del hipotálamo. Sin embargo, la diferenciación entre hipogonadismo hipogonadotrófico transitorio (pubertad retardada simple) e hipogonadismo hipogonadotrófico permanente no es siempre posible con el test de LHRH, ya que en muchos casos, hay un solapamiento en las respuestas obtenidas en ambas situaciones^(33,34). La respuesta de la prolactina a la estimulación con TRH, y la respuesta de las gonadotropinas a la administración de espironolactona tampoco han demostrado ser capaces de distinguir la pubertad retardada del hipogonadismo hipogonadotrófico permanente^(35,36).

2. Tests de estimulación con análogos de la GnRH

Los análogos de la GnRH poseen la capacidad de estimular de modo selectivo el eje hipófiso-gonadal y al tener una potencia muy superior a la de la hormona natural permiten estudiar si-

multáneamente la respuesta hipofisaria y la respuesta gonadal⁽³⁷⁾. La máxima estimulación hipofisaria ocurre en las primeras 3 horas, y la máxima respuesta gonadal se produce entre las 18 y 24 horas^(20,34,38-41). Los análogos más comúnmente utilizados y con los que se posee más experiencia clínica son la nafarelina y el acetato de leuprolina o leuprolide^(20,34,38-45). La falta de disponibilidad de la nafarelina en Europa y recientemente en Estados Unidos ha determinado una mayor utilización del acetato de leuprolina.

La respuesta de las gonadotropinas y del estradiol a la estimulación con leuprolide aumenta progresivamente durante la pubertad, siendo el incremento de LH muy superior al de FSH en todos los estadios puberales (Fig. 5). Los niveles plasmáticos de los metabolitos intermediarios de la esteroidogénesis ovarica (17-OHP, D4-A, 17-Preg, DHEA) sufren también un incremento progresivo en respuesta al análogo, excepto la testosterona y la DHEAS⁽⁴²⁾.

En la adolescente, según nuestra experiencia y la de otros autores, los análogos de la GnRH han demostrado ser de utilidad en el estudio de dos patologías: el hipogonadismo hipogonadotrófico y los estados hiperandrogénicos^(20,34,38-46).

2.1. Utilidad de los análogos de la GnRH en la diferenciación entre pubertad retardada simple e hipogonadismo hipogonadotrófico. Diversos autores han demostrado que el test de estimulación con análogos de la GnRH es más discriminativo que el test de LHRH en el diagnóstico diferencial entre las dos entidades^(34,47). En la pubertad retardada simple, la administración de una dosis única de acetato de leuprolina (Procrin®, 500 µ sc) produce un incremento de los niveles plasmáticos de LH a las 3h del estímulo superior a los 8 UI/L, y un aumento de los niveles plasmáticos de estradiol a las 24 h igual o superior a los 50 pg/mL⁽³⁴⁾.

2.2. Utilidad de los análogos de la GnRH en el diagnóstico del hiperandrogenismo ovárico. La hiperproducción de andrógenos de origen ovárico es la causa más frecuente de hiperandrogenismo en la adolescente⁽⁴⁸⁾. Las alteraciones funcionales del ovario son mucho más comunes que los trastornos propiamente orgánicos, como tumores.

La asociación de ovarios poliquísticos, amenorrea, hirsutismo y obesidad fue descrita por Stein y Leventhal en 1935⁽⁴⁹⁾. Posteriormente, se observó que las pacientes con síndrome del ovario poliquístico (SOPQ) como se denominó a esta entidad, presentaban además anovulación crónica, aumento del cociente LH/FSH, y presencia ecográfica de ovarios poliquísticos. Sin embargo, el SOPQ es clínicamente, biológicamente e histológicamente heterogéneo; algunas pacientes presentan las manifestaciones clínicas típicas en ausencia de obesidad, alteraciones de las gonadotropinas o imágenes ecográficas de poliquistosis ovárica⁽⁵⁰⁾.

Estudios recientes, realizados por Rosenfield, parecen indicar que en la mayoría de los casos, el SOPQ es debido a una hiperproducción ovárica primaria de andrógenos, motivada por una disregulación del citocromo P450c17 ovárico^(13,14). En el SOPQ, la actividad del citocromo estaría fuera del control de la LH hipofisaria, lo que explicaría la ausencia de niveles elevados de LH en algunas de estas pacientes.

La teoría de la disregulación del citocromo P450c17 ovari-

Tabla II Niveles hormonales basales y postestimulación con acetato de leuprolina en adolescentes con hiperandrogenismo ovárico funcional (HOF), hiperandrogenismo no ovárico (HNO) y controles (C)

Hormona	HOF (n= 16)	HNO (n= 19)	C (n= 12)
LH (IU/L)			
Basal	8,4 ± 4,9	9,9 ± 2,0	4,3 ± 0,9
Post-estimulación	57,3 ± 9,3 ^a	85,0 ± 18,6 ^a	63,4 ± 14,8 ^a
FSH (IU/L)			
Basal	4,5 ± 0,6	6,1 ± 0,4	5,0 ± 0,9
Post-estimulación	20,3 ± 4,4 ^b	30,5 ± 3,9 ^a	17,4 ± 3,2 ^b
Estradiol (pmol/L)			
Basal	119,9 ± 19,5	119,1 ± 5,3	103,6 ± 18,5
Post-estimulación	695,1 ± 66,7 ^{ac}	449,0 ± 35,3 ^a	344,1 ± 41,5 ^a
Testosterona (nmol/l)			
Basal	2,5 ± 0,4 ^d	1,5 ± 0,1	1,1 ± 0,1
Post-estimulación	2,8 ± 0,3 ^e	1,6 ± 0,1	1,4 ± 0,1
D4-A (nmol/l)			
Basal	8,4 ± 0,5 ^c	6,0 ± 0,5	5,1 ± 0,6
Post-estimulación	11,2 ± 0,9 ^f	6,6 ± 0,4	6,1 ± 0,7
DHEA (nmol/l)			
Basal	34,1 ± 4,7	35,4 ± 4,7	25,6 ± 4,6
Post-estimulación	44,5 ± 7,4	37,9 ± 4,6	25,8 ± 4,2
DHEAS (nmol/l)			
Basal	5,7 ± 0,8	5,1 ± 0,5	3,6 ± 0,4
Post-estimulación	5,9 ± 0,8	5,2 ± 0,4	3,7 ± 0,4
17-OHP (nmol/l)			
Basal	3,3 ± 0,3 ^f	1,7 ± 0,1	1,7 ± 0,2
Post-estimulación	7,0 ± 0,4 ^f	3,0 ± 0,2	2,8 ± 0,3
17-Preg (nmol/l)			
Basal	18,3 ± 3,8	16,1 ± 2,5	12,6 ± 3,1
Post-estimulación	20,7 ± 3,4	17,3 ± 2,7	14,4 ± 3,1

Media ± ES. ^ap < 0,001 vs basal; ^bp < 0,01 vs basal; ^cp < 0,001 vs HNO y C; ^dp < 0,02 vs HNO y C; ^ep < 0,002 vs HNO y C; ^fp < 0,0001 vs HNO y C⁽⁴³⁾.

co como causa del SOPQ se basa en el hallazgo, en adultas con SOPQ bien definido, de una hiperrespuesta de la 17-OHP ovárica a la estimulación con el análogo de la GnRH nafarelina⁽⁵¹⁾. La respuesta de la 17-OHP es más elevada que la obtenida en mujeres normales, y se encuentra en el rango de la obtenida en varones, por lo que se le ha denominado respuesta «masculinizada»⁽⁵¹⁾.

Varias líneas de investigación sugieren que el SOPQ es una forma de hiperandrogenismo ovárico funcional (HOF)⁽⁴⁴⁾. Esta entidad incluiría aquellas pacientes hiperandrogénicas con una respuesta anormal de la 17-OHP ovárica a los análogos de la GnRH seme-

jante a la que se observa en el SOPQ, pero no necesariamente acompañada de alteraciones de las gonadotropinas o de la visualización ecográfica de ovarios poliquísticos⁽⁴⁴⁾.

En nuestra experiencia, el test de estimulación con leuprolide permite la diferenciación del HOF de otras formas de hiperandrogenismo^(20,43,45,52). La respuesta de la 17-OHP a las 24 h de la estimulación con el análogo (Procrin®, 500 µ sc) es significativamente más elevada (>160 ng/dL, 4,75 nmol/L) en el HOF que en el hiperandrogenismo de otras etiologías, en el que los niveles post-estimulación de 17-OHP son muy parecidos a los obtenidos en controles^(20,43,45) (Tabla II).

El test de supresión suprarrenal con dexametasona (Decadran®, 1,5 mg oral c/8h durante 5 días) se ha utilizado ampliamente como método diferencial del hiperandrogenismo ovárico y suprarrenal⁽¹⁾. La supresión de los niveles basales de andrógenos tras la administración de dexametasona permite descartar el origen ovárico del exceso de andrógenos, mientras que la falta de normalización de los niveles androgénicos con supresión normal del cortisol orienta hacia el origen ovárico del hiperandrogenismo⁽¹⁾. En nuestra serie, el test de estimulación con leuprorelina, comparado con el test de supresión con dexametasona, tiene una sensibilidad y especificidad, respectivamente, del 92,8% y del 83,3%, cifras muy parecidas a las obtenidas por otros autores^(30,44). Dada la elevada sensibilidad y especificidad del test de estimulación con el análogo, y su sencillez de aplicación, es preferible su utilización a la práctica de test de supresión como método diferencial del origen del exceso de andrógenos. Sin embargo, la realización del test de supresión suprarrenal puede ser útil desde el punto de vista terapéutico en determinados casos⁽⁵³⁾.

3. Test de estimulación con gonadotropina coriónica (hCG)

El test de hCG se ha utilizado frecuentemente en varones para el estudio de la función gonadal⁽⁵⁴⁻⁵⁶⁾. Sin embargo, en las chicas se ha desaconsejado su utilización por la posibilidad de provocar la aparición de quistes hemorrágicos del ovario. La administración de hCG, que tiene una acción LH-like, en adultas normales, duplica los niveles plasmáticos de D4-A⁽⁵⁷⁾ y produce un aumento significativo de las cifras plasmáticas de 17-OHP⁽⁵⁸⁾. El estímulo de la esteroidogénesis ovárica determinado por la administración de hCG difiere del provocado por la inyección de agonistas del GnRH, ya que éstos determinan la liberación no sólo de LH sino también de FSH⁽¹⁴⁾.

De acuerdo con nuestra experiencia, la administración de una dosis suprafisiológica de hCG (Profasi®, 5000 UI im) determina una elevación de los niveles de 17-OHP a las 24 h similar a la producida por la administración de acetato de leuprorelina tanto en adolescentes normales como en mujeres hiperandrogénicas⁽⁵²⁾ (Fig. 6). Curiosamente, la inyección de hCG es capaz de incrementar los niveles de estradiol, aunque en menor grado que la administración del análogo⁽⁵²⁾ (Fig. 6).

Por tanto, el test de hCG parece ser al menos tan eficaz como el test de leuprolide en el estudio de la secreción androgénica ovárica, en los casos en los que no se precisa la monitorización simultánea de las gonadotropinas.

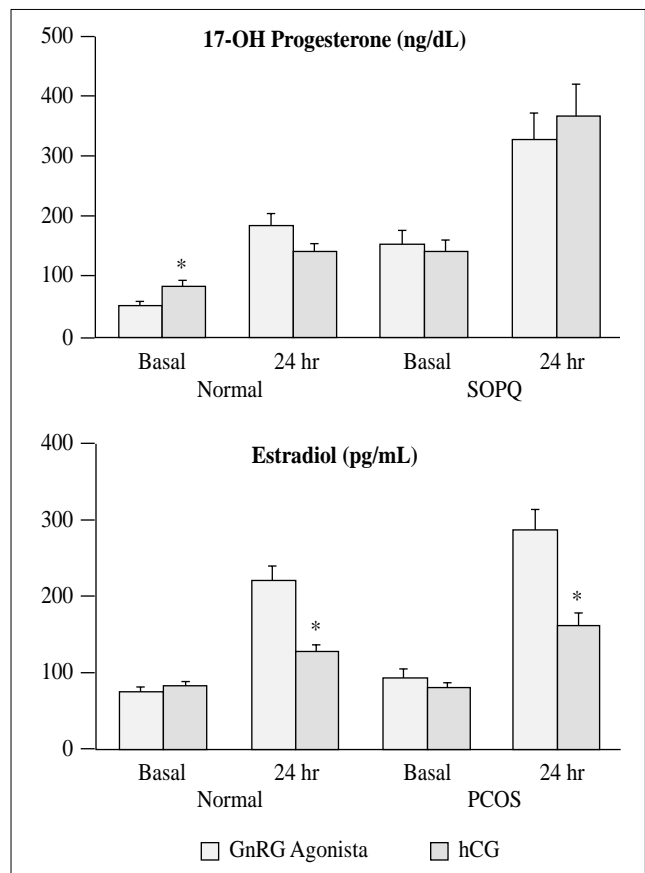


Figura 6. Niveles plasmáticos de 17-OHP y estradiol antes y después de la administración de acetato de leuprolide (500 µ sc) en mujeres normales y en mujeres hiperandrogénicas. Adaptado de Ibáñez y cols.⁽⁵²⁾.

Estudio de la función ovulatoria en la adolescente

Diversos estudios poblacionales realizados en adolescentes han demostrado que la frecuencia de ciclos menstruales ovulatorios tiene una correlación positiva con los años transcurridos desde la instauración de la menarquía⁽⁵⁹⁻⁶²⁾. En el primer año postmenarquia, el 60-80% de los ciclos son anovulatorios y se acompañan de irregularidades menstruales, fundamentalmente oligomenorrea (ciclos menstruales de más de 45 días de duración)⁽⁵⁹⁾, mientras que entre 3 y 5 años después de la menarquía, el 80% de las adolescentes presentan ciclos ovulatorios regulares⁽⁵⁹⁻⁶²⁾. El establecimiento de los ciclos ovulatorios se acompaña en general de un acortamiento de la duración del ciclo menstrual^(60,61) y parece estar influenciado por factores ambientales⁽⁵⁹⁾.

En la mujer adulta, la existencia de ciclos regulares y la aparición de síntomas premenstruales se consideran marcadores clínicos fidedignos de la ovulación⁽⁶³⁾. La constatación de la elevación de las cifras de progesterona y/o de LH coincidiendo con la sintomatología clínica confirmarán que se ha producido ovulación⁽⁶³⁾. Sin embargo, en la adolescente, los marcadores clínicos de ovulación son escasamente fiables, ya que en la mayoría de ciclos, aún

ovulatorios, están ausentes⁽⁶⁴⁾. Además, debido al elevado porcentaje de ciclos anovulatorios, es necesaria la determinación seriada de los parámetros hormonales indicativos de ovulación (progesterona, LH) durante varios ciclos. Es por ello aconsejable, al realizar estudios poblacionales, la utilización de métodos no invasivos, como es la medición de la progesterona y/o LH en orina, o preferentemente, saliva⁽⁶⁵⁻⁶⁷⁾.

La frecuencia de ciclos anovulatorios se ha asociado con diversos tipos de patrones hormonales. Por ejemplo, las chicas que presentan niveles basales de LH elevados, y una secreción espontánea de LH con pulsos amplios y frecuentes tienen una mayor incidencia de ciclos anovulatorios que las chicas con cifras basales de LH normales⁽⁶⁸⁾. La persistencia de irregularidades menstruales y ciclos anovulatorios en los años que siguen a la menarquía se ha asociado también a un aumento de las cifras plasmáticas de andrógenos, fundamentalmente de testosterona, D4-A y DHEAS^(69,70). Los niveles elevados de andrógenos se acompañan de un aumento de las cifras de LH, de una disminución de los niveles de SHBG, y de una secreción estrogénica normal, y no se asocian en general a obesidad ni tienen traducción clínica en forma de hirsutismo o acné⁽⁶⁹⁾.

La determinación seriada de progesterona salival y de LH urinaria por RIA parece ser el método de elección en la estimación de la incidencia ovulatoria en las adolescentes normales. La determinación semanal de ambos parámetros durante tres ciclos consecutivos permite detectar un incremento cíclico y simultáneo de las cifras de progesterona y de LH en los ciclos ovulatorios, con una buena correlación entre ambos parámetros.

Bibliografía

- Ehrmann DA, Rosenfield RL. Clinical Review 10. An endocrinologic approach to the patient with hirsutism. *J Clin Endocrinol Metab* 1990; **71**:1-4.
- Rosenfield RL, Ehrlich EN, Cleary RE. Adrenal and ovarian contributions to the elevated free plasma androgen levels in hirsute women. *J Clin Endocrinol Metab* 1972; **34**:92-98.
- Longcope C. Adrenal and gonadal androgen secretion in normal females. *Clin Endocrinol Metab* 1986; **15**:213-228.
- Moll Jr GW, Rosenfield RL, van Cauter E, Burstein S. Origin of episodic fluctuations of plasma testosterone in women: adrenal, ovarian and TeBG contributions. En: Crowley Jr WF, Hofler JG (eds). *The episodic secretion of hormones*. John Wiley/Churchill Livingstone, New York, 1987; págs. 403-414.
- Rosenfield RL, Lucky AW. Acne, hirsutism and alopecia in adolescent girls. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1993; **22**:507-532.
- Rosenfield RL. The ovary and female sexual maturation. En: Kaplan SA (eds). *Clinical Pediatric Endocrinology*. 2º ed. WB Saunders, Philadelphia 1989; págs. 259-323.
- Plymate SR, Hoop RC, Jones RE, Matej LA. Regulation of sex hormone-binding globulin production by growth factors. *Metabolism* 1990; **39**:967-970.
- Preziosi P, Barret-Connor E, Papoz L, Roger M, Saint-Paul M, Nahoul K, Simon D. Interrelation between plasma sex hormone-binding globulin and plasma insulin in healthy adult women: the Telecom Study. *J Clin Endocrinol Metab* 1993; **76**:283-287.
- Armstrong DT, Goff AK, Dorrington JH. Regulation of follicular estrogen biosynthesis. En: Midgley AR, Sadler WA (eds). *Ovarian follicular development and function*. Raven Press; New York 1979; págs. 169-182.
- Hillier SG, Whitelaw PF, Longcope C. Follicular oestrogen synthesis: the «two-cell, two gonadotropin» model. *Mol Cell Endocrinol* 1994; **100**:51-54.
- Ben-Chetrit A, Gotlieb L, Wong PY, Casper RF. Ovarian response to recombinant human follicle-stimulating hormone in luteinizing hormone-depleted women: examination of the two-cell, to gonadotropin theory. *Fertil Steril* 1996; **65**:711-717.
- Metcalf MG, Skidmore DS, Lowry GF, Mackenzie JA. Incidence of ovulation in the years after menarche. *J Endocr* 1983; **97**:213-219.
- Ehrmann DA, Barnes RB, Rosenfield RL. Polycystic ovary syndrome as a form of functional ovarian hyperandrogenism due to dysregulation of androgen secretion. *Endocr Rev* 1995; **16**:322-353.
- Barnes RB, Rosenfield RL. The polycystic ovary syndrome: pathogenesis and treatment. *Ann Intern Med* 1989; **110**:386-399.
- Franks S. Polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med* 1995; **333**:853-861.
- Selby C. Sex hormone binding globulin: origin function and clinical significance. *Ann Clin Biochem* 1990; **27**:532-541.
- Buyalos RP, Geffner ME, Watanabe RM, Bergman RN, Gombein JA, Judd HL. The influence of luteinizing hormone and insulin on sex steroids and sex hormone-binding globulin in the polycystic ovarian syndrome. *Fertil Steril* 1983; **60**:626-633.
- Cunnigham SK, Loughlin T, Culliton M, McKenna TJ. Plasma sex hormone-binding globulin and androgen levels in the management of hirsute patients. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1983; **104**:365-371.
- Nestler JE. Editorial: Sex hormone-binding globulin: a marker for hyperinsulinemia and/or insulin resistance? *J Clin Endocrinol Metab* 1993; **76**:273-274.
- Ibáñez L, Potau N, Zampolli M, Prat N, Gussinyé M, Saenger P, Vicens-Calvet E, Carrascosa A. Source localization of androgen excess in adolescent girls. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; **79**:1778-1784.
- Ibáñez L, Potau N, Georgopoulos N, Prat N, Gussinyé M, Carrascosa A. Growth hormone, insulin-like growth factor-I axis, and insulin secretion in hyperandrogenic adolescents. *Fertil Steril* 1995; **64**:1113-1119.
- Ibáñez L, Potau N, Zampolli M, Riqué S, Saenger P, Carrascosa A. Hyperinsulinemia and decreased insulin-like growth factor binding protein-I are common features in prepubertal and pubertal girls with a history of premature pubarche. *J Clin Endocrinol Metab* (en prensa).
- Wilke TJ, Utley DJ. Total testosterone, free-androgen index, calculated free testosterone and free testosterone by analog RIA compared in hirsute women and in otherwise normal women with altered binding of sex hormone-binding globulin. *Clin Chem* 1987; **33**:1372-1375.
- Cunnigham SK, McKenna TJ. Evaluation of an immunoassay for plasma sex hormone-binding globulin: comparison with steroid-binding assay under physiological and pathological conditions. *Ann Clin Biochem* 1988; **25**:360-366.
- Burger H. Clinical Review 46. Clinical utility of inhibin measurements. *J Clin Endocrinol Metab* 1993; **76**:1391-1396.
- Groome NP, Illingworth J, O'Brien M, Pai R, Rodger FE, Mather JP, McNeilly AS. Measurement of dimeric inhibin B throughout the human menstrual cycle. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; **81**:1401-1405.
- Potau N, Ibáñez L, Riqué S, Gussinyé M, Carrascosa A. Niveles de inhibina sérica en adolescentes hiperandrogénicas: valores basales y res-

- puesta a la estimulación aguda con un agonista de la GnRH. *An Esp Ped* 1996; suppl.79:55 (Abstract).
28. Carmina E, Lobo RA. Evidence for increased androsterone metabolism in some normoandrogenic women with acne. *J Clin Endocrinol Metab* 1993;**76**:1111-1114.
 29. Pang S, Wang M, Jeffries S, Riddick L, Clark A, Estrada E. Normal and elevated 3 α -androstane diol glucuronide concentrations in women with various causes of hirsutism and its correlation with degree of hirsutism and androgen levels. *J Clin Endocrinol Metab* 1992;**75**:243-248.
 30. Khoury MY, Bacarat EC, Pardini DP, Vieira JGH, de Lima GR. Serum levels of androstane diol glucuronide, total testosterone, and free testosterone in hirsute women. *Fertil Steril* 1994;**62**:76-80.
 31. Castello R, Tosi F, Perrone F, Negri C, Muggeo M, Moghetti P. Outcome of long-term treatment with the 5 α -reductase inhibitor finasteride in idiopathic hirsutism: clinical and hormonal effects during a 1-year course of therapy and 1-year follow-up. *Fertil Steril* 1996;**66**:734-740.
 32. Argente J, Carrascosa A, Gracia R. Pruebas funcionales en endocrinología pediátrica y de la adolescencia. En: Argente Oliver J, Carrascosa Lezcano A, Gracia Bouthelie R, Rodriguez Hierro F (eds). *Tratado de Endocrinología Pediátrica y de la Adolescencia*. Editores Médicos, SA; Madrid 1995; págs. 1075-1117.
 33. Kelch RP, Hopwood NJ, Marshall JC. Diagnosis of gonadotropin deficiency in adolescents: limited usefulness of a standard gonadotropin-releasing hormone test in obese boys. *J Pediatr* 1980;**97**:820-824.
 34. Ibáñez L, Potau N, Zampolli M, Virdis R, Gussinyé M, Carrascosa A, Saenger P, Vicens Calvet E. Use of leuprolide acetate response patterns in the early diagnosis of pubertal disorders: comparison with the gonadotropin-releasing hormone test. *J Clin Endocrinol Metab* 1994;**78**:30-35.
 35. Moshang Jr T, Marx BS, Cara JF, Snyder P. The prolactin response to thyrotropin-releasing hormone does not distinguish teenaged males with hypogonadotropic hypogonadism from those with constitutional delay of growth and development. *J Clin Endocrinol Metab* 1985;**61**:1211-1213.
 36. Santen RJ, Kulin HE, Loriaux DL, Friend J. Spironolactone stimulation of gonadotropin secretion in boys with delayed adolescence. *J Clin Endocrinol Metab* 1976;**43**:1386-1390.
 37. Heber D, Bhasin S, Steiner B, Swerdloff RS. The stimulatory and down-regulatory effects of a gonadotropin-releasing hormone agonist in man. *J Clin Endocrinol Metab* 1984;**58**:1084-1088.
 38. Rosenfield RL, Garibaldi L, Moll GW Jr, Watson AC, Burstein S. The rapid ovarian secretory response to pituitary stimulation by the gonadotropin-releasing hormone agonist nafarelin in sexual precocity. *J Clin Endocrinol Metab* 1986;**63**:1386-9.
 39. Rosenfield RL, Burstein S, Cuttler L y cols. Use of nafarelin for testing pituitary-ovarian function. *J Reprod Med* 1989; **34** (Suppl 12):1044-50.
 40. Ehrmann DA, Rosenfield RL, Cuttler L, Burstein S, Cara JF, Levitsky LL. A new test of combined pituitary-testicular function using the gonadotropin-releasing hormone agonist nafarelin in the differentiation of gonadotropin deficiency from delayed puberty: pilot studies. *J Clin Endocrinol Metab* 1989;**69**:963-7.
 41. Rosenfield RL, Perovic N, Ehrmann DA, Barnes RB. Acute hormonal responses to the gonadotropin releasing hormone agonist leuprolide: dose-response studies and comparison to nafarelin-A clinical research center study. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;**81**:3408-3411.
 42. Ibáñez L, Potau N, Zampolli M, Street ME, Carrascosa A. Girls diagnosed with premature pubarche show an exaggerated ovarian androgen synthesis from the early stages of puberty: evidence from gonadotropin-releasing hormone agonist testing. *Fertil Steril* (en prensa).
 43. Ibáñez L, Potau N, Virdis R, Zampolli M, Terzi C, Gussinyé M, Carrascosa A, Vicens-Calvet E. Postpubertal outcome in girls diagnosed of premature pubarche during childhood: increased frequency of functional ovarian hyperandrogenism. *J Clin Endocrinol Metab* 1993; **76**:1599-1603.
 44. Ehrmann DA, Rosenfield RL, Barnes RB, Brigell DF, Sheikh Z. Detection of functional ovarian hyperandrogenism in women with androgen excess. *N Engl J Med* 1992;**327**:157-162.
 45. Ibáñez L, Potau N, Zampolli M, Prat N, Virdis R, Vicens-Calvet E, Carrascosa E. Hyperinsulinemia in postpubertal girls with a history of premature pubarche and functional ovarian hyperandrogenism. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;**81**:1237-1243.
 46. Goodpasture JC, Ghai K, Cara JF, Rosenfield RL. Potential of gonadotropin-releasing hormone agonists in the diagnosis of pubertal disorders in girls. *Clin Obstet Gynecol* 1993;**36**:773-785.
 47. Zamboni G, Antoniazzi F, Tato L. Use of the gonadotropin-releasing hormone agonist triptorelin in the diagnosis of delayed puberty in boys. *J Pediatr* 1995;**126**:756-758.
 48. Rosenfield RL. Hyperandrogenism in peripubertal girls. En: Mahoney CP(ed.). *Current issues in pediatric and adolescent endocrinology*. W.B. Saunders, Philadelphia 1990; págs. 1333-1358.
 49. Stein IF, Leventhal ML. Amenorrhea associated with bilateral polycystic ovaries. *Am J Obstet Gynecol* 1935;**29**:181-189.
 50. Conway GS, Honour JW, Jacobs HS. Heterogeneity of the polycystic ovary syndrome: clinical endocrine and ultrasound features in 556 patients. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1989;**30**:459-470.
 51. Barnes RB, Rosenfield RL, Burstein S, Ehrmann DA. Pituitary-ovarian responses to nafarelin testing in the polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med* 1989;**320**:559-565.
 52. Ibáñez L, Hall JE, Potau N, Carrascosa A, Prat N, Taylor AE. Ovarian 17-hydroxyprogesterone hyperresponsiveness to GnRH agonist stimulation in women with polycystic ovary syndrome is not mediated by LH hypersecretion: Evidence from GnRH agonist and hCG stimulation testing. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;**81**:4103-4107.
 53. Ibáñez L, Potau N, Carrascosa A. Hiperandrogenismo femenino. *An Esp Ped* 1995; suppl 67:39-45.
 54. Dunkel L, Perheentupa J, Apter D. Kinetics of the steroidogenic response to single versus 20 repeated doses of human chorionic gonadotropin in boys in prepuberty and early puberty. *Pediatr Res* 1985;**19**:1-4.
 55. Dunkel L, Perheentupa J, Sorva R. Single versus repeated dose human chorionic gonadotropin stimulation in the differential diagnosis of hypogonadotropic hypogonadism. *J Clin Endocrinol Metab* 1985;**60**:333-337.
 56. Martikainen H, Huhtaniemi I, Vihko R. Response of peripheral sex steroids and some of their precursors to a single injection of hCG in adult men. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1980;**13**:157-166.
 57. Rosenfield RL, Ehrlich EN, Cleary R. Adrenal and ovarian contributions to the elevated plasma free androgen levels in hirsute women. *J Clin Endocr* 1972;**34**:92-98.
 58. Levrant SG, Barnes RB, Rosenfield RL. *hCG-stimulated 17,20 lyase activity is unaffected by tamoxifen in PCOS or normal subjects*. Programa del 76TH Annual Meeting de la Endocrine Society, Anaheim, CA, 1994 (Abstract 837).
 59. Metcalf MG, Mackenzie JA. Incidence of ovulation in young women. *J Biosoc Sci* 1980;**12**:345-352.
 60. Borsos A, Lampé L, Balogh A, Csoknyay F, Ditrói F, Székely P.

- Ovarian function after the menarche and hormonal contraception. *Int J Gynecol Obstet* 1988;**27**:249-253.
61. Campbell H, Edstram K, Engstrom L, Kodagoda N, Lunenfeld B, Romer M, Sizonenko PC, Tang G, Tserkovnyi A. World Health Organization multicenter study on menstrual and ovulatory patterns in adolescent girls. II. Longitudinal study of menstrual patterns in the early postmenarcheal period, duration of bleeding episodes and menstrual cycles. *J Adolesc Health* 1986;**7**:236-244.
 62. Apter D, Viinikka L, Vihko R. Hormonal pattern of adolescent menstrual cycles. *J Clin Endocrinol Metab* 1978;**47**:944-954.
 63. Magyar DM, Boyers SP, Marshall JR, Abraham GE. Regular menstrual cycles and premenstrual molimina as indicators of ovulation. *Obstet Gynecol* 1979;**53**:411-414.
 64. Siegborg R, Nilsson CG, Stenman U, Widholm O. Sex hormone profiles in oligomenorrheic adolescents and the effect of oral contraceptives. *Fertil Steril* 1984;**41**:888-893.
 65. Read GF, Wilson DW, Hughes IA, Griffiths K. The use of salivary progesterone assays in the assessment of ovarian function in postmenarcheal girls. *J Endocrinol* 1984;**102**:265-268.
 66. Jay N, Mansfield J, Blizzard RM, Crowley WF Jr., Schoenfeld D, Rhubin L, Boepple PA. Ovulation and menstrual function of adolescent girls with central precocious puberty after therapy with gonadotropin-releasing hormone agonists. *J Clin Endocrinol Metab* 1992;**75**:890-894.
 67. Vourento T, Lahti A, Hovatta O, Huhtaniemi I. Daily measurements of salivary progesterone reveal a high rate of anovulation in healthy students. *Scand J Clin Invest* 1989;**49**:395-401.
 68. Venturoli S, Porcu E, Fabbri R, Magrini O, Gammi L, Paradisi R, Flamigni C. Longitudinal evaluation of the different gonadotropin pulsatile patterns in anovulatory cycles of young girls. *J Clin Endocrinol Metab* 1992;**74**:836-841.
 69. Venturoli S, Porcu E, Fabbri R, Magrini O, Paradisi R, Pallotti G, Gammi L, Flamigni C. Postmenarcheal evolution of endocrine pattern and ovarian aspects in adolescents with menstrual irregularities. *Fertil Steril* 1987;**48**:78-85.
 70. Constantini NW, Warren MP. Menstrual dysfunction in swimmers: a distinct entity. *J Clin Endocrinol Metab* 1995;**80**:2740-2744.

Amenorreas primarias y secundarias en la adolescencia

M. Gussinyé, M. Enrubia

Introducción

Con el vocablo amenorrea se define la ausencia de menstruación. Es fisiológica en las adolescentes de edades inferiores a 15 años antes de la menarquía, en el embarazo, en la lactancia y en la menopausia. Su presencia en otras situaciones clínicas es patológica y deberá ser objeto de estudio y valoración clínica. Durante la adolescencia se diferencian dos situaciones clínicas: amenorrea primaria cuando nunca ha aparecido la regla, y amenorrea secundaria cuando la regla desaparece en una adolescente que previamente la había presentado.

Amenorreas primarias

Amenorrea primaria es la ausencia de menarquía en una adolescente de 15 ó más años de edad con maduración ósea igual o superior a 13 años y que ya ha iniciado el desarrollo puberal pudiendo ser este completo o incompleto. Si el desarrollo puberal no se ha iniciado no se habla de amenorrea sino de pubertad retrasada.

En la tabla I se resumen las principales etiologías. El hipogonadismo hipogonadotrofo, el hipogonadismo hipergonadotrofo, las malformaciones de genitales internos y externos, y la menarquía retardada son las principales etiologías.

Amenorrea primaria hipogonadotrófica

Las gonadotrofinas basales son normales o bajas, y tras estimulación con LH-RH y/o análogos de LH-RH la respuesta es prepuberal. Su origen es hipotálamo-hipofisario y pueden deberse tanto a causas orgánicas como funcionales. Entre las causas orgánicas están: las tumoraciones y malformaciones; el síndrome de Kallman; el panhipopituitarismo por agenesia del cuerpo caloso, la adenohipófisis ectópica y la irradiación hipotálamo-hipofisaria. Las causas funcionales obedecen a un conjunto de situaciones clínicas de etiología diversa en las cuales existe una inhibición del patrón de secreción normal de gonadotrofinas. Entre ellas se encuentran el exceso de ejercicio físico (gimnastas, deportistas de élite), la anorexia nerviosa, el hipotiroidismo, la hiperprolactinemia y el hiperandrogenismo (ciertas formas tardías de hiperplasia suprarrenal congénita, hiperplasia suprarrenal congénita mal tratada).

Hospital Universitario Materno-Infantil «Vall d'Hebron», Barcelona.

Amenorrea primaria normogonadotrófica

Las gonadotrofinas basales son normales o bajas, y la respuesta a la estimulación con LH-RH o con análogos de LH-RH es tipo puberal. Pueden ser secundarias a *retraso simple en la aparición de la menarquía*, a malformaciones de genitales (síndrome de Rokitanski), a un himen imperforado y a la insensibilidad periférica a la acción de los andrógenos (Síndrome de Morris total). La exploración física de genitales externos y la evaluación ecográfica de genitales internos mostrarán la normalidad en el retraso simple de la menarquía, las malformaciones de genitales en el síndrome de Rokitanski, el himen imperforado, y la ausencia de genitales internos femeninos en el síndrome de Morris.

Amenorrea primaria hipergonadotrófica

Las gonadotrofinas basales están elevadas y en general no es preciso practicar ningún test de estimulación. Son secundarias a un fallo ovárico en el curso de las disgenesias gonadales, la irradiación gonadal o a causas idiopáticas de origen autoinmune. El *síndrome de Turner* deberá ser siempre descartado aunque los rasgos fenotípi-

Tabla I Etiología de las amenorreas primarias

Hipogonadismo hipogonadotrófico
Tumoraciones/Malformaciones hipotálamo-hipofisarias
Panhipopituitarismo
Irradiación hipotálamo-hipofisaria
Ejercicio físico excesivo
Anorexia nerviosa
Hiperandrogenismo
Retraso simple de la menarquía
Hipotiroidismo
Hiperprolactinemia
Hipogonadismo hipergonadotrofo
Disgenesias gonadales. Síndrome de Turner
Irradiación gonadal
Idiopáticas. Autoinmunidad
Malformaciones de genitales
Síndrome de Rokitanski
Imperforación del himen
Síndrome de Morris

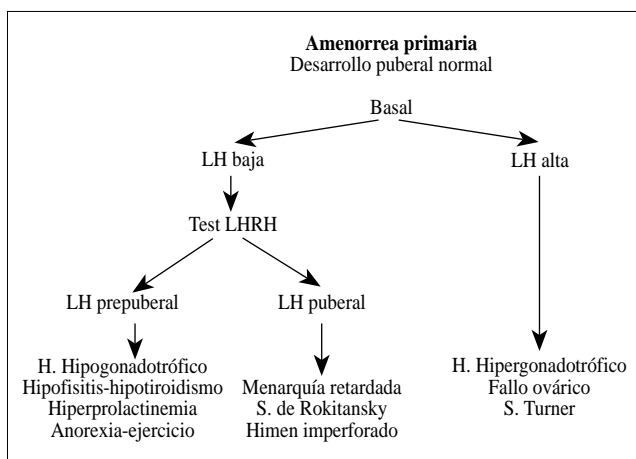


Figura 1. Diagnóstico diferencial de las amenorreas primarias con desarrollo puberal normal. Edad cronológica \geq a 15 años y edad ósea \geq a 13 años.

cos no sean claros; el fallo ovárico puede aparecer en cualquier momento de la vida independientemente de cual sea su dotación cromosómica, pudiendo incluso desarrollar una pubertad completa.

En la figura 1 se resume el algoritmo diagnóstico de las diversas causas de amenorrea primaria durante la adolescencia.

Amenorreas secundarias y oligomenorreas

Amenorrea secundaria es la desaparición total de los ciclos menstruales en adolescentes que previamente los habían presentado de forma regular. Clínicamente existe una forma menos severa de amenorrea en la cual las reglas son menos abundantes y están más espaciadas y recibe el nombre de *oligomenorrea*. Durante los dos primeros años postmenarquía la oligomenorrea es una situación habitual.

La *oligomenorrea* se presenta cuando el ciclo menstrual es incompleto, existe fase folicular con ausencia de fase luteínica. En estas condiciones existe cierto grado, aunque insuficiente, de producción estrogénica y ausencia de producción de progesterona por la gónada. La estrogenización aunque menor que en los ciclos normales, es suficiente para inducir la proliferación endometrial y en el curso de varios meses ésta es tan importante que finalmente se produce su descamación y la consiguiente aparición de la regla. En esta forma de amenorrea, la administración de progestágenos seguida de su privación induce la aparición de la regla y este test terapéutico es de utilidad para su diagnóstico.

La *amenorrea* implica un fallo total en el ciclo menstrual, no existe fase folicular ni luteínica, no hay estradiol para conseguir la proliferación del endometrial ni progesterona para la descamación.

Las principales causas de amenorrea y oligomenorrea están reflejadas en la tabla II. El origen puede ser hipotálamo-hipofisario: amenorreas secundarias a hipogonadismo hipogonadotropo; o periférico: amenorreas secundarias a insuficiencia gonadal o hipogonadismo hipergonadotropo.

Tabla II Etiología de las amenorreas y/u oligomenorreas secundarias

Hipogonadismo hipogonadotropo
Embarazo
Malformaciones/Tumores
Hipotiroidismo
Addison
Hiperprolactinemia
Prolactinomas
Anorexia nerviosa
Ejercicio físico excesivo
Hipogonadismo hipergonadotropo
Disgenesias gonadales. Síndrome de Turner
Autoinmunidad
Irradiación gonadal
Daño gonadal por antitumorales
Disregulación secreción gonadotropinas con hiperandrogenismo
Hiperandrogenismo ovárico funcional
Hiperplasia suprarrenal congénita

Amenorreas secundarias hipogonadotróficas

El hipogonadismo hipogonadotrófico puede ser debido a una causa orgánica o ser secundario a otras alteraciones hormonales o nutricionales. La realización de una resonancia nuclear magnética es necesaria para descartar el origen orgánico, malformativo o tumoral, de esta etiología. Los tumores hipotálamo-hipofisarios son poco frecuentes y entre ellos el prolactinoma es con todo el más frecuente (ver más adelante), el craneofaringioma generalmente se diagnostica en edades más tempranas, al igual que otras tumores quísticas y el síndrome de silla turca vacía que cursan con panhipopituitarismo.

El hipogonadismo hipogonadotropo secundario en el curso del embarazo es la causa más frecuente de amenorrea en la adolescencia y el embarazo debe ser siempre descartado en toda amenorrea, la determinación de la subunidad beta de la gonadotropina coriónica es una técnica rápida y segura. La anorexia nerviosa es la causa nutricional más frecuente de amenorrea, la recuperación ponderal se sigue de la instauración de la función gonadal. El hipotiroidismo y el Addison son etiologías menos frecuentes. Finalmente la hiperprolactinemia constituye una causa que siempre deberá ser investigada y a la que nos referiremos con más detalle a continuación.

La hiperprolactinemia provoca una alteración del ciclo menstrual por dos mecanismos, inhibe la pulsabilidad de las gonadotropinas y la aromatización de los esteroides gonadales, cursando con gonadotropinas disminuidas e hiperandrogenismo. Las causas más frecuentes de hiperprolactinemia son el estrés, las yatrogénicas y los prolactinomas.

El estrés es la causa más frecuente de hiperprolactinemia, los valores de prolactina plasmática son inferiores a 100 ng/ml, a veces es difícil captar la prolactina aumentada en una sola dosifica-

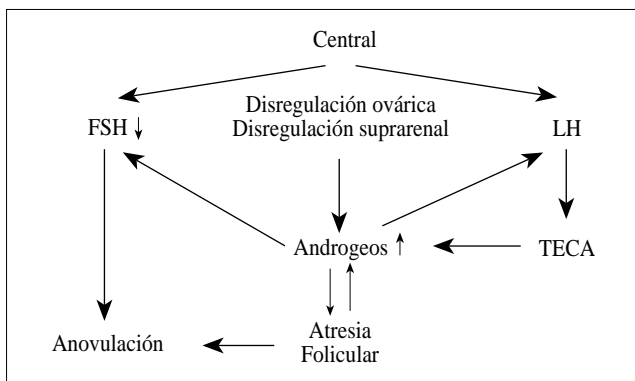


Figura 2. Fisiopatología de la amenorrea en el hiperandrogenismo ovárico y suprarrenal.

ción, precisándose realizar una secreción integrada. Puede cursar con o sin galactorrea y siempre con amenorrea. La presencia de una tumoración hipofisario-hipotalámica como el craneofaringioma, gliomas del quiasma, deberá siempre ser descartada ya que también puede cursar con éstos valores de prolactina plasmática.

El origen yatrogénico de todas las hiperprolactinemias deberá siempre ser investigado ya que una gran cantidad de fármacos pueden provocarla, entre ellos los antihipertensivos, los psicotrópicos y los anticonceptivos orales. No es infrecuente observar que en las adolescentes que ha estado tomando anticonceptivos orales, no se reinstaure el ciclo menstrual al suspenderlos. La presencia de hiperprolactinemia deberá ser investigada.

Finalmente los prolactinomas o adenomas hipofisarios productores de prolactina constituyen otra causa de amenorrea que siempre ha de investigarse. Pueden ser microprolactinomas, con tamaño inferior a 5 mm y macroprolactinomas, con tamaño superior a 10 mm. Son poco frecuentes antes de los 20 años de edad. Los valores de prolactina son superiores a 300 ng/ml, cursando con galactorrea y amenorrea. En el curso de estos últimos seis años, nosotros hemos tenido la oportunidad de observar 4 prolactinomas en adolescentes menores de 20 años de edad, siendo uno de ellos secundario al uso de anticonceptivos orales. Hiperprolactinemias de otras etiologías con valores de plasmáticos de prolactina inferiores a 100 ng/ml y amenorrea las hemos observado en 8 adolescentes.

Amenorreas secundarias hipergonadotróficas

Son secundarias a un fallo ovárico y aunque siempre debe descartarse el síndrome de Turner y las formas idiopáticas de etiología autoinmune, no deben olvidarse las formas yatrogénicas secundarias a la irradiación gonadal y al uso de citostáticos en el curso del tratamiento tumoral.

Disfunción ovárica y suprarrenal

Una situación especial que también puede encuadrarse dentro de este grupo es la constituida por dos entidades clínicas: el hiperandrogenismo ovárico funcional y la hiperplasia suprarrenal congénita. Su etiopatogenia no es bien conocida y entre los meca-

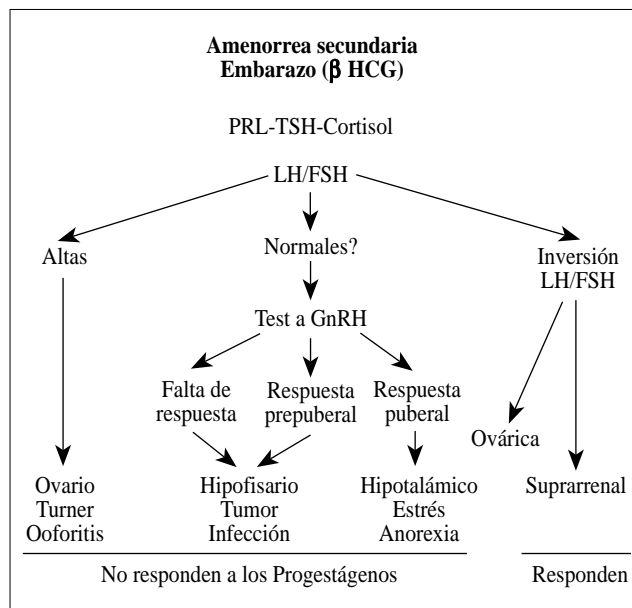


Figura 3. Diagnóstico diferencial de las amenorreas secundarias.

nismos fisiopatológicos implicados se encuentran una disregulación del patrón de secreción de gonadotropinas: LH ligeramente elevada y FSH disminuida, de origen idiopático en el hiperandrogenismo ovárico funcional y secundario al hiperandrogenismo suprarrenal en la hiperplasia suprarrenal congénita. Junto a esta disregulación del patrón de secreción de gonadotropinas existe también una inhibición de la aromatización androgénica gonadal, con la consiguiente disminución de la síntesis de estrógenos. Ambos fenómenos concluirían en atresia folicular y anovulación, manifestándose clínicamente a través de amenorrea y/u oligomenorrea (Fig. 2).

En la figura 3 se representa el algoritmo diagnóstico de la amenorreas secundarias durante la adolescencia.

Bibliografía

1. Salomon Y, Thibaud E, Rappaport R. *Gynecologie medico-chirurgicale de l'enfant et de l'adolescent*. Ed. Doin, Paris 1992.
2. Speroff L, Glass RH, Kase NG. *Clinical gynecologie endocrinology and infertility*. 5th Ed. Baltimore 1994.
3. Franks S. Polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med* 1995;**338**:853-861.
4. Warren MP. Evaluation of secondary amenorrhea. *JCE and M* 1996;**81**:437-442.
5. Barnes RB, Rosenfield RL. The polycystic ovary syndrome: pathogenesis and treatment. *Ann Intern Med* **110**:386-399.
6. Conway GS, Honour JW, Jacobs HS. Heterogeneity of the polycystic ovary syndrome: clinical endocrine and ultrasound features in 556 patients. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1989;**30**:459-470.
7. Venturoli T, Porcu E, Fabri R. Postmenarcheal evolution of endocrine pattern and ovarian aspects in adolescents with menstrual irregularities. *Fertil Steril* 1987;**80**:2740-2744.

Otros trastornos del ciclo menstrual

J.L. Dueñas Diez

Introducción

El ciclo menstrual normal viene determinado, desde el punto de vista clínico por tres parámetros inter-relacionados: la duración del sangrado menstrual, la intensidad del mismo y el intervalo entre las menstruaciones. Actualmente se aceptan como parámetros de normalidad, una duración del período de sangrado de 2 a 6 días, una cantidad de fluido menstrual entre 30 y 80 ml por ciclo⁽¹⁾ y un intervalo de tiempo entre dos menstruaciones que oscila entre 26 y 35 días. La modificación de cualquiera de estos parámetros puede dar lugar a diferentes tipos de trastornos menstruales (Tabla I).

Las alteraciones menstruales por defecto en la adolescente responden, en general, a la misma etiopatogenia que la amenorrea que ya ha sido tratada en el capítulo anterior, por lo que en éste, analizaremos las alteraciones menstruales por exceso.

Clasificación de las alteraciones menstruales por exceso en las adolescentes

Las alteraciones menstruales por exceso en la adolescencia pueden clasificarse, desde el punto de vista etiopatogénico en dos grandes grupos:

Orgánicas

Suponen alrededor del 25% de las diagnosticadas en esta etapa de la vida, y su manifestación fundamental es la metrorragia. La etiología ginecológica más frecuente son: las vulvo-vaginitis, la presencia de cuerpos extraños en el interior del aparato genital, el prolapso uretral, los traumatismos genitales, los tumores vulvares (hemangiomas), vaginales (carcinoma embrionario, rhabdomyosarcoma, adenocarcinoma de células claras y carcinoma mesonefrico), y los tumores funcionantes del ovario (tecoma, tumor de células de la granulosa). Sin embargo, no hay que olvidar que en una elevada proporción de casos la causa del sangrado puede ser extra-genital. Entre las causas extra-genitales más frecuentes se encuentran, algunas endocrinopatías (Síndrome de Cushing, hipotiroidismo y la hiperplasia suprarrenal congénita), disfunciones hepáticas que alteran el metabolismo de los estrógenos, la insuficiencia renal, las alteraciones de la coagulación (púrpura trombocitopénica idiopática,

la enfermedad de Von Villebrand, la enfermedad de Glanzmann, la anemia de Fanconi y la Talasemia Mayor) y, finalmente, las causas yatrogénicas (empleo de cosméticos, anabolizantes, corticoides, contraceptivos orales o administración de terapias esteroideas mal controladas).

Funcionales

Las alteraciones menstruales por exceso en la adolescente responden a una causa funcional en el 75% de los casos. Actualmente, a todas ellas se las engloba bajo el término común de *Hemorragia Uterina Disfuncional* (HUD). Teniendo en cuenta que éstas son las alteraciones del ciclo menstrual directamente ligadas a las modificaciones de la función ovárica, es de ellas de las que nos ocuparemos fundamentalmente.

Hemorragia uterina disfuncional

El término hemorragia uterina disfuncional (HUD) incluye a un conjunto de alteraciones menstruales por exceso, originadas por la existencia de ciclos anovuladores o de alteraciones de la función del cuerpo lúteo. Entre un 10 y un 15% de todas las pacientes ginecológicas presentan una HUD, pero donde su diagnóstico es más común es en las adolescentes⁽²⁾. Atendiendo a su etiología las HUD pueden clasificarse en:

Anovulatorias

La hemorragia se produce como consecuencia de un estímulo prolongado de los estrógenos sobre el endometrio, en ausencia de progesterona. Esta es la causa más frecuente durante la adolescencia y su principal manifestación clínica suele ser la *menorragia*.

Ovulatorias

La hemorragia es causada, generalmente, por una insuficiencia del cuerpo lúteo. La producción reducida de estrógenos y de progesterona durante la segunda mitad del ciclo menstrual, condiciona también una duración de éste anormalmente corta. Suele manifestarse clínicamente como una *polimenorrea*, precedida o no, por un pequeño sangrado (spotting) premenstrual.

El principal factor etiológico es la inmadurez del eje hipotálamo-hipófisis-ovario, especialmente en los primeros 18 meses tras la menarquía⁽³⁾, siendo secundaria en el 70% de los casos a ciclos anovulatorios. De hecho, McDonough y cols.⁽⁴⁾ observaron que entre el 55 y 82% de todos los ciclos, eran anovulatorios en las ado-

Profesor Titular de Obstetricia y Ginecología. Universidad de Sevilla. Jefe de Servicio de Ginecología. Hospital Universitario «V. Macarena». Sevilla.

Tabla I Clasificación de la alteraciones menstruales

Tipo de alteración menstrual	Características
Alteraciones por defecto:	
Amenorrea Primaria	Ausencia de Menarquía
Amenorrea Secundaria	Intervalo menstrual superior a 3 meses
Opsomenorrea	Intervalo menstrual ente 35 días y 3 meses
Oligomenorrea	Duración del sangrado inferior a dos días
Hipomenorrea	Cantidad de fluido menstrual inferior a 30ml/ciclo
Alteraciones por exceso:	
Polimenorrea	Intervalo menstrual inferior a 25 días
Hipermenorrea	Cantidad de fluido menstrual superior a 80 ml/ciclo
Menorragia	Asociación de Hipermenorrea y Polimenorrea
Metrorragias	Sangrado irregular

lescentes que se encontraban en los dos primeros años post-menarquía, entre el 30 y el 55% cuando el período de tiempo transcurrido se situaba entre los dos y los cuatro años, e incluso se detectaba en el 20% de las jóvenes que habían sobrepasado los cinco años post-menarquía. Por su parte, Jones⁽⁵⁾ demostró como en el 75% de los casos, el sangrado anormal en adolescentes es secundario a ciclos anovulatorios. Las HUD de las adolescentes secundarias a una insuficiencia del cuerpo lúteo son mucho menos frecuentes y suelen aparecer en una fase de la adolescencia más tardía que las causadas por los ciclos anovulatorios

Diagnóstico

La HUD no es más que un síntoma, cuyas manifestaciones clínicas más frecuentes son la polimenorrea, la hipermenorrea y la menorragia. Este término excluye por definición cualquier etiología orgánica.

La HUD representa para el clínico dos problemas diagnósticos. El primero, la exclusión de toda causa orgánica, condición fundamental para establecer el diagnóstico de HUD. El segundo, su tipificación etiológica. La HUD debe incluirse entre las hipótesis diagnósticas que se establecen en toda la adolescente que presenta una polimenorrea o una menorragia.

La exclusión de patología orgánica genital y extra-genital exige la elaboración de una detallada anamnesis, a través de la que sea posible detectar antecedentes que puedan estar relacionados con la alteración menstrual (alteraciones de la coagulación conocidas, patología endocrina, hepatopatías, insuficiencia renal) o la existencia de yatrogenia (terapias esteroideas, empleo de algunos tipos de cos-

méticos, anabolizantes,...) y de una exploración física completa (inspección general y genital, palpación del tiroides, de las mamas, del abdomen y de los genitales internos) que permita descartar la existencia de patología orgánica genital. Suele ser necesaria la realización de algunas pruebas complementarias. De entre ellas, es obligado el estudio de la coagulación, ya que hasta el 19% de las menorragias de causa aguda en las adolescentes está asociada a una alteración de la coagulación⁽⁶⁾, la determinación del peso, de la talla y de la T.A. En algunos casos puede ser necesaria la evaluación de la función renal (urea y creatinina) y de la función hepática (transaminasas y bilirrubina).

En el caso de las adolescentes la aplicación de exploraciones y de pruebas complementarias, especialmente las de carácter genital deben tener siempre presente dos normas fundamentales de conducta. La primera, actuar con gran *prudencia y cuidado en el examen ginecológico*, ya que si no se realiza de forma adecuada y con el instrumental específico, puede tener graves consecuencias psicológicas, e influir posteriormente, incluso en una percepción negativa de la propia sexualidad. La segunda norma importante, consiste en evitar, en lo posible, técnicas agresivas para el estudio de la alteración menstrual. En este sentido, la *biopsia del endometrio*, prueba complementaria muy utilizada en el estudio de las alteraciones menstruales por exceso de la mujer adulta, *debe proscribirse en la adolescente*, especialmente si tenemos en cuenta que la patología endometrial preneoplásica y neoplásica es excepcional en esta etapa de la vida. La ecografía abdominal (o vaginal), el estudio endocrinológico o la laparoscopia no son necesarias, salvo en aquellos casos en los que la sospecha de patología orgánica subyacente lo aconsejen.

Tratamiento

El enfoque terapéutico de la HUD en la adolescente depende de la intensidad y de la evolución⁽⁷⁾ del cuadro. Si se trata de una *hemorragia aguda intensa*, el cuadro debe de considerarse una *urgencia*, exigiendo en muchos casos la *hospitalización* de la paciente. En aquellos casos en los que el estado general lo permite, es de primera elección el empleo de una *hemostasia farmacológica* realizada con estro-progestágenos a altas dosis. Para ello, puede emplearse una terapéutica combinada por vía intramuscular, a base de 0,01 mgrs de etinil-estradiol y 2 mgrs de acetato de noretisterona que puede repetirse 2 ó 3 veces con intervalos de 8-12 horas, o bien con contraceptivos orales 3-4 comprimidos/día durante 10 días consecutivos. Una vez cedida la hemorragia inicial y transcurridos los 10 días, al desaparecer el efecto del inyectable o suspender la terapia oral, se produce una hemorragia por privación, a partir de la que se procede a realizar *tres a seis ciclos controlados* con una asociación de estro-progestágenos. Pueden emplearse para ello contraceptivos orales de bajas dosis 20 ó 30 µg de etinilestradiol combinados con gestágenos de la «tercera generación» (gestodeno o desogestrel) o bien estrógenos naturales (25 µg de 17 β E₂ dos veces por semana, durante tres semanas consecutivas, o 1 mgrs de valeriana-to de estradiol desde el 1º al 25º días del ciclo, secuenciados en

ambos casos con 200 mgrs de progesterona natural micronizada por vía oral del 12º al 25º). La elección de preparados naturales, o de contraceptivos orales, está en relación directa con las necesidades contraceptivas de la adolescente y de su capacidad para la asumir la mayor complejidad terapéutica de los preparados naturales. En el caso de no obtener una respuesta precoz a la hemostasia farmacológica inicial, será necesario practicar un *legrado hemostático*.

Las HUD de evolución crónica, o de aparición aguda pero de intensidad moderada, pueden tratarse de forma ambulatoria. Cuando el único objetivo es la regulación del ciclo y no existe un compromiso sistémico, es deseable la *vigilancia sin tratamiento*, ya que en muchos casos se produce la autorregulación del ciclo, como consecuencia de la maduración del eje hipotálamo-hipófisis-ovario. Cuando se plantea la necesidad de un tratamiento farmacológico, la primera opción es la administración de un *gestágeno* durante la segunda mitad del ciclo, tratamiento común tanto para las de causa anovulatoria, como para las ovulatorias por insuficiencia del cuerpo lúteo, ya que en ambos casos la causa de la hemorragia es la ausencia de progesterona durante la segunda mitad del ciclo que se oponga a la acción estimuladora de los estrógenos en el endometrio. Los gestágenos de primera elección para la adolescente son, o la progesterona natural micronizada (100 mgrs/día por vía intravaginal o 200 mgrs/día por vía oral) o la dihidrogesterona (10-20 mgrs/día por vía oral), y deben de prescribirse desde el 12º al 25º

días del ciclo. En algunos casos en los que se sospeche que el cumplimiento terapéutico puede ser bajo, es una buena alternativa el empleo de 250 mgrs de caproato de hidroxiprogesteronona en inyección única el día 12 del ciclo.

Bibliografía

1. Speroff L, Glass R, Kase N. Dysfunctional uterine bleeding. In: *Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility*. 4th ed. Baltimore. Williams & Wilkins; 1989, p. 265.
2. Sanfilippo J, Yussman M. Gynecologic problems of adolescence. In: Lavery P, Sanfilippo J (Eds). *Pediatric and Adolescent Obstetrics and Gynecology*. New York. Springer-Verlag; 1985, p. 61.
3. Muram D, Sanfilippo J, Paige S. Vaginal bleeding in childhood and menstrual disorders in adolescence. In: Muram Lee, Dewhurst (Eds). *Pediatric and Adolescent Gynecology*. Saunders; 1994, p. 228.
4. McDonough PG, Gannett P. Dysfunctional uterine bleeding in adolescent. In: Barromú BN, Blusle BS (Eds). *Adolescent Gynecology and Sexuality*. New York. Masson; 1982.
5. Jones GS. Endocrine problems in the adolescent. *Md State Med J* 1967;**16**:45.
6. Claessens EA, Cowell CA. Acute adolescent menorrhagia. *Am J Obstet Gynecol* 1981;**139**:277.
7. Dueñas JL. Hemorragia Uterina Disfuncional. En: Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia (Ed.). *Protocolos Asistenciales en Ginecología y Obstetricia*. Tomo 2. Protocolo nº 83. 1995.

Marcadores del remodelado óseo

A. Díaz

El tejido óseo está formado por una parte mineral y otra orgánica, su remodelado depende de dos actividades opuestas: la formación de hueso nuevo a expensas de células osteoprogenitoras y la resorción de hueso viejo por la acción de los osteoclastos. Ambas actividades están estrechamente acopladas en tiempo y espacio en una secuencia de sucesos que definen la misma unidad de remodelado. Del balance entre ambas actividades en esa unidad de remodelado depende la masa ósea.

Los constituyentes endocelulares y la matriz orgánica liberan al plasma tras los procesos de formación y degradación diversas sustancias que pueden ser cuantificadas. Estos constituyentes liberados al plasma son aclarados por el hígado y el riñón y representan los llamados marcadores de formación y de resorción⁽¹⁾.

Se ha hecho un esfuerzo por intentar cuantificar de forma separada los procesos de formación y de resorción, pero esto no ha sido posible porque en el hueso ambos procesos están estrechamente acoplados e incluso pueden seguir estándolo en presencia de enfermedad ósea⁽²⁾. Por esta razón, aún cuando los marcadores deberían reflejar formación o resorción, e incluso ser capaces de diferenciar cada una de las distintas fases del proceso de remodelado, esto no se consigue del todo, porque no van a dar información de lo que ocurre a nivel individual en las células óseas, ni van a reflejar el proceso de mineralización⁽³⁾. Su cuantificación representa por tanto, la actividad funcional del esqueleto incluyendo hueso cortical y esponjoso y no el grado de afectación cuantitativa de la masa ósea⁽⁴⁾.

Los marcadores no son capaces de predecir la densidad mineral ósea, por lo que no van a servir como método de selección de pacientes a los que se debe realizar una densitometría⁽⁵⁾. No se pueden utilizar como herramienta en el diagnóstico de la osteoporosis debido a la heterogeneidad del síndrome osteoporótico, a la posible asociación de esta enfermedad a fracturas y a que el incremento de remodelado óseo de esta enfermedad es pequeño si se compara con la variabilidad biológica de cada marcador⁽⁶⁾.

Existen diferentes características fundamentales que confieren las propiedades de «buen marcador», entre las cuales podríamos citar las siguientes:

1. La característica fundamental de un marcador es su grado de especificidad^(7,8) que ha de ser tal que garantice su única fuente ósea. Ha de ser específico del hueso excluyendo la procedencia de otros tejidos, e idealmente sus modificaciones deben correlacionarse con los métodos de referencia para la evalua-

ción del remodelado óseo como son la histomorfometría y las técnicas de cinética de calcio marcado⁽⁹⁾.

2. Es imprescindible que tenga una sensibilidad que permita detectar pequeñas variaciones en el marcador con un poder de discriminación tal que permita discernir el proceso patológico del normal.
3. Dentro de las características analíticas, es importante conocer la imprecisión del método de medición, la variabilidad biológica, la estabilidad del marcador en los especímenes biológicos, interferentes comunes, ritmo circadiano, incorporación exógena por la dieta y cualquier otro factor que pueda introducir imprecisión en los métodos de medida.
4. Es necesario la correcta estandarización de los rangos de normalidad valores de medida en relación al sexo, medicación, ejercicio físico, ritmo fisiológico, enfermedad sistémica, etc. Es imprescindible conocer mecanismo de síntesis, distribución en los tejidos, catabolismo, aclaramiento, etc.
5. Es necesario conocer las distintas formas inmunorreactivas que puedan ser capaces ante un determinado anticuerpo de producir reacciones cruzadas. No se sabe con seguridad si las formas que se detectan en sangre o en orina son estructuralmente las mismas que se liberan en el hueso o por el contrario han sufrido alguna modificación a su paso por el líquido intersticial, linfa, sangre o tracto urinario.
6. Es importante conocer a la hora de interpretar los resultados que un marcador en suero presenta menor variabilidad biológica intraindividual que el cuantificado en orina, por lo que no se deben establecer conclusiones diagnósticas con una medición efectuada de forma individual en la orina. Es fácil, por tanto, entender, que va a ser necesario en la mayoría de las ocasiones, combinar diferentes marcadores y otros métodos diagnósticos de medición del hueso para establecer el diagnóstico de la enfermedad ósea.

La tabla I muestra los marcadores óseos más usados en la clínica.

Fosfatasa alcalina

Es el marcador más conocido y universalmente más empleado. La F alcalina (FA) es una glucoproteína que se asocia a actividad osteoblástica, es de estructura tetramérica localizada en la membrana del osteoblasto y pasa a la circulación como un dímero tras su división.

Hospital de La Princesa. Madrid

Tabla I Marcadores bioquímicos del remodelado óseo

Marcadores de formación:

Fosfatasa alcalina total (FA)
Isoenzima ósea de la fosfatasa alcalina (FAO)
Osteocalcina (BGP)
Propéptido carboxiterminal del procolágeno (PICP)
Propéptido aminoterminal del procolágeno (PINC)

Marcadores de resorción:

Fosfatasa Tartrato resistente (FATR)
Hidroxirolina
Piridinolinas (Pyr)
Deoxipiridinolina (DPyr)
Telopéptido carboxiterminal del colágeno tipo I (ICTP)
Telopéptido aminoterminal del colágeno tipo I (NTx)
Telopéptido carboxiterminal de la cadena alfa1 del colágeno tipo I (CrossLaps)

Estudios in vitro han demostrado que la FA en líneas celulares osteoblásticas y en el hueso son proporcionales a la formación del colágeno, por lo que pueden ser un índice de la tasa de formación ósea. A pesar de tener una vida media relativamente larga, varían a lo largo del día siguiendo un ritmo circadiano con valores pico al atardecer y por la noche⁽¹⁰⁾.

Se eliminan principalmente por el hígado, y este aclaramiento se altera en ciertas enfermedades hepáticas. Es un marcador que carece de sensibilidad y especificidad, especialmente en pacientes con osteoporosis.

Los niños presentan niveles más aumentados que los adultos, la actividad máxima se alcanza en la pubertad para disminuir a continuación a los niveles normales en la segunda década de la vida. En los adultos de ambos sexos, la FA aumenta con la edad y no se afecta por la función renal en las personas con edad avanzada⁽¹¹⁾.

Para resolver el problema de la falta de especificidad de la FA, se han desarrollado varios métodos capaces de separar y cuantificar la isoenzima ósea de la F.Alcalina (FAO). Se han desarrollado una serie de métodos para la separación y cuantificación de las distintas isoenzimas pero todos adolecen de la presencia de reacciones cruzadas con el resto de las isoenzimas constituyentes. Se sabe que los métodos de cuantificación de la (FAO) presentan un porcentaje importante de reacciones cruzadas con la fracción hepática que puede variar entre el 10%-14%, por lo que en pacientes con enfermedad hepática la (FAO) no va a resolver el problema y será necesario en tales casos usar otro marcador de formación.

La medición de la FA y de la densitometría puede servir de ayuda para valorar la osteopenia y prevenir las fracturas en la artritis reumatoide juvenil. En esta patología se observa un contenido mineral óseo disminuido así como unos niveles bajos de este marcador y de la osteocalcina (BGP). Estos datos sugieren una baja formación junto con una mineralización también disminuida que se relacionan con la severidad de la enfermedad.

Se ha observado importantes alteraciones histológicas y bioquímicas en niños con osteodistrofia renal (ODR), desarrollándose en ocasiones hiperparatiroidismo 2°, osteomalacia y enfermedad adinámica. Los marcadores óseos no sirven para predecir los cambios histomorfométricos ya que no se correlacionan con la histomorfometría ni con la densitometría.

El mejor parámetro bioquímico para clasificar en ODR los pacientes de alto, medio o bajo remodelado, es la PTH. La medición de PTH correlaciona con la histomorfometría y sirve para monitorizar el tratamiento con calcitriol. La FA presenta una correlación negativa con la mineralización y positiva con la superficie de erosión, velocidad de aposición del mineral y velocidad de formación ósea. Es un parámetro de utilidad en la monitorización del tratamiento con calcitriol y es el marcador que mejor correlaciona con la PTH. La isoenzima ósea de la FA se relaciona con la PTH y presenta buena sensibilidad en el control del tratamiento pero no ofrece ninguna ventaja adicional a la FA en pacientes con enfermedad hepática.

Es un marcador de interés para la monitorización de la respuesta al tratamiento en pacientes con Paget. La FA también aumenta en otras patologías, como el hipertiroidismo, hiperparatiroidismo, la osteomalacia, la acomegalia, y en los pacientes con metástasis óseas. Sin embargo en la osteomalacia muy severa, la FA ósea puede ser normal debido a la supresión de la expresión celular de la enzima por la deplección de vitamina D.

Osteocalcina

Es la proteína no colágena más abundante de la matriz ósea⁽¹²⁾. Se localiza principalmente en hueso y dentina, aunque recientemente se ha sugerido que puede estar presente en plaquetas.

Aunque no se conoce con exactitud su función, estudios in vitro han demostrado que la BGP interviene en la regulación de la mineralización de la matriz. Así mismo podría intervenir en la regulación de la resorción ósea, ya que atrae quimiotácticamente a los precursores de los osteoblastos hacia la superficie ósea, a la vez que puede incidir en la diferenciación de los osteoclastos.

A lo largo del día pueden variar sus valores en un 30% debido al ritmo circadiano que presenta, observándose también la existencia de una variación estacional. Se elimina por vía renal, por lo que su concentración sérica puede verse modificada por la función renal. Sus niveles están descendidos en el embarazo, debido a que es aclarada por la placenta

Se ha demostrado que en la mayoría de los casos la osteocalcina es un marcador válido de remodelado, cuando la actividad resorptiva y la formadora están acopladas, y es un marcador específico de formación cuando ambas actividades han perdido el acoplamiento^(13,14).

La concentración de BGP varía según la edad y el sexo. Los hombres tienen valores ligeramente superiores a las mujeres; los niños y neonatos tienen valores 2 a 3 veces mayores que los observados en adultos, y en la pubertad vuelven a aumentar para disminuir posteriormente^(15,16).

Se ha relacionado los marcadores óseos de formación con el de-

sarrollo de la pubertad observándose que la BGP era uno de los marcadores más sensibles para monitorizar los cambios esqueléticos. La BGP y FA correlacionan negativamente con el estradiol, lo que sugiere que esta hormona puede ser responsable de la reducción del turnover óseo al final de la pubertad. Por el contrario, la IGF-1 y IGF1 unido a proteína 3 no parecen ser factores determinantes en el cambio de turnover de la pubertad.

Los niveles séricos de esta proteína son altos cuando el remodelado óseo está elevado, como sucede en el hiperparatiroidismo 1°, osteodistrofia, menopausia, hipertiroidismo, Paget, acromegalia y metástasis óseas, y están disminuidos en el hipoparatiroidismo, hipotiroismo, en pacientes tratados con corticoides, en el mieloma múltiple e hipercalcemia tumoral.

El contenido mineral óseo y la masa ósea están directamente relacionados con el aporte de calcio en la dieta de la leche y de los productos derivados de la leche. Una adecuada ingesta de leche protege frente a los mecanismos resorptivos del hueso como se deduce por la reducción de los niveles séricos de BGP. La BGP por tanto, responde al control del calcio en la dieta de adolescentes y niños en crecimiento⁽¹⁷⁾.

Es importante la prevención de osteoporosis en el tratamiento con corticoides principalmente en niños. Se sabe que uno de los mecanismos implicados es el efecto directo de los corticoides en el osteoblasto. La BGP está producida por el osteoblasto y sus niveles séricos pueden predecir la velocidad de formación del hueso.

Los niveles de BGP descienden significativamente en el tratamiento con corticoides. Junto con la BGP también se observa una disminución de la velocidad de crecimiento. La BGP puede por tanto ser de utilidad para la predicción de osteoporosis en el tratamiento con corticoides. En niños con asma tratados con corticoides por inhalación se observó un descenso de BGP del 8% al primer mes de tratamiento y del 6% a los 5 meses⁽¹⁸⁾.

La leucemia aguda frecuentemente se asocia con síntomas esqueléticos y osteopenia cuya etiología no es del todo conocida. Se sugiere que en la pérdida de masa ósea puede estar implicado una secreción paracrina de linfocinas durante la fase aguda. Es fácil observar en estos niños fracturas con osteopenia y valores de BGP disminuidos. Los pacientes que mantienen cifras disminuidas de BGP pueden padecer riesgo de osteoporosis. Es fácil también observar valores de FA elevados en niños en tratamiento con quimioterapia⁽¹⁹⁾.

Aunque se sabe que estos fármacos producen hepatotoxicidad, la isoenzima hepática de FA es normal, siendo la isoenzima ósea la responsable de la elevación de FA en la hiperfosfatasa benigna transitoria que se observa en niños tratados con quimioterapia.

La diabetes mellitus es una alteración metabólica crónica que puede inducir alteraciones del metabolismo del hueso produciendo osteopenia durante el crecimiento. Según algunos autores probablemente sea debido a un descenso del magnesio en sangre que puede inducir a un estado de hipoparatiroidismo funcional.

Se ha estudiado la utilidad de los marcadores óseos y se han observado valores aumentados de fosfatasa ácida tartrato resistente (FATR) e hidroxipolina urinaria y valores disminuidos de BGP. Como sucede en otras patologías no se ha encontrado relación de los marcadores con el contenido mineral óseo. Los marcadores óseos, y

entre otros principalmente la BGP, pueden variar en el curso de esta enfermedad, pero se discute el posible papel de la BGP como marcador bioquímico de la osteopenia diabética. No se debe considerar las alteraciones de los marcadores óseos en pacientes con un contenido mineral óseo normal medido por densitometría⁽²⁰⁾.

Propéptido carboxiterminal de procolágeno tipo I (PICP) y propéptido aminoterminal del procolágeno tipo I (PINP)

El colágeno tipo I representa más del 90% de la matriz orgánica del hueso y se sintetiza por el osteoblasto en forma de un precursor, la molécula de procolágeno, la cual es soluble y tiene en su molécula fragmentos amino (PINP) y carboxiterminales (PICP) que una vez que han sido secretados por el osteoblasto se separan de la molécula dando las moléculas de colágeno maduro e insoluble.

Debido al tamaño de las moléculas, estas sustancias no se eliminan por la orina sino que son eliminadas de la sangre por endocitosis desde el hígado. Muestran ritmo circadiano con valores un 20% mayores en la madrugada.

Hasta la aparición de los procolágenos, los marcadores de formación que se usaban en el laboratorio (principalmente FA y BGP) reflejaban mineralización, hoy día, con la cuantificación del PICP y aún mejor con la cuantificación del PINP, puede valorarse la formación y el depósito del colágeno tipo I en el hueso. El mineral no puede depositarse en el hueso a menos que exista una matriz orgánica disponible que está constituida por colágeno en más del 90%.

En las enfermedades óseas, los procolágenos se correlacionan con la tasa de formación ósea medida por histomorfometría y con los estudios de cinética cálcica. Su concentración aumenta en el hiperparatiroidismo e hipertiroidismo, estando disminuido el PICP en la osteogenesis imperfecta.

En la osteomalacia, debido a la deficiencia de vitD, la producción de colágeno tipo I es probablemente normal, como sugieren los valores de PICP. La FA está aumentada y la BGP disminuida; estos hallazgos son compatibles con el cese de las funciones del osteoblasto en la fase de la maduración de la matriz.

A pesar de que los PICP y PINP correlacionan bien con otros marcadores de formación, se ha señalado que los procolágenos son peores marcadores de formación que la FA y la BGP. La razón de esta menor sensibilidad no se conoce, pero se ha sugerido que quizás se deba a que no reflejan exactamente la verdadera tasa de síntesis del colágeno óseo, o más probablemente, que el problema esté relacionado con los anticuerpos que utilizan los métodos⁽²¹⁾.

El PICP puede ser útil no sólo como marcador del metabolismo sino como marcador de crecimiento longitudinal, por esta razón puede ser de gran utilidad en el tratamiento con GH en niños con retraso en el crecimiento. Los cambios de los valores de PICP durante la primera semana de tratamiento con GH pueden predecir la mejoría de la velocidad de crecimiento y la recuperación de la densidad mineral a lo largo del tiempo en los niños con déficit de GH⁽²²⁾.

Después de mes de terapia con GH, se observa un aumento de todos los marcadores, y además, el PICP presenta la ventaja de que sus niveles al mes de tratamiento se correlacionaron con la velo-

cidad de crecimiento que alcanzaron los niños al año de tratamiento y con el contenido mineral óseo por osteodensitometría.

En niños normales las curvas del ICTP (marcador de resorción), del PICP y de la BGP son paralelas a las de la velocidad de crecimiento para ambos sexos. Sin embargo, en niños con deficiencia de GH los valores de estos marcadores son más bajos que los correspondientes a niños de igual edad y sexo.

En pacientes pediátricos bajo corticoterapia, se observan niveles bajos de PICP tanto si la administración es oral como inhalatoria. Se ha estudiado el efecto del tratamiento con corticoides por inhalación en el tratamiento de la dermatitis atópica y no se observaron variaciones en IGF1, IGF-3 pero sí disminuyeron significativamente los niveles de PICP. Es necesario estudiar la implicación clínica de estos datos⁽²³⁾.

Durante los tres primeros meses de vida se observan niveles muy aumentados de PICP que decrecen gradualmente hasta los 4 años de edad, periodo donde se observa una relación negativa entre estos niveles y la edad, peso y talla. Durante el crecimiento aumentan significativamente el PICP y PNCP. En un estudio realizado en niñas adolescentes se observó que los niveles de PICP aumentaban durante los estadios II y III de Turner para disminuir hasta niveles observados en adultos finalizada la pubertad⁽²⁴⁾.

Las concentraciones circulantes de PINP y PICP generalmente se correlacionan con la tasa de formación ósea en los adultos. Ahora bien, no siempre los resultados de ambas magnitudes son concordantes y ello puede causar cierta confusión en la interpretación de los resultados. Esta discrepancia en las concentraciones circulantes podría estar relacionada, bien con una diferente liberación de los procolágenos en los tejidos, o con un aclaramiento diferente⁽²⁵⁾.

Hidroxiprolina, calcio urinario, piridinolina y deoxipiridinolina, telopéptido carboxiterminal del colágeno tipo I (ICTP) telopéptido aminoterminal del colágeno tipo I (NTx) telopéptido carboxiterminal de la cadena alfa1 del colágeno tipo I (CROSSLAPS, CL)

El calcio urinario medido en la primera muestra de la mañana corregido por la creatinina, es el ensayo más barato para evaluar la resorción ósea si bien solo es especialmente útil para detectar un aumento importante de la resorción.

La hidroxiprolina se forma por modificaciones postranslacionales de la prolina durante la síntesis de procolágeno. La degradación del colágeno libera al plasma hidroxiprolina libre e hidrosiprolina unida a péptidos. La hidroxiprolina constituye el 90% de la obtenida tras la degradación del colágeno, se filtra y se reabsorbe en su totalidad metabolizándose por el hígado, de tal forma que la hidroxiprolina eliminada en la orina representa exclusivamente el 10% de la liberada por el colágeno.

Parece ser que la hidroxiprolina dializable de Pm más bajo, representa la degradación del colágeno «viejo», colágeno que se ha incorporado a la matriz; mientras que la de mayor Pm representa el colágeno recién sintetizado que no se ha incorporado lo que implicaría ser un marcador de formación⁽²⁶⁾. Este marcador tiene varias

desventajas, por un lado las metodológicas, y por otro la falta de especificidad por su capacidad de medir otros colágenos distintos al óseo que puedan incorporarse con la dieta.

El colágeno está constituido por cadenas helicoidales y una parte no helicoidal telopeptídica. Las fibrillas de colágeno se estabilizan no solo por fuerzas hidrofóbicas y electrostáticas sino también por enlaces intra e intermoleculares. Estos enlaces (puentes piridinólicos) que unen las fibras de colágeno, inicialmente son enlaces divalentes pero rápidamente se desarrollan en estructuras trivalentes e incluso tetravalentes.

Se han conseguido cuantificar principalmente dos formas: la trivalente derivada de los anillos piridinólicos (Pyr) que se origina a partir de tres residuos de hidroxiprolina, y la deoxipiridinolina (Dpyr) que se origina a partir de dos residuos de hidroxilisina y uno de lisina.

En niños, la enfermedad de Cushing ocurre durante un periodo de desarrollo donde se adquiere la mayor cantidad de masa ósea por lo que se puede aumentar el riesgo de osteoporosis. Los pacientes con Cushing muestran una masa ósea disminuida con niveles también disminuidos de BGP y piridinolinas en orina. La masa ósea de estos paciente está disminuida y la talla alcanzada en estos niños es inferior a la normal.

Se ha estudiado el poder discriminatorio de los marcadores óseos en niños normales, en niños con osteoporosis, en niños con velocidad de crecimiento bajo, y se ha observado, que las piridinolinas presentan un poder de discriminación alto de la velocidad de crecimiento. Los niveles de piridinolinas más altos se detectan durante la pubertad en el estadio II y III de Turner⁽²⁷⁾.

Se ha estudiado el valor predictivo de Pyr y DPyr en niños con talla baja idiopática y en niños con deficiencia de GH. Se ha observado un aumento significativo de varios marcadores pero en el caso de Pyr y DPyr este aumento se correlacionó con la VC. En niños con talla baja idiopática, la Pyr se correlacionó de forma más temprana con la VC. De lo que se deduce que los derivados del colágeno pueden ser buenos marcadores para predecir la respuesta al tratamiento con GH en niños de talla baja de ambas etiologías⁽²⁸⁾.

Tienen entre otras varias ventajas: se forman por degradación del colágeno maduro, no presentan catabolismo antes de su excreción, no se modifican por la ingesta, tienen mayor especificidad y presentan buena correlación con la histomorfometría ósea.

Ultimamente se ha desarrollado un inmunoensayo con un anticuerpo que reconoce a 8 aminoácidos de la secuencia carboxiterminal telopeptídica del colágeno (CrossLaps) que presenta una buena correlación con la Pyr y no muestra reacción cruzada con otros colágenos⁽²⁹⁾. En pacientes con Paget y en mujeres con osteoporosis postmenopáusica tratadas con difosfonatos, se ha visto un descenso en sus niveles mayor que el observado con otros marcadores. Se han descrito niveles elevados de este marcador en más del 90% de los pacientes estudiados con hiperparatiroidismo e hipertiroidismo.

Adicionalmente, se ha desarrollado otro nuevo método (NTx) que es capaz de medir los puentes intermoleculares piridinólicos unidos a los telopéptidos aminoterminales de dos cadenas de una molécula y la región helicoidal de otra molécula de colágeno

tipo I. La especificidad de este marcador se debe a la secuencia de a.a y a la orientación de la cadena alfa 2 del telopéptido.

En pruebas dinámicas en sujetos sanos, el NTx es capaz de detectar variaciones predecibles en el metabolismo óseo mejor que las Pyr y Dpyr, ya que tras la administración de hormonas tiroideas sus valores aumentan y tras los difosfonatos en pacientes con Paget, el NTx muestra un descenso más marcado que las Pyr y Dpyr urinarias⁽³⁰⁾. Esta sensibilidad del NTx mayor que las Pyr y Dpyr se debe quizás a que, como ha descrito Gamero, en estado de alto remodelado se excreta una mayor proporción de Dpyr y Pyr unidos a péptidos, y la cuantificación de Pyr y Dpyr se realiza solo de su fracción libre^(31,32).

No todos los marcadores de resorción derivados de los puentes de piridinolina responden del mismo modo al tratamiento. Por ejemplo, en la terapia con bifosfonatos se observa un mayor descenso de las formas conjugadas de los puentes que de las formas libres, mientras que en el tratamiento con estrógenos disminuye la excreción de ambas formas de pindinolina. Esta diferencia en la respuesta puede ser debida a las variaciones existentes en la eliminación renal de las diferentes formas de puentes (libre o unidas a proteínas). Las formas conjugadas se transforman en formas libres en el riñón. Este proceso puede ser más eficiente en situaciones de bajo remodelado óseo.

Finalmente otro marcador que se ha descrito es el ICTP, péptido que contiene material de las tres cadenas del colágeno tipo I del telopéptido carboxiterminal, de dos cadenas alfa1 y de la región helicoidal de otra molécula de colágeno y un puente intermolecular trivalente que puede ser tanto piridinolina, como deoxipiridinolina o pirrol.

Este péptido se encuentra de forma intacta en el suero y puede proceder, en principio, de cualquier tejido en donde las fibras de colágeno tipo I maduren para contener puentes intermoleculares trivalentes por lo que este marcador podría indicar también «turnover» del colágeno tipo II y III⁽³³⁾.

Se han estudiado los marcadores óseos en niños raquíuticos de Nigeria, y se ha observado que presentan elevaciones estadísticamente significativas de ICTP y de BGP en relación a niños de su misma edad y sexo. Los niveles séricos de ICTP correlacionan con los de FA, de lo que se deduce que el ICTP puede ser tan buen marcador como FA y que podría usarse en aquellos casos en que no se posible emplear FA.

Consideraciones de interés para la interpretación clínica

1. Debido al ritmo circadiano de los marcadores derivados del colágeno (valores mayores entre las 5:00 y la 8:00 de la mañana) debe estandarizarse en el laboratorio la toma de muestra. Es necesario saber que las muestras urinarias de la mañana presentan niveles de hasta dos veces superiores a las muestras en orina de 24 horas, lo que debe ser considerado a la hora de la interpretación clínica. Los derivados del colágeno con excepción de la hidroxiprolina no se absorben por vía intestinal por lo que no se ven influenciados por la dieta.

2. Se ha sabido últimamente que los puentes Pyr y Dpyr libres medidos por HPLC o por ELISA no descienden tras la administración de difosfonatos. Sin embargo sí se modifica con este tratamiento los puentes Pyr y Dpyr unidos a péptidos. Se sabe también que al aumentar el remodelado óseo disminuye la fracción Pyr/ Dpyr libre, en relación a las piridinolinas totales, por lo que parece más adecuado la cuantificación de piridinolinas unidas a péptidos.
3. Es importante tener en cuenta que la vía de degradación del marcador y las posibles reacciones cruzadas que presenta con otros componentes pueden afectar a sus niveles. El PICP por su metabolismo hepático, puede variar en caso de insuficiencia hepática y los niveles de ICTP en casos de insuficiencia renal.
4. La conservación de la muestra es otra cuestión de especial interés a la hora de valorar los resultados obtenidos, ya que se ha demostrado que la BGP es una proteína muy inestable y que requiere una rápida congelación de la muestra si ésta no se va a procesar de forma inmediata. Sin embargo en el caso de la determinación de FA es más conveniente mantener el suero sin congelar porque se sabe que este proceso induce elevaciones significativas de su concentración por un aumento de la actividad de la enzima.
5. Para algunos marcadores, por ejemplo la BGP, es importante conocer la metodología empleada porque en cada caso se pueden observar distintos rangos de referencia. Por otro lado es importante conocer el tipo de anticuerpo que utiliza el método así como la zona de la molécula a donde van a ir dirigidos. En el caso de que éstos no reaccionen con la molécula completa pueden observarse reacciones cruzadas con fragmentos de BGP en pacientes con insuficiencia renal, lo que llevaría a un aumento de la BGP por defecto de eliminación de estos fragmentos y no por un aumento de la síntesis de esta proteína. Dependiendo de los epítomos que reconoce el anticuerpo, algunos antisueros monoclonales, detectan además de la molécula intacta otros fragmentos de BGP circulante. Por esta razón desde un punto de vista práctico la utilización de un ensayo con anticuerpos específicos para medir la molécula intacta, y el fragmento N-medio, podría considerarse la técnica más precisa y adecuada^(34,35).
6. Por último es importante en el crecimiento tener precaución a la hora de interpretar los rangos de normalidad, ya que no se dispone de estudios poblacionales suficientes que nos permitan conocer con exactitud el valor que podría tener cada marcador en relación a un momento concreto de la velocidad de crecimiento⁽³⁶⁾.
7. En pacientes con osteoporosis existe una mayor variabilidad individual de los marcadores óseos, lo que refleja la heterogeneidad histológica del remodelado óseo. Parece ser que los pacientes con un alto remodelado óseo recuperan mejor la masa ósea que los pacientes con bajo remodelado. Es decir, los pacientes con alto remodelado (marcadores más elevados) obtienen mayor beneficio del tratamiento con inhibidores de la resorción. La medida de los marcadores a los meses de iniciar el tratamiento sirve de ayuda para predecir la respuesta al tratamiento.

Bibliografía

1. Delmas P. Clinical use of biochemical markers of remodeling in osteoporosis. *Bone* 1992;**13**:S17-S21.
2. Robey PG, Termine JD. *Biochemical markers of metabolic bone disease in Disorders of Bone and Mineral Metabolism*. Coe FL, Favus MJ, editors. New York: Raven Press 1992, pp. 244-263.
3. Cowell A, Russell RGG, Estell R. Factors affecting the assay of 3-hidroxypiridinium crosslink of collagens as markers of bone resorption. *Eur J Clin Invest* 1993;**23**:341-349.
4. Eriksen EF, Brixen K, Charles P. New markers of bone metabolism: clinical use in metabolic bone disease. *Eur J Endocrinol* 1995;**132**(3): 251-263.
5. Eastell R, Robins SP, Colwell A y cols. Evaluation of bone turnover in type Y osteoporosis using biochemical markers specific for both bone formation and bone resorption. *Osteoporosis Int* 1993;**3**:255-260.
6. Blumsohn A, Eastell R. Commentary- Prediction of Bone Loss in Postmenopausal Women. *Eur J Clin Invest* 1992;**22**:764-766.
7. Blumsohn A, Hannon RA, Al-Dehaimi AW, Estell R. *Sort-term intraindividual variability of markers of bone turnover in healthy adults*. Abstract presented at The European Symposium on Calcified Tissues Aarhus, Denmark, 1995.
8. Beck Jensen JE, Sorensen HA, Kollerup G, Jensen LB, Sorensen OH. Biological variation of biochemical bone markers. *Scand J Clin Lab Invest* 1994;**54**(suppl. 219):36-39.
9. Martínez ME, Campo MT del. Piridinolinas y Telopérido como marcadores de resorción en el estudio del metabolismo mineral óseo. *Rev Esp de Enf Oseas Metab* 1995;**5**:115-117.
10. Nielsen HK, Brixen K, Mosekilde L. Diurnal rhythm in serum activity of wheat germ lectin precipitable alkaline phosphatase: temporal relationships with the diurnal variation of serum osteocalcin. *Scand J Clin Lab Invest* 1990;**50**:851-856.
11. Puchoy RC, Caferra DA, Rosillo L. Bone isoenzyme of serum alkaline phosphatase measured with wheat germ agglutinin. *Clin Chem* 1988;**34**:1372-1375.
12. Van Daele PLA, Birkenhager JC, Pols HAP. Biochemical markers of bone turnover: an update. *Neth J Med* 1994;**44**:65-72.
13. Brown JP, Delmas PD, Malaval y cols. Serum bone gla-protein: A specific markers for bone formation in postmenopausal osteoporosis. *Lancet* 1984; **y**:1091-1093.
14. Delmas PD, Demiaux B, Malaval L y cols. Serum bone gla-protein in primary hyperparathyroidism and in malignant hypercalcemia. Comparison with bone histomorphometry. *J Clin Invest* 1986;**77**:985-991.
15. Robey PG, Termine JD. *Biochemical markers of metabolic bone disease in Disorders of Bone and mineral Metabolism*. Coe FL, Favus MJ, editors. New York: Raven Press 1992, pp. 244-263.
16. Endres DB. Osteocalcin/Bone Gla Protein: a sensitive and specific markers of bone formation in metabolic bone disease. *AACC ENDO* 1991;**9**(9):3-5.
17. Stracke H, Renner E, Knie G, Leiding G, Minne H, Federlin K. Osteoporosis and bone metabolic parameters in dependence upon calcium intake through milk and milk products. *Eur J Clin Nutr* 1993;**47**(9):617-622.
18. Blumsohn A, Hannon RA, Wrate R, Barton J, Al-Dehaimi AE, Colwell A, Eastell R. Biochemical markers of bone turnover in girls during puberty. *Clin Endoc* 1994;**40**:663-670.
19. Kother M, Schindler J, Oette K, Berthold F. Abnormalities in serum osteocalcin values in children receiving chemotherapy including ifosfamide. *In vivo* 1992;**6**(2):219-221.
20. Bertelloni S. The parathyroid hormone 1-25 dihydroxyvitamin D endocrine system and magnesium status in insulin dependent diabetes mellitus current concepts. *Magnes-res* 1992;**5**(1):45-51.
21. Ebeling PR, Peterson JM, Riggs BL. Utility of type Procollagen peptide assays for assessing abnormalities in metabolic bone disease. *J Bone Miner Res* 1992;**7**(11):1243-1250.
22. Saggese G, Barcelli GI, Bertelloni S, Cinquanta L, Di-Nero G. Effect of long term treatment with growth hormone on bone and mineral metabolism in children with growth hormone deficiency. *J Pediatr* 1993;**122**:37-45.
23. Wolters OD, Heuck C, Ternowitz T, Heickendorff L, Nielsen HK, Frystyk J. Insulin like growth factors axis, bone and collagen turnover in children with atopic dermatitis treated with topical glucocorticosteroids. *Dematology* 1996;**49**:337-42.
24. Saggese G, Bertelloni S, Baroncelli GI, Di Nero G. Serum levels of carboxyterminal propeptide of type Y procollagen in healthy children from 1st years of life to adulthood and in metabolic bone disease. *Eur J Pediatr* 1992;**152**:764-768.
25. Saggese G, Baroncelli GI, Bertelloni S, Cinquanta L, Di Nero G. *Effects of long-term treatment with growth hormone on bone and mineral metabolism in children with growth hormone deficiency*.
26. Morleo M, Qvist P, Fledelius C, Riis BJ, Christiansen C. Immunoassay for quantifying type Y collagen degradation products in urine evaluated. *Clin Chem* 1994;**49**:2022-2025.
27. Blumsohn A, Hannon RA, Wrate R, Barton J, Al-Dehaimi AW, Colwell A, Eastell R. Biochemical markers of bone turnover in girls during puberty. *Clin Endoc* 1994;**40**:663-670.
28. Rauch R, Schonau E, Woitge H, Remer T, Seibel M. Urinary excretion of hydroxy- pyridinium cross-links of collagen reflects skeletal growth velocity in normal children. *Exp Clin Endocrinol* 1994;**1028**: 94-97.
29. Bonde M, Qvist P, Fledelius C, Riis BJ, Christiansen C. Immunoassay for quantifying type Y collagen degradation products in urine evaluated. *Clin Chem* 1994;**40**:2022-2025.
30. Pedrazzoni M, Alfano FS, Ganti C, Fantuzzi, Mgrasole G, Campanini C y cols. Acute effects of bisphosphonate on new and traditional markers of bone resorption. *Calcif Tissue Int* 1995;**57**:25-29.
31. Garnero P, Ginyts E, Arbault P, Christiansen C, Delmas PD. Different effects of bisphosphonate and estrogen therapy on free and peptide-bound crosslinks excretion. *J Bone Miners Res* 1995;**10**:641-649.
32. Colwell A, Eastell R. The renal clearance of free and conjugated pyridinium crosslink of collagen. *J Bone Miners Res* 1996;**11**(en prensa).
33. De la Piedra C, Díaz Martín Diego EM, López Gavilenes E, González Parra E, Caramelo C, Rapado A. Serum concentration of carboxyterminal cross-linked telopeptide of type Y collagen (ICTP), serum tartrate resistant acid phosphatase, and serum levels of intact parathyroid hormone in parathyroid hyperfunction. *Can J Clin Lab Invest* 1994;**54**: 11-15.

Densitometría ósea.

Valoración de la mineralización esquelética

L. del Río Barquero

La mineralización del esqueleto durante la infancia y adolescencia determinará los niveles de resistencia del hueso frente a la fractura en la vida adulta.

El contenido mineral del hueso alcanza su nivel máximo en la primera etapa de la vida adulta. Este nivel máximo es denominado «pico de masa ósea» y servirá de «banco óseo» para el resto de la vida. Las pérdidas que se producen secundarias al envejecimiento, disminución de los niveles de esteroides sexuales y/o patologías sobreimpuestas pueden llevar a una reducción significativa de la masa ósea, condición denominada *osteopenia*, alcanzando con una disminución mayor la *osteoporosis*, en la que se producen alteraciones significativas de la elasticidad y microarquitectura que condicionan una disfunción de la resistencia de este tejido lo que conducirá a la aparición de fracturas o deformidades.

Generalmente en los sujetos sanos, la adquisición de mineral en el hueso es paralela al crecimiento esquelético. Los depósitos minerales del esqueleto aumentan rápidamente durante la primera época de la infancia y en la pubertad. La adolescencia es un período particularmente crítico en la mineralización del esqueleto porque, como mínimo, la mitad de la masa ósea de los adultos se adquiere durante esta fase de la vida. La mineralización ósea en los niños se regula por factores genéticos, hormonales y ambientales (nutrición, ejercicio físico etc). La contribución relativa de cada uno de ellos es en estos momentos un apasionante objeto de investigación.

Las enfermedades metabólicas óseas afectan a todo el esqueleto y suelen ser refractarias a los métodos de diagnóstico habituales. Caben distinguirse en el esqueleto por sus diferentes características al hueso cortical o compacto, que representa el 80% del total del hueso trabecular o esponjoso (20% restante) que tiene una mayor superficie, vascularización y además la íntima vecindad de la médula ósea. Todo ello hace que el hueso trabecular sea metabólicamente más activo que el hueso cortical (se ha estimado que al menos 10 veces más), por lo que la valoración de este componente del esqueleto ofrece una información mucho más precoz de los cambios esqueléticos que las mediciones sobre hueso cortical.

La técnica adecuada para la valoración de la maduración del esqueleto en la infancia y adolescencia debe permitir la cuantificación exacta y reproducible del grado de mineralización, de la manera más incruenta posible.

En los adultos las técnicas más utilizadas y algunas de sus ca-

racterísticas quedan descritas en la tabla I. Algunas de estas técnicas cuentan con determinadas limitaciones que restringen su uso en edades pediátricas.

La *absorciometría de simple fotón (SPA)* se utiliza para evaluar la masa ósea en el esqueleto apendicular (extremidades). El sector más frecuentemente estudiado es el sector medial del radio. La SPA es rápida y fácilmente disponible para valorar principalmente el hueso cortical, el cual predomina en estas regiones. La masa ósea es expresada como contenido mineral óseo (CMO), en gramos totales de mineral óseo dentro de un área de hueso o como densidad mineral (DMO), normalizada por el área proyectada (en gr/cm²).

La *tomografía computarizada cuantitativa (QCT)* puede proporcionar medidas exactas de hueso trabecular dentro de las vértebras lumbares; estimaciones de la envuelta cortical también pueden ser medidas utilizando esta técnica. La masa ósea está expresada como mg de mineral equivalente por cm³. Desgraciadamente, la exposición a la radiación asociada con el QCT hace a esta técnica inaceptable para el uso repetido en sujetos jóvenes.

La *absorciometría de doble fotón (DPA)* y la *absorciometría de doble energía radiológica (DXA)* puede ser utilizada para evaluar tanto el esqueleto axial (columna y caderas) como el esqueleto apendicular (extremidades) o ambos (esqueleto entero). Los datos de la densidad mineral derivados de la DPA y DXA reflejan la contribución tanto del hueso trabecular como de cortical (se denomina hueso integrado) en regiones axiales y o apendiculares. Al igual que el SPA, los datos de la masa ósea son expresados como CMO y DMO. La velocidad como precisión y baja exposición a la radiación asociadas con el DXA hacen que sea la técnica preferida y especialmente recomendada para la evaluación de la densidad mineral ósea en niños y adolescentes.

Estas técnicas son considerablemente más sensibles que las radiografías estándar para detectar discretos déficits de densidad mineral. Además, las mediciones repetidas, proporcionan datos cuantitativos sobre la progresión o reversibilidad de la osteopenia en el tiempo y con los tratamientos. Las mediciones de masa ósea son también útiles para estimar el riesgo de fractura porque la masa ósea en un sector específico del esqueleto se relaciona con la resistencia ósea. Se estima que por cada desviación estándar que la densidad mineral ósea disminuye por debajo de las medias previstas para la edad y sexo, el riesgo de fractura subsiguiente se multiplica por un factor de 2 ó 3 veces.

Las diferencias sistemáticas entre las mediciones obtenidas por SPA, DPA, DXA o QCT impiden intercambiar su utilización.

Tabla I

Método	Sector	Precisión CV %	Sensibilidad diagnós. Z-score (nIDE)	Dosis absorbida μ Sv	
				Local	gonadas
SPA	Radio	1,5	3	< 0,1	...
SPA	Calcáneo	2,0	3	< 0,1	...
DXA	Radio	0,8	3	< 10	...
DXA	Fémur	1	3,3	< 10	< 0,5
DXA	Calcáneo	2	3	< 10	...
DXA	Columna	0,5	3,3	< 10	< 0,25
DXA	Total	0,5	3,3	< 1	< 0,1
QCT	Columna	1	3,4	< 1000	...
Ultrasonidos	Calcáneo	2,0	1,5	> 1000	...

Incluso, los resultados densitométricos derivados de equipos de DPA o de DXA de diferentes fabricantes son suficientemente diferentes para prevenir su comparación directa. A fin de solucionar este problema se han realizado varias experiencias utilizando diversas formulas que permite ofrecer unos resultados estándar que puedan compararse entre si.

Es importante considerar la contribución relativa del hueso trabecular versus hueso cortical en el sector estudiado, debido a que el recambio metabólico del hueso trabecular es considerablemente más rápido que el de hueso cortical. Por tanto, los cambios en la masa ósea deben de ser detectados mas rápidamente en la columna lumbar que en el sector medial del radio debido a su mayor contenido en hueso trabecular.

La dosis de radiación absorbida (exposición en piel zona de entrada) acostumbra a ser menor de 10 μ Sv en una exploración de DXA de columna lumbar, 22 veces menos que la dosis de una radiografía AP de tórax de un adulto (220 μ Sv) o 6 veces menos que la radiografía de la misma región en un recién nacido (60 μ v). Esta dosis es drásticamente menor que la de una exploración con QCT en pediatría (1000 μ Sv).

Otra técnica actualmente en proceso de evaluación son los *ultrasonidos*. La ausencia de radiaciones ionizantes lo hace especialmente atractivo en pediatría como método de evaluación del esqueleto. Teóricamente la transmisión y/o atenuación de un haz de ultrasonidos al atravesar un hueso está en relación con la densidad ósea y con su microestructura, factores íntimamente ligados a la resistencia efectiva del hueso. Aunque se ha intentado su utilización en varias áreas del esqueleto, los tejidos blandos que rodean al hueso y su heterogeneidad suponen un problema todavía no superado. En este sentido las estructuras más estudiadas son el calcáneo, rótula o falanges de los dedos de una mano. El error de precisión de las mediciones es ligeramente superior a la obtenida con el SPA. Por el momento no se ha demostrado que las mediciones ofrezcan la esperada información, fiable, sobre la arquitectura ósea ni tampoco alcanzan el valor predictivo de la DXA, lo que la sitúa en igualdad de condiciones con otros métodos que evalúan el esqueleto periférico.

En este sentido la DXA sigue siendo la más recomendable, por el momento, para los estudios pediátricos.

Interpretación de las mediciones óseas

Los cambios que se dan en el esqueleto en la infancia y adolescencia son de mayor magnitud y más rápidos que los que se producen en la vida adulta. Algunos aspectos relacionados con el crecimiento corporal que se produce en la infancia y adolescencia que plantean varias cuestiones que deben ser planteadas en profundidad:

A) ¿La composición mineral ósea (relación Ca/P) sufre modificaciones relacionadas con la edad del sujeto en el esqueleto en desarrollo?

No se han confirmado cambios, por lo que este aspecto no constituye un error en las mediciones de densidad mineral ósea en los pacientes pediátricos.

B) ¿Los cambios en la proporción de grasa en médula ósea que se producen también durante la maduración del esqueleto influyen en las mediciones?

Incrementos en la proporción de la grasa intramedular puede originar una falsa disminución de las mediciones de DMO y CMO. En las vértebras de pacientes adultos la presencia de médula ósea hace que la DMO disminuya en un 5-6%. La grasa afecta principalmente a las mediciones de QCT y escasamente al SPA o DXA. En el QCT a la intensidad de 80 KVp, por cada aumento de un 10% en la grasa existente hay una falsa subvaloración de 7mg en densidad mineral volumétrica. En las biopsias, provenientes de cresta iliaca, el porcentaje de grasa en los grupos de edad de 1-10 años a los 10-20 años pasa del 4 al 8%. Estos resultados son similares en la columna.

C) ¿Los cambios en el contenido de colágeno óseo influyen en los resultados?

Un incremento de la matriz de colágeno no mineralizada ha demostrado ser el origen de errores en las exploraciones por QCT. Este hecho tiene relevancia en los pacientes con osteomalacia avanzada, aunque esta afección tiene escasa importancia en la valoración de niños normales.

D) ¿Los cambios en las dimensiones corporales que dan con el crecimiento pueden afectar a las mediciones?

Este efecto influye poco en el esqueleto apendicular pero pue-

de ser mayor en los bebés y adolescentes. Los equipos estándar DXA para las exploraciones de columna y cadera se calibran para mediciones de DMO con grosores abdominales que van de los 12-28 cm. Sin embargo, ya se encuentran disponibles programas de análisis en los equipos de medición para grosores menores a los 12 cm que corrigen este aspecto.

El crecimiento del tamaño de los hueso a estas edades, es uno de los aspectos técnicos más importantes a tener en cuenta en la evaluación clínica de las mediciones óseas, especialmente en las consejadas por la DXA, técnica más recomendable en pediatría. En los adultos, las variaciones de DMO en una región se deben estrictamente a cambios de CMO, ya que las dimensiones del hueso permanecen estables. Sin embargo, durante la infancia y parte de la adolescencia, cuando no se ha alcanzado la estatura definitiva, el grosor del hueso y las dimensiones del área proyectada son cambiantes. Por tanto, este tipo de mediciones puede sobreestimar el mineral óseo medido en huesos grandes y subestimarlos en huesos de pequeño tamaño. A fin de solventar esta limitación conocida, se han desarrollado varios modelos matemáticos que intentan normalizar las estimaciones del mineral óseo considerando el volumen derivado del hueso.

La CMO en un sector específico es corregido por el volumen de referencia, el cual deriva de ecuaciones basadas en la geometría ósea de cada región. Esta expresión es una aproximación a la verdadera densidad ósea volumétrica (DMO_v). Estas estimaciones minimizan la importancia de la geometría ósea y son particularmente útiles cuando se evalúa el estado de mineralización del esqueleto en niños en crecimiento, cuando se producen importantes cambios de tamaño.

Recientemente han sido desarrollados dos modelos para aproximarse a la densidad ósea volumétrica, utilizando los datos densitométricos del DPA y DXA. La CMO en un sector específico es corregido por un volumen de referencia, el cual se deriva de ecuaciones basadas en la geometría ósea de cada región. Estas expresiones deben ser asumidas como una aproximación a la verdadera densidad ósea volumétrica, ya que el volumen óseo no se ha medido directamente. Sin embargo, éstas estimaciones minimizan la influencia de los cambios de geometría ósea, lo que representa un aproximación razonable para comprender el estado de mineralización de huesos de diferente tamaño.

Para valorar la densidad mineral ósea volumétrica (DMO_v) de la columna lumbar, Carter y cols. asumieron que el grosor del cuerpo vertebral es proporcional a su altura y anchura. El grosor del hueso debería, por tanto, ser proporcional a la raíz cuadrada de la anchura por la longitud (lo que equivale al área proyectada medida durante la densitometría), de esta manera, la densidad mineral ósea volumétrica de columna lumbar es calculada utilizando la siguiente fórmula.

$$DMOA(L2-L4) = CMO / Ap^3 / 2$$

Por contra, Kroger y cols. propusieron que la geometría de la columna vertebral se aproximaba a un cilindro. La DMO de la columna lumbarse corregía por el volumen, estimándolo como una fórmula.

$$DMO_v = \frac{CMO}{VOL} = \frac{DMO}{4 / \pi x anchura}$$

La fórmula propuesta por Kroger produce una estimación sistemáticamente más baja de las densidades volumétricas óseas, que las derivadas de la fórmula de Carter. Sin embargo, ambos modelos resuelven el problema de la comparación de las mediciones óseas en huesos de diferentes tamaños, facilitando la distinción entre expansión ósea y las ganancias de masa ósea durante el crecimiento esquelético.

C) ¿La placa de crecimiento epifisario afecta a los estudios longitudinales?

El radio ultradistal y la cadera son regiones que pueden originar problemas por este motivo. En estos casos es preferible la porción medial de los huesos largos en el esqueleto apendicular y las vertebras.

E) ¿El desarrollo óseo del esqueleto se da en todas las regiones por igual?

Debido a la heterogeneidad del crecimiento de los huesos del esqueleto es preferible usar la región medial del húmero o el tercio distal del radio en el esqueleto apendicular o la columna vertebral en el esqueleto axial.

F) ¿Existe un determinado valor (umbral) de DMO o CMO por debajo del cual las mediciones no puedan ser realizadas?

La técnica de medición por absorciometría requiere una diferenciación entre la atenuación debida al hueso y la originada por los tejidos blandos. El bajo grado de mineralización en edades precoces de la vida dificulta este reconocimiento de los límites óseos. En algunos estudios realizados con niños prematuros mediante la técnica del SPA (^{125}I) no se apreció en un 35% de los niños la adecuada separación entre ambos componentes. En estos casos es imprescindible la inspección de las curvas de absorción y el posicionamiento manual de los bordes óseos. Es aconsejable que esta manipulación sea realizada por técnicos con amplia experiencia ya que se puede introducir un factor de error en las mediciones.

En estos casos es mejor seleccionar el «húmero», región medial de la diáfisis en niños prematuros o recién nacidos que son los que ven estos problemas. Este tipo de dificultades se puede ver de forma similar en otras regiones del esqueleto.

En los adultos, la cuantificación de DMO y su comparación con el pico de masa ósea, evaluado en estudios transversales permite la clasificación de la población, de tal manera que se considera una población normal aquella cuya DMO no sea inferior a -1 desviación estándar (DE) por debajo del nivel medio considerado como pico de masa ósea. Por debajo de -1 DE y mientras que no se rebasen las -2 DE, se considera que el paciente tiene OSTEOPENIA y cuando se haya rebasado el dintel de las -2DE, se considera que el paciente tiene OSTEOPOROSIS. Evidentemente, en la población pediátrica no se puede utilizar esta clasificación, si bien la comparación con la DMO media obtenida en sujetos sanos de la misma edad y sexo y del mismo entorno geográfico y ambiental puede predecir (en caso que no se produzcan cambios en el ritmo y cantidad de los acúmulos de mineral previstos de forma fisiológica) el nivel de DMO que se tendría en el momento en que

se produzca el pico de masa ósea, teniendo por tanto un valor análogo.

En este sentido, disponer de una DMO inferior a -1 DE en relación al valor medio para su edad y sexo supondría tener una osteopenia en vida adulta y tener una DMO menor de -2DE equivaldría a padecer una osteoporosis. Esta clasificación, puede ayudar a la toma de decisiones clínicas, previniendo las desviaciones en la mineralización del esqueleto infantil y/o adolescente y su repercusión futura en la vida adulta.

Estudios de normalidad

El creciente interés en el estudio de los depósitos de mineral en el esqueleto se refleja por la proliferación de estudios sobre niños sanos y adolescentes. Estas investigaciones han ayudado a conocer el ritmo de adquisición de mineral en el hueso y las modificaciones de masa ósea. En la actualidad existen ya valores de referencia tomados sobre población infantil y adolescente de nuestro país, sana, lo que permite el uso de la densitometría ósea teniendo en cuenta las características ambientales y étnicas de nuestro entorno. Es evidente que los estudios que ofrecen valores de normalidad están influidos por la edad, sexo, estadio puberal y masa corporal así como por la misma técnica utilizada para determinar la masa ósea. Estos factores deben ser considerados para interpretar con exactitud los resultados de la densitometría ósea en pacientes pediátricos.

La adquisición de una relativa estabilización en los depósitos de mineral óseo se alcanza al final del desarrollo puberal cuando se consigue la altura final del adulto, aunque el momento preciso sigue siendo un tema de discusión. De hecho, gran parte de los depósitos minerales sobre el hueso pueden explicarse por la expansión del volumen óseo durante el crecimiento esquelético.

En niños sanos prepuberales, la ganancia de la masa ósea esquelética es gradual. Los primeros estudios demostraron un aumento firme en la masa ósea del antebrazo en relación con la edad. Más recientemente, ganancias en columna lumbar, fémur y cuerpo entero en la infancia han sido examinadas con DPA y DXA. Estos estudios indican que la masa ósea aumenta con la edad, altura y peso. Por contra, la masa ósea trabecular en la columna vertebral, cuando es medida por QCT no mostró cambios durante la infancia hasta el momento de la pubertad. Estos resultados discrepantes pueden ser explicados parcialmente por las diferencias en las técnicas densitométricas.

La DPA y DXA reflejan el mineral óseo del hueso integrado (cortical + trabecular) mientras que la QCT mide solamente el hueso trabecular. Además, las mediciones de DMO y CMO mediante DPA y DXA están influenciadas por el tamaño esquelético en una extensión mucho mayor que las mediciones de QCT de la masa ósea.

Durante la pubertad hay un importante aumento en los depósitos óseos. Los datos provenientes de estudios longitudinales indican que las chicas depositan mineral óseo más rápidamente entre las edades de los 11 y los 14 años, mientras que los chicos lo hacen entre los 13 y 17 años. El ritmo en que se producen los depósitos netos de mineral óseo, se enlentece drásticamente cuando se alcanza

la madurez sexual y la altura final de los adultos. Los estudios transversales han mostrado una estabilización en la masa ósea a nivel del antebrazo a los 20 años aproximadamente en las mujeres y a los 25 años en los hombres. En la mayor parte de estudios la CMO y DMO global del esqueleto así como regionalmente en cadera y columna, parecen estabilizarse a los 16 años en las muchachas y a los 20 años en los hombres. Este patrón en el ritmo de depósitos minerales del hueso han sido confirmados en un reciente estudio longitudinal. Las mujeres no mostraron ganancias significativas de masa ósea en fémur o columna entre los 17 y los 20 años, mientras que los hombres contaban con pequeños, pero significativos, aumentos en columna lumbar y diáfisis femoral, aunque no en el cuello femoral, hasta la edad de los 20 años.

Pico de masa ósea

El nivel máximo de mineralización del tejido óseo en el esqueleto se denomina *pico de masa ósea*. Para identificar el momento en que este se produce debe detectarse un valor máximo seguido por una pérdida ósea subsiguiente. Se ha especulado sobre si este momento se produce entre los 20-30 años o entre los 30-40 años. Gilsanz y col. observaron que la DMO obtenida mediante QCT alcanzaba su pico máximo en el momento en que cesaba el crecimiento longitudinal y se cerraban las epífisis.

Glastre y col. describieron que los adolescentes de 16 años contaban con una DMO inferior en un 15% con respecto al pico de masa ósea adulta y que la DMO aumentaba considerablemente durante la última fase de la pubertad. Bonjour y col. mostraron que el pico de masa ósea depende del sector estudiado del esqueleto, el tipo de hueso considerado (cortical vs. trabecular) y las características específicas de la maduración de cada individuo.

Varios estudios transversales han demostrado una estabilización en los depósitos minerales del esqueleto en la adolescencia tardía. La masa ósea en columna lumbar y cuello femoral en este momento se encuentra en niveles parecidos a los adultos, de aquí proviene la hipótesis de que la masa ósea está cerca de los niveles máximos al final de la segunda década.

Regulación de la mineralización ósea

La mineralización del esqueleto es un proceso gradual que comienza en el período de desarrollo fetal y post-natal, estabilizándose en la 2ª-3ª década de la vida. El contenido de calcio en el esqueleto pasa de 30 gr en el recién nacido a 1200 gr en el adulto y el fósforo de 17gr pasa a 70 gr. El tejido óseo al igual que otros tejidos, posee una serie de mecanismos enzimáticos que permiten el depósito de sales minerales en la matriz extracelular. Esta matriz esta compuesta de colágeno, proteoglicanos y otras proteínas no colágenas en las que se depositan sales minerales insolubles como la hidroxiapatita y pequeños acúmulos de otras sales de magnesio, carbonato sódico y citrato.

Las células óseas encargadas de la organización de este tejido en una estructura capaz de soportar el organismo son los osteoblastos y los osteoclastos. La diferente acción de estos dos tipos de

células provocan un constante remodelado del tejido óseo con un balance cambiante entre la aposición mineral y la resorción. Este balance es claramente positivo durante la infancia y adolescencia y negativo en las últimas décadas, en las que domina la resorción, especialmente en las mujeres después de la menopausia. Gran parte de las variaciones de la masa ósea del adulto pueden ser atribuidas a la herencia genética, si bien otros factores extragenéticos influyen en la mineralización del esqueleto, como la actividad física, dieta, balance de calcio, estado hormonal, masa corporal, etc. Estos factores influyen en la masa ósea de los niños y adolescentes, aunque la contribución independiente de cada uno de ellos permanece por el momento sin determinar con exactitud.

Herencia. Factor genético

Se ha confirmado la influencia genética sobre la densidad ósea del adulto. De un 46 a un 80% de la variación total estimada en la masa ósea del adulto es atribuida al factor genético. Existe una alta correlación entre el grado de mineralización del esqueleto de familiares y sus descendientes, cuando las comparaciones son hechas en parejas de madres-hijas, padres-hijos o ambos. Se dan también una alta correlación entre los niveles de osteocalcina sérica en gemelos homocigotos comparándolos con gemelos heterocigotos, hallazgo que va a favor de la influencia genética en los mecanismos de regulación de la densidad ósea. Teniendo en cuenta estas evidencias, se ha propuesto que la herencia genética influye tanto sobre el pico de masa ósea potencial que se puede alcanzar, como en el momento en que se producen los cambios hormonales, masa corporal y en los factores que condicionan el subsiguiente ritmo de pérdida ósea.

La convivencia en un ambiente común con costumbres y hábitos similares contribuye a que la masa ósea tenga un gran parecido familiar. Por todo ello los determinantes genéticos juegan un gran papel durante la infancia y la primera etapa de la vida adulta, cuando los factores ambientales ejercen una gran influencia sobre el mineral óseo en los adultos.

Diferencias étnicas. Factor racial

Las diferencias encontradas en la masa ósea de los adultos sanos y el riesgo de fractura han sido aceptadas en un gran número de estudios. Se han descrito niveles más altos de densidad mineral ósea en mujeres afroamericanas y una menor incidencia de osteoporosis que las mujeres caucásicas. En cambio, la masa ósea de los adultos asiáticos y hispánicos (latinoamericanos) ha demostrado ser algo menor que la de los caucásicos. La distinción de grupos raciales o étnicos es difícil debido a que la identidad étnica puede ser determinada tanto por factores sociales y culturales como por herencia genética. Además, son múltiples los factores que son parecidos dentro de un grupo étnico y que pueden incidir sobre estas diferencias étnicas, como la dieta, los niveles de actividad y otras variables de estilo de vida. Por tanto, parece más razonable que estas diferencias se deban a la combinación de factores genéticos y ambientales, contribuyendo a las diferencias étnicas de masa ósea.

Gilsanz y cols. observaron que no había diferencias raciales en las mediciones de QCT de la masa ósea vertebral hasta la pubertad tardía, cuando las chicas adolescentes afroamericanas ganaban significativamente más hueso trabecular que las chicas caucásicas, resultando diferencias en el pico de masa ósea de estos dos grupos. La comparación entre diversos grupos étnicos puede estar afectada por la diferencia en el tamaño corporal, por lo que sería recomendable hacer las valoraciones de las mediciones de DMO con corrección volumétrica.

Estudios sobre el metabolismo óseo indican que el recambio metabólico óseo es más lento en afroamericanos que en caucásicos, lo cual puede preservar la masa ósea. La mayor masa ósea encontrada en los sujetos afroamericanos podría estar influida por un aumento de producción de factores que influyen sobre la formación ósea y la resorción, tales como el factor-1 de crecimiento insulina-like, linfoquinas o citoquinas. En resumen, la distinta dieta, los patrones de actividad y otras variables de estilo de vida pueden contribuir a diferencias entre los grupos étnicos.

Factor sexual

La influencia de las diferencias sexuales sobre la mineralización del esqueleto es un aspecto aún incierto. Algunos trabajos en los que se estudia la DMO a nivel del radio indican que los chicos tienen unos niveles de densidad ósea mayores que las chicas. Comprobándose diferencias de similar signo en las mediciones realizadas con técnicas de absorciometría en columna lumbar y tercio proximal del fémur. Las diferencias en el ritmo de mineralización del esqueleto no parecen observarse significativamente hasta aparecer los cambios puberales. Durante los primeros años de adolescencia las chicas tienen una DMO a nivel de columna vertebral y tercio proximal del fémur, mayor que los chicos. Si bien, estas diferencias entre sexos parecen desaparecer cuando se hace una corrección por el estadio puberal. El diferente momento en el que se inicia la pubertad puede explicar esta disparidad, ya que en el sexo femenino se completan los cambios puberales más precozmente que en el sexo masculino.

Las comparaciones entre las densidades de grupos de distinto sexo pueden estar afectadas por las diferencias de tamaño óseo. Se espera que la CMO y algo menos la DMO puedan ser mayores en los hombres como reflejo de un tamaño corporal mayor. Gilsanz y col. no observaron diferencias debidas al sexo en las mediciones de masa ósea trabecular vertebral cuando realizaron mediciones con QCT, una técnica que no se ve influenciada por los cambios de tamaño óseo, aunque detectaron que las áreas transversales de los cuerpos vertebrales son más grandes en los chicos que en las chicas. Incluso, después de realizar una corrección por edad ósea y edad cronológica, el tamaño fue un 17% superior en los chicos.

En casi todos los estudios sobre sujetos jóvenes, sanos, la masa corporal ha sido un predictor decisivo sobre la masa ósea. Expresada como peso, altura, área de superficie corporal, o índice de masa corporal ($\text{peso}/\text{altura}^2$) el tamaño corporal se ha correlacionado con la CMO y DMO tanto en el esqueleto axial como en el apendicular. El tamaño corporal influye más en el CMO, en la

Tabla II

A) Formas congénitas	
A.1.	Osteogenesis imperfecta
A.2.	Enfermedades neuromusculares <ul style="list-style-type: none"> • Paresia cerebral • Atrofia muscular cerebral • Enfermedades neurometabólicas
A.3.	Alteraciones cromosómicas <ul style="list-style-type: none"> • Síndrome Turner (Disgenesia gonadal, XO) • Síndrome Klinefelter (Sd. XXY) • Síndrome Edward (trisomía par 18) • Síndrome Patau (trisomía par 13)
A.4.	Enfermedades congénitas del metabolismo y/o almacenamiento <ul style="list-style-type: none"> • Hipofosfatasa • Pseudohipoparatiroidismo • Homocistinuria • Enfermedad por almacenamiento de glucógeno • Enfermedad por almacenamiento de mucopolisacáridos • Enfermedad por almacenamiento de subs. lipoides
A.5.	Osteopenia del prematuro
A.6.	Fibrosis quística del páncreas
A.7.	Enfermedades congénitas hepáticas <ul style="list-style-type: none"> • Hepatitis neonatal • Hipoplasia intrahepática vías biliares • Déficit de α-antitripsina • Fenilcetonuria
A.8.	Enfermedades raras <ul style="list-style-type: none"> • Síndrome Ehlers-Danlos • Progeria • Síndrome Menkes • Artrogriposis múltiple congénita • Síndrome Osteoporosis-pseudoglioma (autosómico recesivo)

DMO en un grado intermedio y la DMOV u otras expresiones volumétricas se encuentran menos influenciadas.

Un aumento de la masa corporal incrementa las cargas mecánicas del esqueleto, actuando de estímulo para aumentar los depósitos minerales. Además, la masa corporal suele reflejar un estado nutricional de sobrealimentación. Una masa corporal baja puede ser importante factor de riesgo para la osteopenia de niños y en adultos jóvenes.

Los mayores depósitos minerales en el esqueleto en ambos sexos se produce con los cambios puberales y ocurre simultáneamente a la elevación de los niveles de esteroides sexuales, es difícil, por tanto, distinguir la contribución de la masa corporal y las hormonas a la ganancia de mineral óseo. Sin embargo, el estadio puberal ha demostrado ser un predictor del estado mineral óseo, independientemente de la masa corporal, apoyando un efecto independiente de los esteroides sexuales sobre los acúmulos minerales del hueso durante la adolescencia. Varios estudios han confirmado

Tabla III

B) Formas adquiridas	
B.1.	Situaciones carenciales <ul style="list-style-type: none"> • Malnutrición crónica • Celiaquía • Nutrición parenteral prolongada • Síndromes de malaabsorción
B.2.	Raquitismo
B.3.	Escorbuto
B.4.	Trastornos endocrinos <ul style="list-style-type: none"> • Hipogonadismos • Enfermedad de la corteza suprarrenal • Síndrome de Cushing • Hipertiroidismo • Diabetes mellitus • Déficit de hormona de crecimiento • Retrasos puberales • Hiperprolactinemias
B.5.	Situaciones que afectan al estilo de vida <ul style="list-style-type: none"> • Inactividad generalizada • Exceso de ejercicio (amenorrea secundaria) • Anorexia nerviosa (amenorrea secundaria)
B.6.	Enfermedades malignas <ul style="list-style-type: none"> • Leucemia linfoblástica aguda
B.7.	Trasplantes de órganos
B.8.	Enfermedades Reumáticas
B.9.	Idiopáticas <ul style="list-style-type: none"> • Displasias esqueléticas • Osteoporosis idiopática juvenil
B.10.	Yatrogénicas <ul style="list-style-type: none"> • Tratamientos con glucocorticoides • Quimioterapia

una correlación significativa entre los niveles de estrógenos y andrógenos y la densidad ósea en mujeres jóvenes.

Influencias ambientales

Aunque los factores genéticos determinan el pico de masa ósea potencial del individuo, los factores ambientales pueden influir sobre los resultados finales. El calcio en la dieta, el nivel de actividad física, el estado hormonal, medicamentos y/o las enfermedades crónicas pueden determinar en todo caso que se alcance o no el pico de masa ósea óptimo para su potencial genético.

Calcio

El requerimiento de calcio durante la infancia y adolescencia es máximo ya que en estos períodos el crecimiento esquelético es más rápido. En niños sanos la ingesta de calcio y vitamina D son los principales determinantes de un balance cálcico adecuado. El balance de calcio refleja la ingesta de este mineral, su absorción y

excreción. Varios estudios señalan una correlación entre la ingesta de productos lácteos en la infancia y la masa ósea en períodos tardíos de la vida. Este aspecto parece confirmarse por la comprobación de una mayor tasa de fracturas y niveles menores de densidad ósea en grupos de población donde existe una ingesta de calcio baja, comparándola con otras regiones geográficas que tienen una ingesta normal.

La ingesta de calcio actualmente recomendada es de 800 mg para edades de 1-2 años y de 1200 mg de los 11 a los 24 años. Sin embargo, estas recomendaciones pueden incrementarse hasta los m en los adolescentes. Es difícil, sin embargo, establecer una relación precisa entre el nivel de ingesta más adecuado para conseguir un pico de masa ósea óptimo, ya que se dan múltiples variables, algunas de ellas influidas por factores ambientales, que pueden influir también sobre la masa ósea.

Si la ingesta de calcio es baja, es posible que no se alcance el depósito mineral óptimo en el hueso que genéticamente está predefinido. Los suplementos de calcio han demostrado ser particularmente útiles en mejorar la mineralización ósea en recién nacidos de bajo peso, incluso en los recién nacidos sanos a término y en niños en estadios prepuberales. En un trabajo se examinó la influencia de los suplementos de calcio en hermanos gemelos monocigotos, demostrando que el incremento del nivel de calcio en la dieta provocaba aumentos significativos de masa ósea en el radio, fémur y columna en relación con los hermanos que no habían recibido los suplementos. Sin embargo, las ganancias en la masa ósea con los suplementos de calcio fueron significativos en aquellos niños que permanecían en estadios prepuberales durante el estudio. Esta observación puede indicar que los suplementos han de ser dados precozmente para ser eficaces. De forma alternativa, la dosis de su-

plemento puede ser inadecuada en los sujetos adolescentes o la influencia del calcio ha sido sobrevalorada por cambios en la masa ósea asociados al desarrollo puberal. A pesar de todo, este estudio tiene importantes aplicaciones ya que los suplementos de calcio parecen, ser beneficiosos en aquellos niños bien nutridos que ya se encontraban recibiendo unos niveles de calcio diarios cercanos a los recomendados.

Osteopenia

Existen múltiples causas que originan una osteopenia o que pueden comportarse como factores de riesgo para que el niño o adolescente disponga de una masa ósea inadecuada y pueda desarrollar una osteopenia. Se ha realizado una clasificación de estos procesos considerando si han sido heredados o si se están en relación con procesos ajenos a la herencia tabla II y tabla III. Dada la amplitud de procesos que pueden cursar con una osteopenia sólo se describirán superficialmente algunos de ellos en los que existe una mayor evidencia científica sobre la utilidad clínica de las mediciones óseas.

Como Charles Dent refirió hace 20 años, la osteoporosis senil tiene sus raíces en la infancia y su prevención debe comenzar durante las dos primeras décadas de la vida. En este sentido la infancia y adolescencia son períodos críticos de la vida para alcanzar una mineralización ósea óptima del esqueleto lo que retrasaría o prevendría el desarrollo de déficits óseos sintomáticos. La prevención debe dirigirse a recomendaciones sobre los denominados hábitos de estilo de vida que influyen positivamente sobre la adquisición mineral en el hueso, identificando precozmente a los pacientes jóvenes con factores de riesgo de osteopenia.

Avances en la genética de las enfermedades metabólicas óseas

J.M. Quesada Gómez¹, F. Luque Recio¹, G. Dorado Pérez²

Introducción

La enfermedad metabólica ósea (EMO) es un término introducido por Albright y Reifstein en 1948⁽¹⁾, para caracterizar afecciones esqueléticas generalizadas, ésto es, que afectan a todo el esqueleto (con mayor o menor intensidad) y sujetas a influencias humorales, resultado de la alteración en el remodelado óseo, independientemente de si la enfermedad ocurre en el esqueleto en crecimiento o no.

La clasificación de la EMO generalizada se basa en la relación del hueso correctamente mineralizado (fase mineral) con la matriz ósea y el grado de remodelado, estableciéndose cuatro grupos⁽²⁾:

1. Relación baja de la fase mineral con la matriz ósea y grado de resorción ósea variable: Raquitismo/Osteomalacia.
2. Relación normal de la fase mineral con la matriz ósea, con la resorción predominando sobre la formación del hueso: Osteoporosis y osteitis fibrosa (hiperparatiroidismo primario).
3. Relación normal de la fase mineral con la matriz ósea; la formación excede a la resorción ósea: Hipoparatiroidismo y pseudohipoparatiroidismo (sin cambios histomorfométricos).
4. Relación baja de la fase mineral con la matriz ósea; la tasa de formación excede la de resorción: Osteopetrosis.

De estos cuatro tipos de EMO por su mayor impacto consideraremos el raquitismo/osteomalacia y la osteoporosis.

El raquitismo y la osteomalacia son alteraciones de la mineralización. El primero es su manifestación hasta el final del crecimiento, la principal alteración se localiza en la placa epifisaria de crecimiento, pero también afecta a la mineralización del osteoide del hueso trabecular o cortical recién formado^(3,4) y la osteomalacia es su forma en el adulto^(3,5).

El mecanismo etiopatogénico del raquitismo confiere al síndrome características que facilitan su clasificación^(5,6):

1. Calcipénicas, cuya alteración radica en un déficit o en un metabolismo anómalo de la vitamina D. Excepcionalmente en niños un déficit dietético de calcio puede producir raquitismo. La alteración en el metabolismo normal de la vitamina D, condiciona descenso en las concentraciones séricas tanto de calcio como de fósforo, por lo que deberían denominarse más propiamente, calcio-fosfopénicas.
2. Fosfopénicas, consecuencia de una disminución en el aporte o absorción del fosfato dietético, o de la mayor eliminación del fosfato por la orina, como consecuencia de una menor reab-

sorción tubular. (Ambos tipos son consecuencia de una disminución en la disponibilidad del calcio o fósforo en el líquido extracelular).

3. Síntesis de la matriz ósea defectuosa: Osteogénesis imperfecta.
4. Acidosis orgánica, de cualquier etiología, (estas dos últimas alteraciones impiden que la mineralización se produzca adecuadamente, pese a disponer del calcio y fósforo necesarios).
5. Alteraciones primarias en la mineralización de la matriz ósea o el cartílago: Hipofosfatasa.

Antes de evaluar los raquitismos calcipénicos, revisaremos el metabolismo de la vitamina D.

Metabolismo de la vitamina D

El principal aporte de la vitamina D₃, es su síntesis cutánea a partir del 7-dehidrocolesterol, en una reacción fotoquímica, mediada por los rayos UV solares⁽⁷⁾. La vit D también puede aportarse dietéticamente, pero pocos alimentos la contienen.

La vitamina D₃ circulante, se vehícula en sangre (también los demás metabolitos de la vit D, mediante la proteína ligadora de vitamina D (DBP)⁽⁸⁾, pasa al hígado, donde por acción de la 25 hidroxilasa (citocromo P₄₅₀) se forma 25 hidroxivitamina D₃ (25OHD₃)⁽⁹⁾.

La 25OHD₃ en función de la homeostasis calcio-fósforo sufrirá hidroxilaciones renales, para formar 1,25 dihidroxivitamina D₃ (1,25(OH)₂D₃) o calcitriol, estimulada principalmente por el fósforo y calcio bajos (sobre todo a través del incremento en la PTH) o 24,25(OH)₂D₃ de menor repercusión metabólica⁽¹⁰⁾.

La 1,25(OH)₂D₃ presenta una menor afinidad que la 25OHD₃ para la DBP, lo que facilita que la hormona, en su forma libre alcance sus órganos diana⁽¹¹⁾; produce sus efectos de modo dual (membranofílico y nuclear). A través de un «receptor» de membrana produce cambios estructurales en la misma, y activa los canales voltaje dependientes de Ca⁺⁺, e incrementando el calcio iónico intracelular, induce diversas respuestas biológicas^(12, 13).

El calcitriol posee receptores intracelulares (VDR), además de en los órganos diana clásicos: intestino, hueso, riñón y paratiroides, distribuidos por todo el organismo, en células de tejidos normales y neoplásicos, aparentemente no relacionados con la homeostasis del calcio^(10,12,14).

El VDR es una proteína de 51.000 D, que pertenece a la superfamilia de los receptores esteroideos⁽¹²⁻¹⁴⁾. Presenta una alta especificidad y afinidad (K_D=1x10⁻¹⁰) para el calcitriol. En función de

¹Unidad de Metabolismo Mineral. Hospital Universitario Reina Sofía de Córdoba.

²Departamento de Bioquímica y Biología Molecular. Universidad de Córdoba.

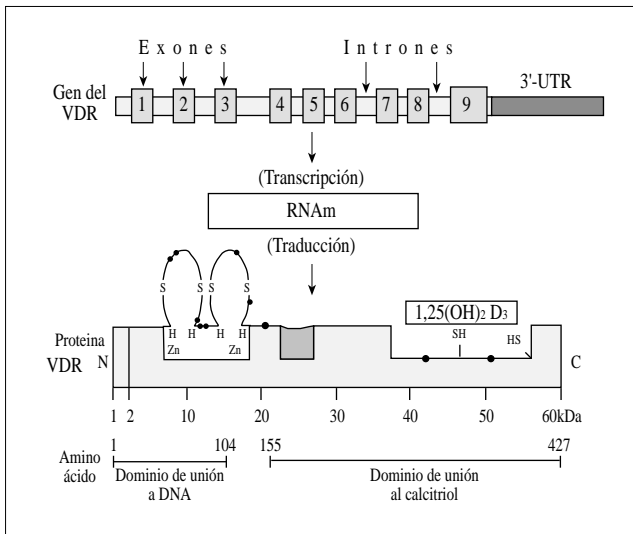


Figura 1. Estructura del gen del VDR, mostrando los nueve exones e intrones y la región no codificante (3' UTR). Parte de los nueve exones son transcritos al RNAm, que es traducido a VDR. El VDR consta de un dominio de unión al DNA y un dominio de unión al calcitriol, separadas por una región bisagra (en rayado).

su afinidad por el VDR, la potencia molar relativa del 25OHD₃ comparado con el calcitriol, es aproximadamente de 1:2000.

El VDR forma parte (con el receptor de hormonas tiroideas y del ácido retinoico) de una subfamilia, más semejante a la de receptores estrogénicos, que a la formada por andrógenos, progesterona, glucocorticoides y mineralocorticoides.

La estructura del VDR se ha obtenido a partir de cDNA del receptor intestinal⁽¹⁵⁾. Está constituida por una cadena polipeptídica, con una región carboxiterminal que se une al calcitriol (dominio de

unión hormonal), una región central que se une al DNA, más parecida a la de otros receptores esteroideos y una región aminoterminoal de función desconocida, entre la primera y la segunda región denominada «bisagra» (Fig. 1). La delección de cualquiera de los extremos amino o carboxiterminoal impide que la hormona se una al VDR, o condiciona que lo haga con una afinidad menor.

El dominio de unión del VDR al ADN, se caracteriza por contener nueve residuos cisteína, de los que los cuatro más próximos al terminal amino y los cuatro siguientes se unen a iones de zinc, determinando la formación de dos pliegues o «dedos», que se insertan en el DNA (Fig. 1).

Las zonas de DNA donde se une el VDR, se denominan elementos de respuesta a la vitamina D (VDRE) y se sitúan próximas a los genes regulados por el calcitriol. Las VDR están constituidas por repeticiones directas de secuencias formadas por seis nucleótidos separadas por tres nucleótidos (Figs. 1 y 2).

El calcitriol libre (No unido a DBP) pasa a través de la membrana plasmática y se une al VDR, que puede encontrarse en solución en forma de monómero o unido al núcleo en forma de homodímero VDR:VDR. El VDR precisa la formación de un heterodímero con el receptor del retinoide (RXR), para unirse con mayor afinidad al VDRE, como ocurre en general con todos los receptores de esa subfamilia⁽¹⁶⁾ (Fig. 2).

Trás la unión al DNA en el elemento genómico VDRE, activa o reprime la producción de RNAm, que a su vez producirá un incremento o descenso de las proteínas que ese RNAm codifica dando lugar a la respuesta biológica al calcitriol (Fig. 2). El calcitriol produce sus efectos clásicos sobre el metabolismo mineral a través de sus acciones sobre intestino, hueso, riñón, paratiroides.

A nivel intestinal, aumenta la absorción de calcio y fósforo dietético, mediante mecanismos genómicos y no genómicos, promo-

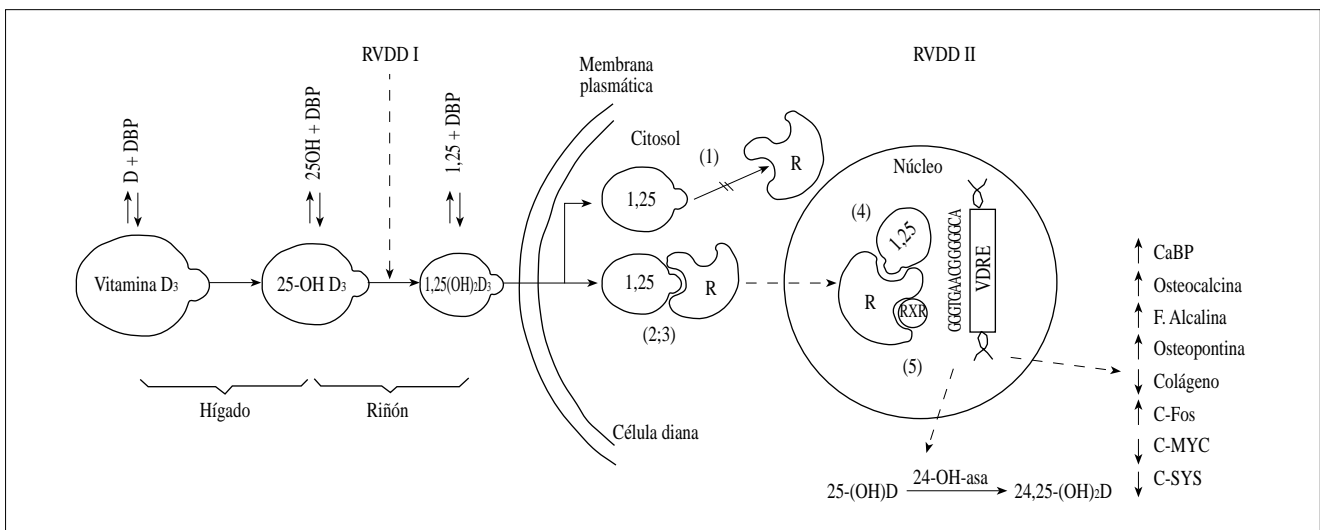


Figura 2. Metabolismo y acciones de la vitamina D. Alteraciones en el RVDD tipos I y II. La alteración genética en el RVDDII, se da en varias localizaciones. 1: Ausencia de unión del calcitriol al receptor. 2: Déficit en la capacidad de unión del calcitriol al receptor (Disminución del número de receptores). 3: Disminución de la afinidad. 4: Localización defectuosa del complejo calcitriol-receptor en el interior del núcleo. 5: Disminución en la afinidad del complejo calcitriol-receptor por el DNA.

viendo, entre otras, la síntesis de calbindina, de gran afinidad por el calcio⁽¹⁷⁾.

Sobre el hueso, además de proporcionar mediante su acción intestinal el calcio y fósforo, necesarios para la adecuada mineralización de la matriz ósea, tiene efectos directos sobre la resorción y formación⁽¹⁰⁾. Los osteoclastos, no poseen receptores para el calcitriol, aunque induce la diferenciación de los pro-monocitos de la médula ósea a monocitos-macrófagos, y por último, a osteoclastos⁽¹⁸⁾. Los osteoblastos sí poseen receptores para calcitriol. Así, la acción resorptiva de los osteoclastos mediada por calcitriol, es inducida por los osteoblastos^(10,12). Los efectos sobre el riñón son menos claros; el calcitriol también puede modular la reabsorción tubular de calcio y fósforo, directa o indirectamente, a través de su acción sobre la PTH⁽¹²⁾.

En glándulas paratiroideas, el calcitriol reprime la producción de RNAm de la PTH, disminuye su síntesis y secreción, modifica su «set point» al calcio, al tiempo que potencia la eficacia de su acción, aumentando la producción de RNAm de VDR, y por tanto, la expresión de receptores para el calcitriol^(19,20).

El calcitriol disminuye la proliferación y aumenta la diferenciación de queratinocitos, melanocitos, fibroblastos, linfocitos, monocitos y células óseas normales y neoplásicas, con prometedoras expectativas de utilización del calcitriol (o análogos) que, conservando o potenciando su efecto biológico, tengan una menor acción calcemiente, como agentes inmuno-moduladores y en el tratamiento de psoriasis, neoplasias y leucemias, entre otras posibilidades⁽²¹⁾.

Raquitismos u osteomalacias calcipénicas

Además de los raquitismos prevenibles y curables por la irradiación solar o la administración de dosis fisiológicas de vitamina D, se han descrito dos tipos semejantes clínica, radiológica e histológicamente a los deficientes en vitamina D, sin causas aparentes de depleción extrínseca o intrínseca y que no responden a las dosis convencionales de vitamina D.

Ambos son hereditarios, uno debido a un déficit de actividad de la enzima 1α hidroxilasa y síntesis de $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ y otro debido a la resistencia a la acción de la hormona (Fig. 2)⁽²²⁾.

Raquitismo vitamina D dependiente tipo I (RVDDI)

Descrito por Prader en 1.961, que lo denominó pseudodeficiencia en vitamina D⁽²³⁾, la clínica aparece antes de los dos años y a veces en el primer mes de vida, es semejante en líneas generales al raquitismo vitamina D deficiente, y además añade los derivados de hipocalcemia: tetania, laringoespasma, infecciones pulmonares severas y convulsiones. La hipotonía y debilidad muscular, el retraso psicomotor e hipoprecimiento son más severos que en el raquitismo carencial^(24,25).

Los hallazgos radiológicos semejan al raquitismo carencial, destacando la extrema delgadez de las corticales, con fracturas múltiples y frecuentes líneas de Looser-Milkman, con importante afec-

tación pélvica y de cuerpos vertebrales. La histomorfometría muestra rasgos de osteomalacia e hiperparatiroidismo secundario⁽²⁶⁾.

La hipocalcemia extrema es un rasgo cardinal, que explica la precoz clínica neuromuscular. Los niveles séricos de 25OHD_3 son normales o incluso altos y los de $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ siempre están, por definición, bajos. La alteración causante es un déficit funcional de la enzima 1α hidroxilasa renal de la 25OHD_3 ⁽²⁶⁾ (Fig. 2).

Estudios familiares han demostrado que esta alteración es de origen genético, y se transmite con un patrón hereditario autosómico recesivo⁽²⁵⁾. El gen responsable se localiza en el cromosoma 12q14⁽²⁷⁾.

Existe un modelo porcino equivalente a éste síndrome humano (126), pero recientemente se ha estudiado la actividad enzimática «ex vivo» en células deciduales placentarias de pacientes afectas que confirman el déficit enzimático⁽²⁹⁾.

El tratamiento se establece con dosis fisiológicas de $1\alpha\text{OHD}_3$ o $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ (0,25-1 μg diarios) y suplementos de calcio.

Raquitismo vitamina D dependiente tipo II (RVDD II)

En 1.978 Brook y cols.⁽³²⁾ y Marx y cols.⁽³³⁾ describen otra forma de raquitismo vitamina D dependiente, también autosómica recesiva que denominan tipo II, o resistencia hereditaria de los órganos diana al $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ ⁽³⁴⁾.

Las manifestaciones clínicas son semejantes al RVDD I aunque más heterogéneas. Pueden comenzar precozmente, en la adolescencia o en la edad adulta. Como en el RVDD I, junto a los síntomas y signos de osteomalacia o raquitismo, presentan signos de hipocalcemia: tetania, laringoespasma y convulsiones⁽²²⁾.

En dos tercios de los casos descritos, (frecuentemente en hijos de padres consanguíneos) se da un signo guía característico de este síndrome: alopecia (total o parcial), que además se interpreta como indicativo de mayor afectación, condicionando mayor gravedad y precocidad en la aparición de la enfermedad, (aunque no siempre es así). Otros rasgos clínicos menos característicos, son alteraciones epidérmicas: quistes sebáceos y/u oligodoncia⁽³⁵⁾.

La histomorfometría muestra además de los rasgos característicos de osteomalacia en algunos casos, fibrosis medular por el hiperparatiroidismo secundario⁽³⁶⁾.

Los niveles séricos de 25OHD_3 y $24,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ son normales, y la $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ está muy elevada, característica de la resistencia tisular a la hormona y consecuencia de la estimulación extrema y mantenida de la enzima 1α hidroxilasa renal.

Las bases moleculares de este síndrome son heterogéneas (Figs. 1 y 2). Existen varias anomalías del VDR responsables de la resistencia, se han descrito cinco tipos básicos:

1. Ausencia de unión del calcitriol al receptor, como consecuencia de una mutación en el dominio de unión de la hormona. Se han descrito mutaciones puntuales de nucleótidos en el codón TAC que codifica el aminoácido 292, tirosina a TAA; esta modificación interrumpe la síntesis del dominio de unión al $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$, y en consecuencia el que no exista proteína receptora detectable en los individuos afectados⁽³⁷⁾. Otra alteración se produce en el codón CGC que codifica el aminoácido

271 a arginina que se sustituye por el CTC que codifica leucina⁽³⁸⁾ (Fig. 1: asteriscos en el dominio de unión al calcitriol).

2. Déficit en la capacidad de unión del calcitriol al receptor (disminución del número de receptores que llega a ser menos del 10%)⁽³⁹⁾, manteniendo normal la afinidad por el receptor.
3. Disminución de la afinidad del receptor al calcitriol (unas 20-30 veces), manteniendo normal el número⁽⁴⁰⁾.
4. El número y afinidad de los receptores citosólicos es normal pero el complejo calcitriol-receptor se localiza defectuosamente en el interior del núcleo^(33,41,42).
5. Disminución en la afinidad del complejo calcitriol-receptor por el DNA. Se han descrito al menos siete mutaciones de oligonucleótidos, que condicionan el cambio de un aminoácido determinado en la región del receptor denominada de los dedos de zinc⁽²²⁾ (Fig. 1: puntos negros en el dominio de unión del VDR al DNA).

La caracterización molecular del defecto del receptor, tiene implicaciones terapéuticas importantes: los pacientes con receptor negativo (tipo 1) o con receptor positivo, pero con disminución del número de receptores (tipo 2) o en la afinidad del complejo calcitriol VDR por el DNA (tipo 5), van a responder más pobremente al calcitriol, mientras que aquellos pacientes con disminución en el número de receptores (tipo 2) o en su afinidad (tipo 3), tendrán una respuesta más favorable⁽²²⁾.

La inducción de la enzima 24 hidroxilasa de la 25OHD₃, se ha interpretado como un marcador biológico de respuesta favorable al calcitriol⁽⁴³⁾. Recientemente se ha descrito la posibilidad de detectar el síndrome precozmente en familias de alto riesgo por amniocentesis y estudio molecular de las células obtenidas⁽⁴⁴⁾.

El tratamiento se establece con 1,25(OH)₂D₃ a dosis muy altas, (hasta de 6 µg/kg de peso y día), asociado a suplementos de calcio.

Raquitismo hipofosfatémico ligado al cromosoma X (XLH)

La deplección crónica de fosfatos puede producirse por disminución en la ingesta/absorción, o por el incremento en las pérdidas urinarias. La causa genética más frecuente ocurre por deplección renal de fósforo.

En 1937 Albright y cols.⁽⁴⁵⁾ describen un tipo de raquitismo que no respondía a dosis convencionales de vitamina D, precisando dosis masivas (>1.500.000 UI diarias) para su curación, llamándole raquitismo resistente a la vitamina D⁽⁴⁵⁾.

Este síndrome constituye el arquetipo de un conjunto sindrómico de resistencia a la vitamina D, del que se separaron varios subtipos clínicos y bioquímicos derivados de alteraciones en el metabolismo de la vitamina D (heredadas o no) y de las pérdidas tubulares renales de fosfatos de otro origen.

El raquitismo XLH es la forma más frecuente de raquitismo hereditario, pudiendo afectar a uno de cada 25.000 nacidos vivos⁽⁴⁶⁾. Se hereda de modo dominante ligado al cromosoma X, con el gen mutante localizado en el brazo corto del cromosoma X, en la región Xp22.1-p22.2, entre los marcadores DXS41 y DXS43⁽⁴⁷⁾.

Así, un varón afectado será homocigoto (X^Y), mientras que

una mujer será heterocigota (X^X). Los descendientes varones de un varón estarán libres de la enfermedad y las mujeres estarán afectadas en su totalidad. Por otra parte, la mitad de la descendencia de mujeres (mujeres o varones) estarán afectadas⁽⁴⁷⁻⁴⁹⁾.

La expresión clínica varía de simples alteraciones bioquímicas a enfermedad ósea severa que no correlaciona con el grado de hipofosfatemia^(48,49). Los varones homocigóticos casi siempre presentan la triada característica: hipofosfatemia, raquitismo crónico y/o deformidades post-raqúicas con alteraciones en el crecimiento y talla baja, que pueden no aparecer, o ser subclínicas en mujeres heterocigóticas, posiblemente por la inactivación al azar de uno de los dos cromosomas X⁽⁴⁸⁾.

La detección de la enfermedad, suele retrasarse hasta el comienzo de la marcha. A diferencia de formas «calcipénicas» de raquitismo, no existe dolor óseo hasta muy avanzada la enfermedad, ni hay debilidad muscular, miopatía, tetania, ni convulsiones. Otros rasgos precoces son las anomalías maxilofaciales, con abscesos, y desarrollo dentario tardío y defectuoso^(48,49).

La patogénesis no bien establecida, se centra en un defecto primario en el transporte transepitelial de fósforo a nivel del túbulo proximal⁽⁵⁰⁾ y en su transporte intestinal⁽⁵¹⁾. La administración de PTH no induce formación de 1,25(OH)₂D₃, que está normal o baja aún en presencia de hipofosfatemia intensa, lo que indica una síntesis renal defectuosa⁽⁵²⁾.

Existen dos modelos animales de raquitismo XLH, el ratón HYP y el Gy. Ambos presentan rasgos similares al raquitismo hipofosfatémico; además, el ratón Gy muestra alteraciones vestibulares y una marcha giratoria⁽⁴⁹⁾. Estos ratones tienen una alteración tubular que causa deplección de fosfato, existiendo evidencias por estudios de parabiosis, que la alteración podría deberse a un factor humoral⁽⁵³⁾, las alteraciones raquíicas no se resuelven mediante el trasplante renal, evidenciando que el factor etiopatogénico del raquitismo XLH, podría ser un factor humoral⁽⁵⁴⁾, relacionándose más con el factor de la hipofosfatemia oncogénica que con un defecto intrínseco renal⁽⁵⁵⁾.

Recientemente se ha aislado un gen mutado, relacionado con el raquitismo XLH⁽⁵⁶⁾ y también posiblemente con el raquitismo oncogénico⁽⁵⁴⁾, denominado PEX, que codifica una endopeptidasa neutra ligada a la membrana que, cuando esté totalmente secuenciado y se conozca su distribución tisular, contribuirá al esclarecimiento de la etiopatogenia del raquitismo XLH.

Osteoporosis

La osteoporosis es un importante problema de salud pública. Se define como una enfermedad esquelética caracterizada por baja masa ósea y alteraciones estructurales del hueso que conducen a una mayor fragilidad del mismo y por lo tanto, a un mayor riesgo de fractura⁽⁵⁷⁾.

Esta definición no es aplicable a efectos prácticos, puesto que el riesgo de fractura está marcadamente influenciado por las caídas, las circunstancias que en ellas influyen y por la fuerza del impacto. La resistencia del hueso depende de la masa ósea, de la geometría del hueso y de la calidad del mismo.

De todos los determinantes de fractura osteoporótica, en la

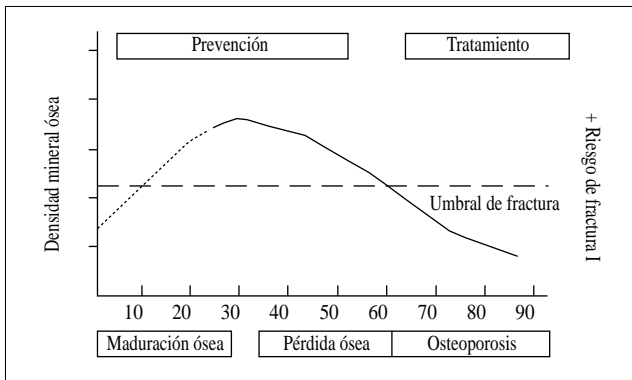


Figura 3. Representación esquemática de la masa ósea a lo largo de la vida. La maduración esquelética produce el pico de masa ósea que está genéticamente determinado y puede ser optimizada mediante intervención dietética y física.

actualidad la masa ósea es el predictor de riesgo más aceptado⁽⁵⁸⁾. De hecho, a efectos prácticos, en la actualidad se define la osteoporosis en función de la densidad mineral ósea (BMD)⁽⁵⁹⁾.

Las fracturas osteoporóticas se asocian con una considerable morbilidad, mortalidad y costo. Por otra parte, el envejecimiento progresivo de la población hace prever un incremento progresivo en la prevalencia de esta enfermedad. Además de los factores de riesgo como los derivados de la alimentación (calcio, fosfatos, proteínas), ejercicio físico y hábitos tóxicos (alcohol, tabaco) para la mayoría de autores, los principales determinantes de la masa ósea son raciales y/o genéticos^(60,61), por lo que el conocimiento de los mecanismos moleculares implicados en la herencia de la osteoporosis, se ha convertido en un reto diagnóstico.

La consecución del pico de masa ósea (BMD) durante la infancia y juventud se alcanza sobre los 30 años. Está probablemente más relacionado con factores genéticos, mientras que la pérdida de masa ósea posterior (Fig. 3), parece más dependiente de factores ambientales.

La influencia de la herencia en la masa ósea varía de un 50 a un 70% en los estudios intergeneracionales y de un 80 a un 90% en los estudios de gemelos⁽⁶²⁾. Incluso cuando se efectúa un ajuste adecuado de la densidad ósea para factores derivados de los hábitos de vida, se puede atribuir a la herencia de un 46 a un 62% de la varianza observada en la densidad ósea⁽⁶⁰⁾. Se han descrito semejanzas familiares en la masa ósea entre gemelos⁽⁶³⁾, familiares de pacientes con osteoporosis^(60,64,65), padres e hijos ya adultos⁽⁶⁵⁾ y abuelas, madres e hijos en crecimiento⁽⁶⁶⁾.

Puesto que la vitamina D tiene un marcado papel en la regulación de la homeostasis del calcio y ósea, actuando sobre genes estructurales y reguladores de células diana, se comenzó a estudiar los polimorfismos (variantes de los alelos comunes) del gen del VDR. Los polimorfismos pueden ser importantes en la transcripción del gen VDR y/o la estabilización del RNAm resultante⁽⁶⁷⁾. Condicionando diferentes respuestas de las células intestinales y óseas al calcitriol, juegan un papel en la consecución del pico de masa ósea y en el desarrollo de osteoporosis.

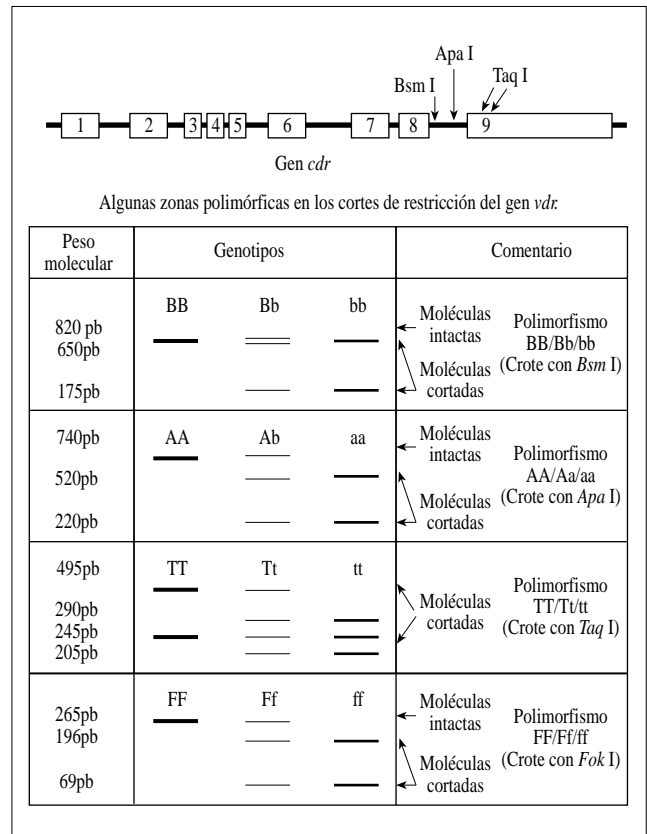


Figura 4. Polimorfismos del gen del VDR según las enzimas de restricción utilizadas tradicional (*Bsm-I*, *Apa-I*, *Taq-I*) y más recientemente (*Fok-I*).

Las primeras descripciones localizaban la región polimórfica del VDR entre el final del exón 7 y la región 3' no codificante⁽⁶⁷⁾ (Figs. 1 y 4), donde mutaciones en exones e intrones producen polimorfismos del gen del VDR sin modificar la función o la composición de aminoácidos del VDR. Por ejemplo en el exón 9 el cambio del codón ATT a ATC, sin cambiar el aminoácido resultante isoleucina, condiciona la desaparición de la diana de restricción (o corte) para la enzima endonucleasa *Taq-1*. Así, la enzima de restricción *Taq-1* induce dos cortes en el alelo t del gen del VDR y sólo una vez en el alelo T, cuando en el exón 9 se produce el cambio de T por C en el codón de isoleucina⁽⁶⁸⁾ (Fig. 4).

En los primeros estudios se emplearon además las enzimas *Bsm I* y *Apa I*^(67,68), que detectan lugares de restricción en el intrón 8, así la primera corta el alelo b, pero no corta el alelo B y la *Apa I* corta el alelo a pero no el A del gen del VDR (Fig. 4).

La concordancia para la presencia o ausencia de lugares de corte para las enzimas de restricción *Bsm-I* y *Taq-I* es de 0.98, por lo cual algunos autores usan indistintamente los genotipos tt y TT como BB y bb respectivamente⁽⁶⁹⁾.

Muy recientemente, Gross y cols.⁽⁷⁰⁾ han descrito un nuevo polimorfismo para el VDR en el exón 2, por un cambio en el codón ATG a ACG, condicionando un nuevo lugar de inicio de traducción. Utilizando la enzima de restricción *Fok I*, se detectan los lugares

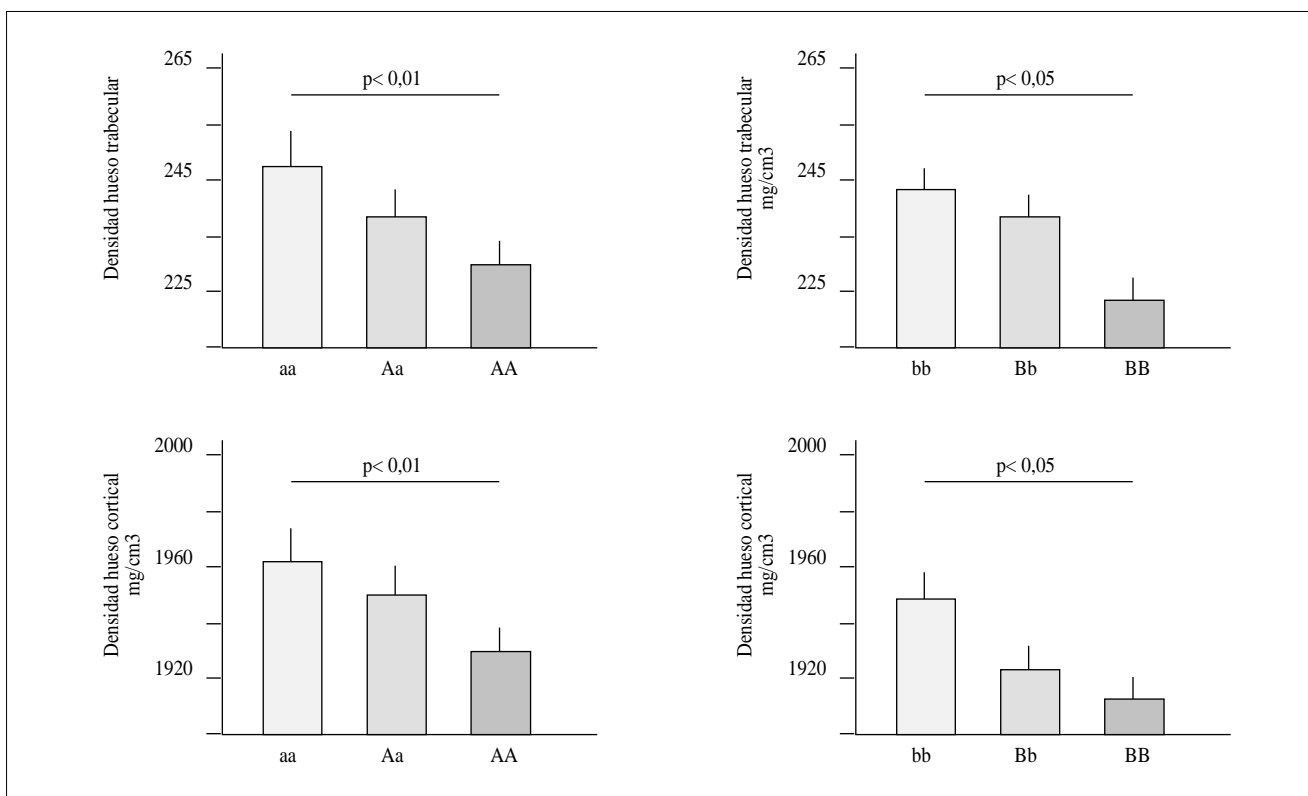


Figura 5. Densidad mineral ósea cortical del femur (abajo) y del hueso trabecular vertebral (arriba) en relación con los genotipos ApaI y BsmI en 100 niñas prepuberales (Modificado de Gilsanz⁽⁸⁶⁾).

restricción f, indicando que el primer ATG está presente, produciendo un VDR más largo. La ausencia del lugar de restricción Fok I (F), indica que el primer ATG está ausente (Fig. 4).

En el trabajo inicial realizado en gemelos homo/dicigóticos y en pacientes normales pre y post-menopáusicas, Morrison⁽⁶⁸⁾ publicó la existencia de una potente relación entre los polimorfismos del VDR y la densidad ósea. Otros autores no encontraron asociación entre el genotipo de VDR y masa ósea en gemelos⁽⁶⁹⁾ iniciándose una formidable controversia⁽⁷¹⁻⁷³⁾, con publicaciones a favor y en contra de la relación entre los polimorfismos del VDR y la densidad ósea en columna o cadera, la pérdida de masa ósea, marcadores de remodelado etc..⁽⁷⁴⁻⁸⁴⁾.

De los datos documentados actualmente sobre la posible asociación entre los polimorfismos del VDR y la BMD, parece entreverse que los genotipos AA/BB/tt están relacionados con una menor BMD que los genotipos aa/bb/TT y que esta relación se establece durante la consecución del pico de masa ósea, más que durante la pérdida postmenopausica⁽⁸⁵⁾, esta tendencia parece confirmada con los nuevos polimorfismos⁽⁶⁹⁾.

Las diferencias en los alelos comunes del gen del VDR parece condicionar el desarrollo del pico de masa ósea (Fig. 3), tanto en hueso trabecular como cortical en niñas prepuberales (Fig. 5)⁽⁸⁶⁾, posiblemente facilitando la adaptación a la absorción intestinal de calcio^(79,80), entre otros mecanismos.

Cualquier mutación de genes que transcriben proteínas que participan la formación ósea pueden asociarse a la osteoporosis. Incluso pueden presentar polimorfismos que se manifiesten fenotípicamente. Así, se ha observado relación entre los polimorfismos del receptor de estrógenos y la osteoporosis⁽⁸⁷⁾.

También, defectos genéticos en la producción del colágeno tipo I, no relacionadas directamente con la osteogenesis imperfecta, condicionan la presencia de baja BMD y esas anomalías estructurales del colágeno pueden explicar algunos casos de osteoporosis severa⁽⁸⁸⁾. La glicoproteína $\alpha 2$ -HS (AHSG), sintetizada en el hígado se incorpora al hueso durante su formación y tiene propiedades resorptivas sobre hueso. Recientemente se ha propuesto una relación entre los fenotipos comunes de la AHSG y la osteoporosis⁽⁸⁹⁾.

Como resumen, podemos concluir que los diversos factores genéticos ejercen un papel preferente en la consecución de la masa ósea y algo menor en la pérdida posterior.

Agradecimientos

Los autores agradecen su ayuda para la elaboración de este manuscrito al Fondo de Investigaciones Sanitarias (FIS) por la ayuda de investigación número 96/1662 y a la Fundación «Reina Sofía-Caja Sur».

Bibliografía

1. Albrigh F, Reifenstein EC Jr. *The parathyroid glands and metabolic bone disease*. Williams & Wilkins. Baltimore, 1948.
2. Krane SM, Schiller AL, Canalis E. Metabolic bone disease: Introduction and classification. En: De Groot LJ, Besser M, Burger HG, Jameson JL y cols. (eds). *Endocrinology*. W Saunders. Philadelphia, 1995:1190-1203.
3. Parfitt AM. Osteomalacia and related disorders. En: Avioli LV, Krane SM (eds). *Metabolic bone disease and clinically related disorders*. Second edition. WB Saunders. Philadelphia, 1990:329-396.
4. Boudailliez B. *Les métabolites de la vitamine D et les rachitismes*. Fournier A, Garabedian M, Sebert JL, Meunier PJ y cols. (eds.) Masson. Paris, 1994:71-108.
5. Quesada JM. Osteomalacia. *Ann Med Int* 1985;**2**:361-363.
6. Goldring SR, Krane SM, Avioli LV. Disorders of calcification: Osteomalacia and rickets. En: De Groot LJ, Besser M, Burger HG, Jameson JL y cols. (eds). *Endocrinology*. W Saunders. Philadelphia, 1995:204-1227.
7. Holick MF, Mc Laughlin LA, Dopplet SH. Factors that influence the cutaneous photosynthesis of previtamin D3. *Science* 1981;**211**:590-593.
8. Bouillon R, Van Baelen H. Transport des métabolites de la vitamine D. En: A Fournier Garabedian M, Sebert JL y Meunier PJ y cols. (eds). *Vitamine D et maladies des os et du métabolisme minéral*. Masson Paris, 1984:63-69.
9. Quesada JM, Alonso J, Lopez F, Jimenez JA. Metabolismo y actividad biológica de la vitamina D. *Ann Med Inter* 1987;**4**:360-361.
10. Reichel H, Koeffler HP, Norman AW The role of the vitamin D endocrine system in health and disease. *N Eng J Med* 1989;**320**:980-991.
11. Bouillon R, Auxwerx J, Lissens W, Pelemans W. Vitamin D status in the elderly: Seasonal substrate deficiency causes 1,25 dihydroxycholecalciferol deficiency. *Am J Clin Nutr* 1987;**45**:755-763.
12. Walters MR. Newly identified actions of vitamin D endocrine system. *Endocr Rev* 1992;**13**:719-764.
13. Norman AW, Nemere I, Zhou LX, Bishop JE, Lowe KE, Maiyar AC, Collins ED, Taoka T, Sergev I, Farh-Carson MC. 1,25(OH)₂vitamin D₃, a steroid hormone that produces biologic effects via both genomic and non-genomic pathways. *J Steroid Biochem Molc Biol* 1992;**41**: 231-240.
14. Braidman I P, Anderson, D C. Extraendocrine functions of vitamin D. *Clinical Endocrinol* 1985;**23**:445-460.
15. Pike JW. Vitamin D₃ receptors: Structure and function in transcription. *Annu Rev Nutr* 1991;**11**:189-216.
16. Kliewer SA, Umehono K, Mangelsdorf DJ, Evans RM. Retinoid X receptor mutations: Identification of molecular defects in hypocalcemic vitamin D resistant rickets. *Adv Exp Med Biol Nature* 1989;**355**:446-449.
17. Suda T, Shinki T, Takahashi N. The role of vitamin D in bone and intestinal cell differentiation. *Ann Rev Nutr* 1990;**10**:195-211.
18. Chambers RJ, McSheehy PMJ, Thomsom BM, Fuller K. The effect of calcium regulating hormones and prostaglandins on bone resorption by osteoclast disagregatted from neonatal rabbit bones. *Endocrinology* 1985;**116**:234-239.
19. Slatopolsky E, Lopez-Hilker, Delmez J, Dusso A, Brown A, Martin KJ. The parathyroid-calcitriol axis in health and chronic renal failure. *Kidney Int* 1990;**38**:S41-47.
20. Quesada JM, Coopmans W, Ruiz P, Aljama O, Jans I, Bouillon R. Influence of vitamin D on parathyroid fuction in the elderly. *J Clin Endocrinol Metab* 1992;**75**:494-501.
21. Bouillon R, Okamura WH, Norman AW. Structure-function relationship in the vitamin D endocrine system. *End Rev* 1995;**16**:200-257.
22. Demay MB, Hereditary defects in vitamin D metabolism and vitamin D receptor defects. En: De Groot LJ, Besser M, Burger HG, Jameson JL y cols (eds). *Endocrinology*. W Saunders. Philadelphia, 1995: 1173-1189.
23. Prader A, Illig R, Heierli E; Eline besondere Form der primaren vitamin D-resistenten Rachitis mit Hypocalcemie und autosomal-dominanten Erbgang: Die hereditare Spuedo-Mangelrachitis. *Helv Paediatr Acta* 1961;**16**:452-468.
24. Arnaud C, Maijer R, Reade T, et a: Vitamin D dependency: An inherited postnatal syndrome with secondary hyperparathyroidism. *Pediatrics* 1979;**46**:871-880
25. Scriver CR, Reade TM, DeLuca HF, Hamstra AJ. Serum 1,25-dihydroxyvitamin D levels in normal subjects and in patients with hereditary rickets or bone disease. *N Engl J Med* 1978;**299**:976-979.
26. Delvin EE, Glorieux FH, Marie PJ, Pettifor JM. Vitamin D dependency:Replacement therapy with calcitriol. *Pediatrics* 1981;**99**:26-34.
27. Labuda M, Morgan K, Glorieux FH. Mapping autosomal recessive vitamin D dependency type I to chromosome 12q14 by linkage analysis. *Am J Hum Genet* 1990;**47**:28-36.
28. Fox J, Maunder EMW, Ranall VA, Care AD. Vitamin D dependent rickets type I in pigs. *Clin Sci* 1985;**69**:541-548.
29. Glorieux FH, Azabian A, Delvin EE: Pseudo-vitamin D deficiency: Absence of 25-hydroxyvitamin D 1 α -hydroxylase antivity in human placenta decidual cells. *J Clin Endocrinol Metab* 1995;**80**:2255-2258.
30. Glorieux FH, Calcitriol treatment in vitamin D-dependent and vitamin D-resistant rickets. *Metabolism* 1990;**39**(suppl1):10-12.
31. Rungby, Mosekilde L, Poulsen JH. Evidence for a longterm storage of calcitriol in a patient with 1-alpha hydroxylase deficiency and rickets. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1990;**123**:383-384.
32. Brooks MH, Bell NH, Love L, Stern PH, Orde E, Queener SJ, Hamstra AJ, DeLuca HF. Vitamin D dependent rickets type II, resistance of target organs to 1,25-dihydroxyvitamin D. *N Engl J Med* 1978; **293**:996-999.
33. Marx SL, Spiegel AM, Brown EM, Gardner DG, Downs RW Jr, Attie M, Hamstra AJ, DeLuca HF. A familial syndrome of decrease in sensitivity of 1,25-dihydroxyvitamin D. *J Clin Endocrinol Metab* 1978; **47**:1303-1310.
34. Marx SJ, Liberman UA, Eil C, Gamblin GT, DeGrange DA, Balsan S. Hereditary resistance to 1,25-dihydroxyvitamin D. *Recent Prog Hormone Res* 1984;**40**:589-620.
35. Lierman UA, Eil C, Marx SJ. Clinical features of hereditary resistance to 1,25-dihydroxyvitamin D: Hereditary hypocalcemic vitamin D resistant rickets type II. *Adv Exp Med Biol* 1986;**196**:391-406.
36. Beer S, Tieder M, Kohelet D. Vitamin D resistant rickets with alopecia: A form of end organ resistance to 1,25 dihydroxy vitamin D. *Clin Endocrinol* 1981;**14**:395-402.
37. Ritchie HH, Hughes MR, Thompson ET y cols. An ochre mutation in the vitamin D receptor gene causes hereditary 1,25-dihydroxyvitamin D3-resistant rickets in three families. *Proc Natl Acad Sci USA* 1989; **86**:9783-9787.
38. Rut AR, Hewison M, Kristiansson K y cols. Mutations in the vitamin D receptor gene and their stereochemical consequences. *J Bone Miner Res* 1992;**7**(Suppl 1) A:62.
39. Balsan A, Garabedian M, Liberman UA, Eil C, Bourdeau A, Guillozo H, Grimberg R, DeDeunff MJ, Lieberherr M, Guimbaud P, Broyer M, Max SJ. Rickets and alopecia with resistance to 1,25-dihydroxyvita-

- min D: two different clinical courses with two different cellular defects. *J Clin Endocrinol Metab* 1983;**57**:803-811.
40. Castells S, Greig F, Fusi MA, Finberg L, Yasumura S, Liberman UA, Eil C, Marx SJ. Severely deficient binding of 1,25-dihydroxyvitamin D to its receptor in a patient responsive to high dose of this hormone. *J Clin Endocrinol Metab* 1986;**63**:252-256.
 41. Eil C, Liberman UA, Rosen JF, Marx SJ. A cellular defect in hereditary vitamin D-dependent rickets type II: defective nuclear uptake of 1,25-dihydroxyvitamin D in cultured skin fibroblasts. *N Engl J Med* 1981;**304**:1488-1591.
 42. Tajked E, Kuroda Y, Saijo T, Naito E, Kobashi H, Yokota I, Miyao M. 1-hydroxyvitamin D₃ treatment of three patients with 1,25-dihydroxyvitamin D-receptor-defect rickets and alopecia. *Pediatrics* 1987;**80**:97-101.
 43. Takeda E, Yokota I, Ito M, Kobashi H, Saijo T, Kuroda Y. 1,25-Hydroxyvitamin D-24-hydroxylase in phytohemagglutinin-stimulated lymphocytes: intermediate bioresponse to 1,25-dihydroxyvitamin D₃ of cells from parents of patients with vitamin D-dependent rickets type II. *J Clin Endocrinol Metab* 1990;**70**:1068-1074.
 44. Weisman Y, Jaccard N, Legum C, Spier Z, Yedwab G, Even L, Edelstein S, Kaye AM, Hochberg Z. Prenatal diagnosis of vitamin D-dependent rickets, type II: response to 1,25 dihydroxyvitamin D in amniotic fluid cells and fetal tissues. *J Clin Endocrinol*.
 45. Albright F, Butler AM, Bloomberg E. Rickets resistant to vitamin D therapy. *J Clin Dis Child* 1937;**54**:529-547.
 46. Thakker RV, O'Riordan JLH. Inherited forms of rickets and osteomalacia. *Baillieres Clin Endocrinol Metab* 1988;**2**:157-191.
 47. Thakker RV, Read AP, Davies AE, Whyte WP, Weksberg R, Glorieux FH, Davies M, Mountford RC, King A, Kim GS, Harris R, O'Riordan JLH. Bridging markers defining the map position of X-linked hypophosphatemic rickets. *J Med Genet* 1987;**24**:756-760.
 48. Anast SC, Thomas O, Carpenter L, Lyndon Key, Jr. Metabolic bone disorder in Children. En: Avioli LV, Krane SM (eds). *Metabolic bone disease and clinically related disorders*. Second edition. WB Saunders. Philadelphia, 1990:859-857.
 49. Glorieux FH. Hypophosphatemic vitamin D resistant rickets. En: Favus MJ (ed). *Primer on the metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism*. Third. Raven Press. New York, 1996:316-319.
 50. Glorieux FH, Morin CL, Travers R. Intestinal phosphate in familial hypophosphatemia rickets. *Pediatr Res* 1976;**10**:691-1001.
 51. Condon JR, Nassim JR, Rutter A. Pathogenesis of rickets osteomalacia in familial hypophosphatemia. *Arch Dis Child* 1971;**46**:269-272.
 52. Glorieux F, Scriver CR. Loss of a PTH sensitive component of phosphate transport in X-linked hypophosphatemia. *Science* 1972;**175**:997-1007.
 53. Meyer Jr RA, Meyer MH, Gray RW. Parabiosis Suggests a Humoral Factor Is Involved in X-Linked Hypophosphatemia in Mice. *J Bone Miner Res* 1989;**4**:493-500.
 54. Lajeunesse D, Meyer RA, Hamel L. Direct demonstration of a humorally-mediated inhibition of renal phosphate transport in the Hyp mouse. *Kidney Int* 1996;**50**:1531-1538.
 55. Nesbitt T, Coffman TM, Griffiths R, Drezner Mk. Contransplantation of kidneys in Normal and HYP Mice. *J Clin Invest* 1992;**89**:1453-1459.
 56. Francis F, Henning S, Korn B y cols. A gene (PEX) with homologies to endopeptidases is mutated in patients with X-linked hypophosphatemic rickets. *Nat Genet* 1995;**11**:150.
 57. Consensus development conference: Diagnosis, prophylaxis and treatment of osteoporosis. *Am J Med* 1993;**94**:646-650.
 58. Melton LJ, Atkinson EJ, O'Fallon WM, Wahner HW, Riggs BL. Long-term fracture prediction by bone mineral assessed at different skeletal sites. *J Bone Mineral Res* 1993;**8**:1227-1233.
 59. Kanis JA, Melton LJ III, Christiansen C. Perspective: the diagnosis of osteoporosis. *J Bone Miner Res* 1994;**9**:1137-1141.
 60. Krall EA, Dawson-Hughes B: Heritable and life style determinants of bone mineral density. *J Bone Miner Res* 1993;**8**:1-9.
 61. Garabédian M. Genetic aspects of osteoporosis. *Current Opinion in Rheumatology* 1995;**7**:237-239.
 62. Kelly PJ, Morrison NA, Sambrook PN, Nguyen TV, Eisman JA. Genetic influences on bone turnover, bone density and fracture. *Eur J Endocrinol* 1995;**133**:265-271.
 63. Slemenda CW, Christian JC, Williams CJ, Norton JA, Johnston CC. Genetic determinants of bone mass in adult women: a re-evaluation of the twin model and the potential importance of gene interaction on heritability estimates. *J Bone Miner Res* 1991;**6**:561-567.
 64. Soroko SB, Barnett Connor E, Edelstein SL, Kritz Silverstein D. Family story of osteoporosis and bone mineral density at the axial skeleton: the Rancho Bernardo study. *J Bone Miner Res* 1994;**9**:761-769.
 65. Seeman E, Hopper JL; Bach LA, Cooper ME, Parkinson E, McKay J, Jerums G. Reduced bone mass in daughters of women with osteoporosis. *N Engl J Med* 1989;**320**:554-558.
 66. McKay HA, Bailey DA, Wilkinson AA, Houston CS. Familial comparison of bone mineral density at the proximal femur and lumbar spine. *Bone Miner* 1994;**24**:95-107.
 67. Morrison NA, Yeoman R, Kelly PJ, Eisman JA. Contribution of trans acting factor alleles to normal physiological variability: vitamin D receptor gene polymorphisms and circulating osteocalcin. *Proc Natl Acad Sci* 1992;**89**:6665-6669.
 68. Morrison NA, Qi JC, Tokita A, Kelly PJ, Crofts L, Nguyen TV, Sambrook PN, Eisman JA. Prediction of bone density from vitamin D receptor alleles. *Nature* 1994;**367**:284-287.
 69. Hustmyer FG, Peacock M, Hui S, Johnson CC, Christian J. Bone mineral density in relation to polymorphism at the vitamin D receptor gene locus. *J Clin Invest* 1994;**94**:2130-2134.
 70. Gross C, Eccleshall TR, Malloy PJ, Villa ML, Marcus R, Feldman D. The presence of a polymorphism at the translation initiation site of the vitamin D receptor gene is associated with low bone mineral density in postmenopausal mexican-american women. *J Bone Miner Res* 1996;**12**:1850-1855.
 71. Parfitt AM. Vitamin D receptor genotypes in osteoporosis. *Lancet* 1994;**344**:1580.
 72. Eisman JA. Vitamin D receptor alleles and osteoporosis. An affirmative view. *J Bone Miner Res* 1995;**10**:1289-1293.
 73. Peacock M. Vitamin D receptor alleles and osteoporosis. A contrasting view. *J Bone Miner Res* 1995;**10**:1294-1297.
 74. Spector TC, Keen RW, Arden NK, Major P, Baker JR, Morrison NA, Nguyen T, Kelly PJ, Sambrook PN, Eisman JA. Vitamin D receptor gene (VDR) alleles and bone density in postmenopausal women; a UK twin study. *Br Med J* 1995;**310**:1357-1360.
 75. Yamagata Z, Miyaura T, Iijima S, Asaka A, Sasaki M, Kato J, Koizumi K. Vitamin D receptor gene polymorphism and bone mineral density in healthy Japanese women. *Lancet* 1994;**344**:1027.
 76. Shiraki M, Eguchi H, Aoki C, Y. Can allelic variations in vitamin D receptor gene predict bone densities and serum osteocalcin level in Japan women? *Bone* 1995;**16**:83S.
 77. Riggs BL, Nguyen T, Melton LJ, Morrison N, O'Fallon WM, Kelly PJ, Egan KS, Sambrook PN, Muhs JM, Eisman J. The contribution of vitamin D receptor gene alleles to the determination of bone mineral

- density in normal and osteoporotic women. *J Bone Miner Res* 1995;**10**:991-996.
78. Fleet JC, Harris S, Wood RJ, Dawson-Hughes B. The Bsm1 Vitamin D receptor restriction fragment length polymorphism (BB) predicts low bone density in premenopausal black and white women. *J Bone Miner Res* 1995;**10**:985-990.
 79. Ferrari S, Rizzoli R, Chevalley T, Slosman D, Eisman JA, Bonjour JP. Vitamin D receptor gene polymorphisms and the rate of change of lumbar spine bone mineral density in elderly men and women. *Lancet* 1995;**345**:423-424.
 80. Krall EA, Parry P, Lichter JB, Dawson-Hughes B. Vitamin D receptor gene alleles and rates of bone loss: Influences of years since menopause and calcium intake. *J Bone Miner Res* 1995;**10**:978-984.
 81. Looney J, Fisher M, Yoon H, Wergedal J, Farley S, Sparkes R, Baylink D. Lack of evidence for an increased prevalence of the vitamin D receptor genotype in severe osteoporosis. *J Bone Miner Res* 1994;**9**:S148.
 82. Gallagher JC, Goldgar D, Kinyamu H, Fannon P. Vitamin D receptor genotypes in type I osteoporosis. *J Bone Miner Res* 1994;**9**:S143.
 83. Garnero P, Borel O, Sornay-Rendu E, Delmas PD. Vitamin D receptor gene polymorphisms do not predict bone turnover and bone mass in healthy premenopausal women. *J Bone Miner Res* 1995;**10**:1283-1288.
 84. Melhus H, Kindmark A, Ljungahl S. Vitamin D receptor genotypes in osteoporosis. *Lancet* 1994;**344**:1581.
 85. Cooper GS, Umbach DM. are vitamin D receptor polymorphisms associated with bone mineral density?. A meta-analysis. *J Bone Miner Res* 1996;**11**:1841-1849.
 86. Kovanlikaya A, Sainz J, Loro ML, Sayre J, Roe T, Gilsanz V. Relationship between vitamin D receptor alleles and the volume and density of cortical bone children. *J Bone Miner Res* 1996;**11** (S1):S475.
 87. Sano M, Inoue S, Hosoi T, Ouchi Y, Emi M, Shiraki M, Orimo H. Association of estrogen receptor dinucleotide repeat polymorphism with osteoporosis. *Biochem Biophys Res Commun* 1995;**217**:378-383.
 88. Spoitila LD, Colige A, Sereda L, Constantinou Deltas CD, Whyte MP, Riggs BL, Shaker JL, Spector TD, Hume E, Olsen N. Mutation analysis of coding sequences for type I procollagen in individuals low bone density. *J Bone Miner Res* 1994;**9**:923-932.
 89. Dickson IR, Gwilian R, Arora R, Murphy S, Khaw KT, Philips C, Lincoln P. Lumbar vertebral and femoral neck bone mineral density are higher in postmenopausal women with the α_2 -HS glycoprotein 2 phenotype. *Bone Miner* 1994;**24**:181-188.

Enfermedades menos frecuentes del metabolismo mineral y óseo en la adolescencia

A. Rapado

1. Factores en la obtención del pico máximo de masa ósea

La adolescencia es el periodo de la vida fundamental para la obtención de un adecuado pico de masa ósea aunque existen factores condicionantes que modulan dicha función. Entre ellos entresacamos los factores genéticos y nutricionales, el ejercicio físico, la constelación hormonal, sobre todo, la hormona de crecimiento y las hormonas sexuales así como ciertos factores tóxicos y medicaciones que impiden conseguir el pico de masa ósea que se adquiere hasta los 20-25 años.

2. Patología del metabolismo mineral y óseo

Los compartimentos corporales, digestivos, renal y óseo, son fundamentales para el intercambio de los diferentes minerales que van a componer el pico de masa ósea.

Por lo tanto la patología de calcio, fósforo y magnesio va a intervenir de una manera decisiva en la capacidad de mineralización de la matriz orgánica.

El control de esta mineralización está en relación con toda la esfera hormonal, aunque preferentemente con las hormonas calcitropas (vitamina D, parathormona y calcitonina) así como las citocinas o factores locales de crecimiento y resorción ósea, que hoy día sabemos controlan el remodelado del hueso.

Como complemento, existe la fosfatasa alcalina ósea y la matriz orgánica, sustratos de la mineralización del hueso y cuya patología va a revertir de una manera contundente, tanto en la formación ósea como en la obtención del pico máximo de masa ósea.

3. Osteopenia y osteoporosis en la adolescencia: un problema actual

La patología del hueso se ha hecho aún más de manifiesto y definida en los últimos años debido a un mejor conocimiento y uso clínico de la densitometría ósea así como de los marcadores bioquímicos del remodelado óseo; marcadores que miden tanto la formación como la destrucción del hueso.

Dentro de la patología ósea de la adolescencia resaltan las enfermedades cromosómicas y genéticas; las enfermedades endocrinas y los trastornos nutricionales (alimentación, enfermedad digestivas y enfermedades hepáticas).

El embarazo, postparto y lactancia son aspectos fundamentales aparecidos en la adolescencia y que tanto desde un ángulo endo-

crino como nutricional pueden marcar el contenido mineral del hueso en el futuro de estas mujeres.

Múltiples enfermedades crónicas van a repercutir sobre el hueso, entre las que resaltan las enfermedades renales, hematológicas, oncológicas, neurológicas, colagenosis y articulares.

En los últimos años, llama la atención también la patología ósea asociada a trasplantes de órganos y por supuesto, el papel de diversos fármacos que de alguna manera interfieren con una adecuada mineralización del hueso.

Tanto la inmovilización como el exceso de ejercicio en relación con deportes de elite son otros de los factores en la aparición de osteopenia y osteoporosis en la adolescencia.

Existen dos formas idiopáticas de patología ósea osteopélica en esta época de la vida, con subjetividad nosológica, pero incierta en cuanto a su mecanismo de producción. Se trata de la osteoporosis infantil y la osteoporosis del adulto joven. Son cuadros de aparición súbita, a veces clínicamente dramáticos, y cuya solución espontánea conlleva interesantes interpretaciones fisiopatológicas, aún lejos de una respuesta adecuada.

Bibliografía

1. Carrascosa A, D Yeste, M Gussinyé. Osteopenia. En J Argente, A Carrascosa, R Gracia, F Rodriguez (ed). *Tratado de Endocrinología pediátrica y de la adolescencia*. Editores Médicos, Madrid 1995; 577-593
2. Herman TE, NcAlister WH. Inherited diseases of bone density in children. *Radiol Clin North Am* 1991;**29**:149-164.
3. Kanis JA. *Osteoporosis*. Blackwell, London, 1997;103-113.
4. Khosla S, BL Riggs, LJ Melton. Clinical spectrum. En Riggs BL, LJ Melton (ed). *Osteoporosis*. 2ª ed. Lippincott-Raven, Philadelphia 1995; 206-210.
5. McKay CP, BL Specker, RC Tsang, RW Chesney. Mineral metabolism during childhood. En Coe FL, MJ Favus,ed. *Disorders of bone and mineral metabolism*. Raven Press, New York 1992; 395-416
6. Ott SM. Bone density in adolescents [Editorial]. *N Engl J Med* 1991;**325**:1646-1647.
7. Rapado A, López Gavilanes E, Yague M, Díaz Curiel M. Osteoporosis juvenil femenina. Análisis de diez casos. *Rev Esp Enf Metab Oseas* 1992;**1**:94-96.
8. Root AW, Diamond FB. Disorders of calcium and phosphorus metabolism in adolescents. *Endocrinol Metab Clin N Amer* 1993;**22**:573-592
9. Whyte MP. Metabolic bone disease in children. En Kleerekoper M, SM Krane,ed. *Clinical disorders of bone & mineral metabolism*. Mary Ann Liebert, New York 1989; 367-432.
10. Yague M, Rapado A, Diaz Curiel M. Osteoporosis idiopática juvenil. *Med Clin (Barc)* 1993;**100**:223-227.

Profesor Titular de Patología Médica U.A.M., Jefe del Servicio de Medicina Interna, Fundación Jiménez Díaz, Madrid.

1

ONTOGENIA DE LA EXPRESION DE LOS GENES DE IGF-I E IGF-II EN HIPOFISIS DE RATA

S. González-Parra¹, R. Rosato¹, S.L.S. Drop¹, J.A. Chowen², J.W. van Neck¹, J. Argente³

¹Univ. Erasmus, Dept. Pediatría, Subdiv. Endocrinología Molecular, Rotterdam. ²Inst. Cajal, C.S.I.C. Madrid. ³Univ. Autónoma, Dept. Pediatría, Hospital «Niño Jesús», Sección de Endocrinología, Madrid.

Los factores de crecimiento semejantes a la insulina I II (IGF-I e IGF-II) tienen una función relevante en la retroregulación negativa de la expresión del gen de GH. Se han identificado receptores específicos para IGF-I e IGF-II en la hipófisis anterior (HA) tanto humana como de rata y demostrado que las células antehipofisarias son capaces de producir ambos péptidos.

Objetivos: 1. Investigar si la expresión de los genes de IGF-I e IGF-II en la HA de la rata se encuentra sometida a regulación a lo largo del desarrollo postnatal. 2. Analizar si existe dimorfismo sexual en la expresión de ambos genes.

Material y métodos. Para la determinación de los niveles de ARNm de IGF-I e IGF-II se empleó RT-PCR cuantitativa e hibridación in situ en HA de ratas macho y hembra de 10, 20, 30, 40 y 60 días de edad.

Resultados. Los valores más elevados de ARNm para IGF-I se encontraron a los 10 y 20 días. Durante el período puberal (30 y 40 días) se observó una disminución significativa ($p < 0,001$), seguida de una relativa recuperación de los valores prepuberales en la edad adulta (60 días). El nivel mínimo de expresión de IGF-I en las hembras aparece a los 30 días de vida, mientras que en los machos ocurre a los 40 días. Los estudios mediante hibridación in situ muestran la existencia de señal generalizada en toda la HA, observándose en los cultivos celulares que la expresión de IGF-I no se encuentra únicamente en las células productoras de GH, sino también en los demás tipos celulares antehipofisarios. Los valores más elevados de ARNm de IGF-II aparecen a los 10 días de vida, tanto en los machos como en las hembras, disminuyendo significativamente ($p < 0,001$) a partir del comienzo de la pubertad y manteniéndose sin diferencia entre ambos sexos a lo largo del desarrollo. La expresión de IGF-II se localiza en las células productoras de GH.

Conclusión. La expresión de IGF-I e IGF-II aparece regulada en la HA de la rata a lo largo del desarrollo. Dicha regulación sugiere que la expresión de ambos péptidos por las células hipofisarias podría ser importante tanto en la diferenciación como en la funcionalidad de dicha glándula.

2

FACTORES DE CRECIMIENTO (IGF-I, IGF-II, IGFBP-1 E IGFBP-3) Y EVOLUCION AUXOLOGICA EN EL RETRASO DE CRECIMIENTO INTRAUTERINO

E. Amengual, S. Riqué, L. Gómez, D. Yeste, A. Carrascosa, N. Potau
Hosp. Materno-Infantil «Vall d'Hebron», Barcelona.

Estudios en animales transgénicos confirman el hecho de que los factores de crecimiento «insulin-like» son necesarios para el desarrollo embrionario y el crecimiento fetal. Se determinó IGF-I, IGF-II, IGFBP-1 e IGFBP-3 en sangre del cordón y durante el primer año de vida en 50 niños afectados de retraso de crecimiento intrauterino para correlacionar dichos parámetros con la evolución auxológica.

El peso y la talla de los recién nacidos (RN) estaba por debajo de

las dos desviaciones estándar, siendo el peso de los fetos y de las placentas de $2.160 \pm 66,5$ g y $458,7 \pm 22,5$ g, respectivamente. La edad gestacional estaba comprendida entre 36 y 40 semanas. La IGF-I en sangre del cordón fue estadísticamente más baja que en los RN de peso normal para su edad gestacional. Se encontró una correlación positiva entre la IGF-II y el peso del feto ($p = 0,027$) y negativa entre la IGFBP-1 y el peso de la placenta ($p = 0,05$). La IGFBP-3 se correlacionó positivamente con la IGF-I ($p = 0,02$) y la IGF-II ($p = 0,0001$). La IGF-II y la IGFBP-3 aumentaron paralelamente después del nacimiento, la IGFBP-1 disminuyó en relación con los valores del cordón y la IGF-I mostró un discreto aumento postnatal.

De acuerdo con los resultados obtenidos junto con la valoración auxológica preliminar, la IGF-II y la IGFBP-3 parecen ser mejores marcadores del crecimiento que la IGF-I en estos niños durante los primeros meses de vida postnatal.

3

IGG-I E IGFBP-3 COMO MARCADORES NUTRICIONALES EN EL LACTANTE

L. García-Ramos, J.P. González-Díaz, J.G. Duque, A. Milena, B. Alarcó
Hospital Universitario de Canarias, La Laguna, Tenerife.

Introducción. La IGF-I e IGFBP-3 son marcadores bioquímicos y es la nutrición el principal factor que incluye sobre ellos en el primer año de vida. Se compararon los datos antropométricos como exponentes nutricionales y dichos marcadores durante el primer año de vida.

Material y métodos. La muestra estuvo compuesta por 161 lactantes con edades comprendidas entre 1 y 12 meses, distribuyéndose en el primer semestre 94 casos (62,1%) y en el segundo semestre 67 casos (37,8%). Auxológicamente se clasificaron en: normales, malnutridos y sobrepeso, cuando coincidieron el índice de masa corporal (IMC) e índice nutricional (INI). La IGF-I y la IGFBP-3 se midieron por extracción ácido-etanol, por dilución y RIA. La distribución de los valores fue no gaussiana, por lo que, además de la media, desviación estándar y mediana, se calcularon percentiles.

Resultados. En el primer semestre los valores de IGF-I fueron $93,01 \pm 75,57$ ng/mL, mediana 70,8 ng/mL. La IGFBP-3 $1,57 \pm 1,37$ mcg/mL. Al aplicar los criterios se encontró:

Normales (64,8%)	IGF-I $101,67 \pm 84,1$ ng/mL, IGFBP-3 $1,7 \pm 1,5$ mcg/mL
Sobrepeso (8,5%)	IGF-I $109,97 \pm 88,1$ ng/mL, IGFBP-3 $1,84 \pm 1,7$ mcg/mL
Malnutr. (26,5%)	IGF-I $66,8 \pm 34,8$ ng/mL, IGFBP-3 $1,16 \pm 0,6$ mcg/mL

Aunque existen diferencias entre las medias de malnutridos y el resto, no alcanzó significación estadística.

En el segundo semestre los valores de IGF-I fueron $92,92 \pm 64,5$ ng/mL, mediana 82,25 ng/mL. La IGFBP-3 $1,66 \pm 1,26$ mcg/mL, mediana 1,48 mcg/mL. Al aplicar los criterios auxológicos se encontró:

Normales (74,6%)	IGF-I $107,15 \pm 62,8$ ng/mL, IGFBP-3 $1,9 \pm 1,3$ mcg/mL
Sobrepeso (8,9%)	IGF-I $104,1 \pm 45,7$ ng/mL, IGFBP-3 $1,62 \pm 0,4$ mcg/mL
Malnutr. (16,4%)	IGF-I $22,16 \pm 21,2$ ng/mL, IGFBP-3 $0,6 \pm 0,1$ mcg/mL

Se aprecian tanto para la IGF-I como para la IGFBP-3 diferencias entre normales y malnutridos ($p < 0,001$), y entre sobrepeso y malnutridos ($p < 0,05$).

Comentarios. La IGF-I y la IGFBP-3 reflejan durante la época de la lactancia las diferencias auxológicas, y es a partir del segundo semestre cuando alcanza significación estadística, mostrándose como un indicador nutricional eficaz.

4 SIGNIFICADO DE LA DETERMINACION DE IFG-I, IGFBP-3 Y GH EN LA ORINA NOCTURNA EN NIÑOS PREPUBERALES CON BAJA TALLA PERSISTENTE Y RETRASO DE CRECIMIENTO INTRAUTERINO (RCIU): ¿INSENSIBILIDAD PARCIAL A LA GH?

J.A. Ruiz¹, J.I. Labarta¹, E. Mayayo¹, A. Guallar², A. Cortés², A. Ferrández Longás¹

¹Unidad de Endocrinología Pediátrica, ²Laboratorio de Medicina Nuclear. Hospital Infantil «Miguel Servet», Zaragoza.

El retraso de crecimiento intrauterino persistente supone una causa frecuente de baja talla idiopática. En este grupo de niños/as se ha demostrado en la mayoría de los casos que su baja talla no es debida a una secreción insuficiente de GH, por lo que se puede postular una insensibilidad parcial a la GH.

Objetivo. Estudiar el significado de la degerminación de IGF-I, IGFBP-3 y de la secreción espontánea de GH en niños/as prepuberales con baja talla persistente y RCIU.

Pacientes y métodos. En 27 pacientes prepuberales con baja talla, 12 varones y 15 mujeres, y RCIU (peso y/o talla para la edad estacional inferior al percentil 10 excluyendo síndromes y patología materna conocida) se ha estudiado los niveles de IGF-I, IGFBP-3 y su relación con la excreción media de GH en la orina nocturna (10 pm-8 am) de tres días alternos, talla (T), peso (P) e índice de masa corporal (IMC). Los resultados se expresan en SDS, excepto la GH en orina (pg/ml). Controles (n=216 niños/as aragoneses): IGF-I (ng/ml) por RIA. Mujeres: 0-1 a: 60,9, 25 (n=23); 1-6 a: 111,3, 46,1 (n=23); 6-9 a: 143,1, 45,6 (n=27); 9-15 a: 165,08, 64,3 (n=12). Varones: 0-1 a: 61,2, 31,9 (n=33); 1-6 a: 89,5, 44,1 (n=31); 6-9 a: 126,6, 56,7 (n=27); 9-15 a: 169,8, 63,5 (n=40). IGFBP-3 (mcg/ml) por RIA. Mujeres: 0-1 a: 1,43, 0,3 (n=23); 1-6 a: 2,5, 0,4 (n=23); 6-9 a: 2,7, 0,5 (n=27); 9-15 a: 2,9, 0,4 (n=12). Varones: 0-1 a: 1,3, 0,3 (n=33); 1-6 a: 2,1, 0,6 (n=31); 6-9 a: 2,4, 0,5 (n=27); 9-15 a: 2,7, 0,6 (n=40). GH en orina (pg/ml) por IRMA. T, P e IMC: estándares aragoneses del Centro de Crecimiento Andrea Prader. T y P para edad gestacional antes de término: estándares suizos. Estudio estadístico: comparación de medias e índices de correlación.

Resultados. Grupo total: TRN: 44,8, 1,7 cm (n=25); PRN: 2,16, 0,3 kg (n=20); edad gestacional: 38,8, 1,8 semanas; T padre: 166,9, 6,4 cm; T madre: 153,3, 7,6 cm; T diana: 159,1, 8,3 cm; edad media: 5,5, 3,5 a; T: -2,9, 0,6; P: -2,1, 0,8; IMC: -1,07, 0,9; IGF-I: -0,2, 0,8 (n=26); IGFBP-3: -0,9, 1,5 (n=22) y GH: 13,9, 9,1 (n=15). Se han encontrado las siguientes correlaciones no significativas entre IGFBP-3 vs. T: r = 0,1, vs. P: r = 0,3, vs. IMC: r = 0,4 y vs. GH: r = -0,1 y entre IGF-I vs. IGFBP-3: r = 0,5, vs. T: r = 0,1, vs. P: r = 0,2, vs. IMC: r = 0,2 y vs. GH: r = -0,4. IGFBP-3: En el 77,4% (n=17) de los casos está por debajo de la media 0 DS: < -2DS, n=6; entre -2 y -1 DS, n=5; y entre -1 DS y 0 DS, n=6. Por encima de 0 DS se encuentran 5 casos (22,6%): entre 0 y +1 DS, n=3 y > 2 DS, n=2. Si bien la T, P e IMC son inferiores en los pacientes con IGFBP-3 inferior a -1 DS (n=11) en relación a los casos con IGFBP-3 superior a -1 DS (n=11) no existen diferencias significativas entre ellos. En el grupo de IGFBP-3 bajo (< a 1 DS) la IGFBP-3 presenta una correlación de 0,5 y no significativa con el IMC y débil con T, P y GH. IGF-I: El 61,5% (n=16) de los pa-

cientes tienen un IGF-I < a 0DS (entre -2 y -1 DS, n=5 y entre -1 y 0 DS, n=11) y el 38,5% (n=10) un IGF-I > a 0 DS (entre 0 y 1 DS, n=8 y entre 1 y 2 DS, n=2). La T, P e IMC son menores en el grupo de IGF-I < a 0 DS (en relación al grupo IGF-I > 0 DS) aunque sólo hay diferencia significativa para el P; y siendo su GH en orina superior aunque no significativamente (1,5, 10,9, n=9 vs. 11,5, 5,7, n=5). Dentro del grupo de IGF-I < 0 DS se observa una correlación inversa, no significativa del IGF-I con la secreción de GH: r= 0,5 y débil con T, P e IMC.

Comentarios. Los niveles de IGF-I e IGFBP-3 se encuentran por debajo de la media en la mayoría de los niños con RCIU y baja talla persistente. La secreción espontánea de GH se correlaciona negativamente con los niveles de IGF-I (r = -0,4) sobre todo en el grupo con IGF-I < 0 SDS (r = -0,5). La IGFBP-3 se correlaciona especialmente con los parámetros de nutrición (P e IMC) de manera más alta en el grupo con IGFBP-3 < a 1 SDS. Hipótesis: la disminución de los valores de IGF-I e IGFBP-3 junto a la elevación o normalidad de los valores de GH nocturna, en algunos casos de RCIU con talla baja persistente, sugieren un estado de resistencia a la GH, que podría ser responsable de su hipocrecimiento, y cuya etiopatogenia puede ser múltiple.

5 ALTERACIONES DEL EJE GH-IGFs EN PACIENTES AFECTAS DE BULIMIA NERVIOSA (BN)

M.T. Muñoz¹, J. Pozo¹, V. Barrios¹, M. Buño¹, G. Morandé², J. Argente¹
Secciones de ¹Endocrinología y ²Psiquiatría, Hospital del Niño Jesús. Departamento de Pediatría, Universidad Autónoma. Madrid.

Aunque las alteraciones del eje GH-IGFs han sido ampliamente investigadas en pacientes con anorexia nerviosa, existe escasa información en relación con las pacientes afectas de bulimia nerviosa.

Objetivo. Investigar el eje GH-IGFs en adolescentes con BN.

Pacientes y métodos. Se estudiaron 30 adolescentes del sexo femenino, en estadio V de Tanner, diagnosticadas de BN (criterios DSM-IV) y con un tiempo de evolución de su enfermedad de al menos un año. En el momento de la realización del estudio, su edad cronológica (media ±DE) era de 18,8 ± 1,8 años (rango: 16-23 años) y su IMC, expresado en DE para su edad y sexo (media ± DE), de 0,6 ± 1,3 (rango: -1,9 a 2,0 DE). En todas ellas se determinaron los niveles séricos de IGF-I, IGF-II, IGF-I libre, IGFBP-1, IGFBP-2, IGFBP-3 y GHBP. Los resultados obtenidos se compararon (t-Student) con una población control de 23 niñas normales en estadio VI de Tanner. En 14 de las pacientes con BN se determinaron también los niveles medios de GH/24 horas y se correlacionaron con los parámetros del eje distal de la GH.

Resultados. Las pacientes con BN mostraron niveles séricos disminuidos de IG-I (p < 0,001), IGF-I libre (p < 0,001), IGFBP-3 (p < 0,01) y GHBP (p < 0,001) y aumentados del IGFBP-1 (p < 0,05) e IGFBP-2 (p < 0,001).

	IGF-I ng/mL	IGF-I-L ng/ml	IGF-II ng/mL	BP-1 µg/L	BP-2 ng/mL	BP-3 mg/L	GHBP pmol/L
BN	336	0,23	556	7,1	551	3,6	642
Control	838***	0,87***	563	2,3*	185***	4,2**	1000***

Los niveles medios de GH en estas pacientes fueron de 3,6 ± 1,4 ng/mL (media ± DE) (rango: 1,6-5,5 ng/mL) correlacionándose de forma significativa (p < 0,05) con el IMC (r = -0,59) y con los niveles plasmáticos del IGFBP-2 (r = 0,67). El IMC se correlacionó también (p < 0,05) con los niveles de IGFBP-2 (r = -0,46).

Conclusión. Las pacientes con BN, pese a que en la mayoría de los casos muestran valores normales del IMC, presentan anomalías en el eje periférico de la GH similares a los observados en pacientes con anorexia nerviosa o con otras formas de malnutrición.

6 NIVELES PLASMÁTICOS DE LAS PROTEÍNAS DE TRANSPORTE DE LOS FACTORES DE CRECIMIENTO NUMEROS 4 Y 5 (IGFBP-4 E IGFBP-5) EN PACIENTES AFECTAS DE ANOREXIA NERVIOSA (AN)

J. Argente¹, V. Barrios¹, J.A. Chowen², M.T. Muñoz¹, J. Pozo¹, M. Hernández¹, S. Mohan³

¹S. Endocrinología, Hosp. Niño Jesús. ¹Univ. Autónoma. Inst. Cajal, ²CSIC. Madrid. ³Dept. Medicina, Univ. Loma Linda. Loma Linda, CA, EE.UU.

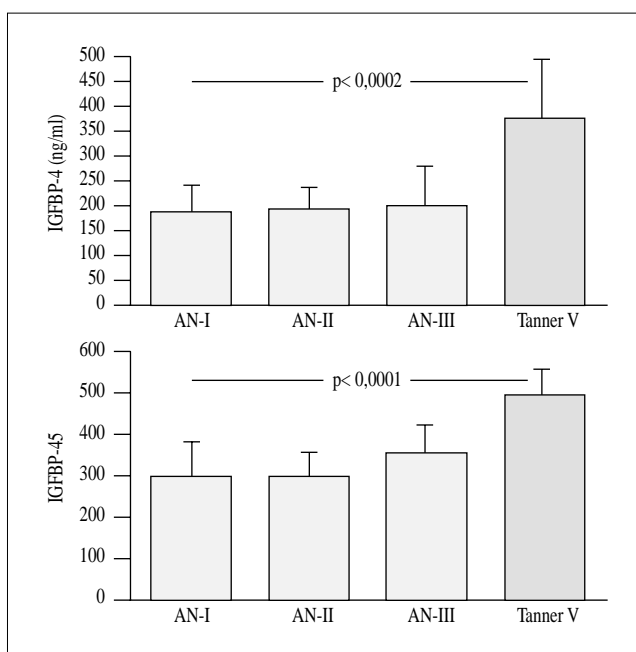
La IGFBP-4 y la IGFBP-5 podrían desempeñar una función relevante en la formación de tejido óseo por IGFs. La anorexia nerviosa es un trastorno de la alimentación en el que la pérdida de masa ósea es común y donde se han demostrado numerosas anomalías en el eje GH-IGFs-IGFBPs; sin embargo, la determinación de los niveles de IGFBP-4 e IGFBP-5 aún no se ha efectuado.

Objetivos: 1. Determinar los niveles circulantes de IGFBP-4 e IGFBP-5 en mujeres adolescentes sanas. 2. Investigar los niveles plasmáticos de IGFBP-4 e IGFBP-5 en pacientes afectas de anorexia nerviosa en el diagnóstico y tras recuperación ponderal del 6-8% (R1) y $\geq 10\%$ (R2).

Diseño. Se analizaron los niveles plasmáticos de IGFBP-4 e IGFBP-5 en 11 adolescentes (Tanner V) con AN en el momento del diagnóstico y tras 6 meses (R1) y 12 meses (R2) de recuperación ponderal. Se incluyeron 15 adolescentes (Tanner V) sanas como grupo control. Se determinaron los niveles plasmáticos en ayunas de IGFBP-1, IGFBP-2, IGFBP-3, IGFBP-4, IGFBP-5, IGF-I, IGF-I libre, IGF-II e insulina.

Resultados:

	Control	DX	R1	R2
IGFBP-4 (ng/ml)	379 \pm 46	187 \pm 22	193 \pm 17	205 \pm 29
IGFBP-5 (ng/ml)	484 \pm 30	307 \pm 30	308 \pm 15	339 \pm 26



Existe una correlación significativa de IGFBP-4 e IGFBP-5 con IGF-I total ($r = 0,73$) y $0,76$, respectivamente) y con insulina ($r = 0,94$ y $0,77$, respectivamente).

Conclusión. La reducción en los niveles circulantes de IGFBP-4 e IGFBP-5 indica que estas BPs desempeñan un papel importante en la fisiopatología de la osteopenia en esta enfermedad.

7 LIBERACION GLOBAL E INDIVIDUAL DE GH «IN VITRO», POR CÉLULAS SOMATOTROPAS DE RATAS MACHO TRATADAS CON hGH

L. Jiménez Reina, R. Cañete Estrada, T. Cepeda Luna, G. Bernal Valls
Dpto. Ciencias Morfológicas, Cátedra de Pediatría, Facultad de Medicina, Córdoba.

Introducción. La administración de hormona de crecimiento (GH) produce una disminución de la respuesta posterior de GH a la hormona liberadora de GH (GHRH), dosis-dependiente y limitada en el tiempo. Este efecto parece estar mediado por un aumento de somatostatina (SRIH) o por disminución de GHRH en el hipotálamo. El objetivo de este trabajo es estudiar in vitro la liberación global e individual de GH por las células somatotropas (CS), obtenidas de ratas, que recibieron GH humana (hGH).

Material y métodos. Se trataron ratas Wistar macho de 30 días de edad con 1,5 UI de hGH/24 h/subcutánea (grupo 2) o con suero fisiológico (grupo 1), durante 18 días, tras los cuales se sacrificaron por decapitación y se obtuvieron las adenohipófisis, que fueron dispersadas enzimática y mecánicamente. La suspensión celular obtenida se sembró en placas multipocillo o sobre membranas de ImmobilonTM. Los cultivos monocapa se mantuvieron a 37°C en incubador de CO₂ durante 4 días; a continuación las monocapas se trataron con GHRH (10⁻⁷ M) con SRIH (10⁻⁷ M), y con ambas (24 horas). Los cultivos sobre membrana recibieron los mismos tratamientos que las monocapas y se realizaron inmediatamente después de obtener la suspensión celular.

Resultados. En las monocapas, la liberación basal (4 días) de GH fue mayor en el grupo 1 que en el grupo 2 ($p < 0,05$). En el grupo 2, la GH liberada con GHRH y GHRH + SRIH fue menor que en el grupo 1 ($p < 0,05$). La SRIH determinó respuestas similares en ambos grupos. En los cultivos sobre ImmobilonTM el patrón de liberación de GH es similar al encontrado en los cultivos monocapa. Sin embargo, GHRH determina una liberación individual de GH mayor en el grupo 2 ($p < 0,05$), aunque contabilizado el número total de células que liberan hormona, hay 1,97 más células en el grupo 1 que en el grupo 2.

Conclusiones. La administración de hGH a ratas Wistar macho jóvenes, provoca menor liberación de GH, aún tras 4 días de cultivo. Nuestros resultados sugieren que este hecho se debe a menor número o menor capacidad de liberar hormona por CS, si bien la GHRH determina que las que quedan «funcionantes» liberan mayor cantidad de GH que sus respectivos controles.

8 METABLISMO CA-P, DENSITOMETRIA Y VALORACION CLINICA EN DIEZ CASOS DE OSTEOGENESIS IMPERFECTA GRAVE TRATADOS CON GH BIOSINTÉTICA

I. González Casado¹, A. Oliver¹, M.A. Molina¹, J.A. Pastor¹, D. Sotto¹, G. Joya¹, L. Audi², F. Rubio¹, R. Gracia

¹S. Endocrinología Pediátrica, H.I. «La Paz», Madrid. ²Unidad Biomédica, «Vall d'Hebron», Barcelona.

Material y métodos. Diez pacientes con osteogénesis imper-

fecta (OI) severa, tratados con GH biosintética a dosis de 0,5 UI/kg/semana, en 6-7 dosis por vía s.c. El tiempo de evolución ha sido de una media de 2 años y 4 meses (1-4,25 años). Correspondían a OI tipo III (4 casos), tipo IV (4 casos), tipo I (un caso de cada uno). Se valoró antes del inicio y en controles trimestrales los siguientes parámetros: 1. Hª clínica (fracturas, dolores, deformidades, ...). 2. E. física con velocidad de crecimiento. 3. Estudio radiológico y de BMD (densidad mineral ósea). 4. Metabolismo P-Ca, incluyendo osteocalcina, PICP (procolágeno tipo I), ICTP (telopéptido sérico del colágeno tipo I), piridolina e hidroxiprolina. 5. Estudio de las hormonas del eje Hp-Hf (incluyendo IGF-I, IGFBP-3, y secreción nocturna integrada).

Resultados. Clínicamente se mejoró la calidad de vida de estos pacientes, con menos dolores, menor número de fracturas y una franca mejoría de su estática y autonomía en la deambulación. La velocidad de crecimiento aumentó en dos casos (tipo I y IV) con progresión de su percentil, se estabilizó en 5 casos y disminuyó en los restantes. En el control sucesivo de la BMD se encontró elevación no significativa en tres casos y disminución en los 7 restantes. En el metabolismo P-Ca, los parámetros de aposición ósea (osteocalcina, PICP y fosfatasa alcalina) se elevaron progresivamente. Los factores de resorción tipo piridolina, ICTP e hidroxiprolina urinaria disminuyeron significativamente. Todo esto nos mostró una acción positiva en el metabolismo óseo. En seis casos se apreció una hipercalciuria con una media de 5,05 mg/kg/24 horas. Se observó un aumento significativo del IGF-I e IGFBP-3.

Conclusiones. En la evolución de estos 10 casos de OI en tratamiento con GH, podemos concluir que existe una mejoría desde el punto de vista clínico y en la calidad de vida. En relación al metabolismo óseo se incrementaron los parámetros de formación ósea y se disminuyeron los de resorción, por lo cual su acción sobre el mismo fue positiva. La falta de mineralización ósea objetivada por una disminución de la BMD podría estar condicionada por la insuficiente mineralización de la matriz ósea producida por la GH, en el tercer estadio de la osificación endocondral, que determinó secundariamente un aumento de la calciuria.

9

TRATAMIENTO CON GH EN NIÑOS AFECTOS DE RETRASO DEL CRECIMIENTO INTRAUTERINO (RCIU) Y SÍNDROME DE RUSSELL-SILVER (SRS)

C. Azcona, P. Bareille, M. Moreno, A. Albanese, R. Stanhope
Paediatric Endocrinology Unit, Great Ormond Street Hospital, London, U.K.

Introducción. El RCIU comprende un amplio espectro de niños en el que el SRS constituye uno de sus extremos. El 70-90% de estos niños muestra una aceleración en la velocidad de crecimiento (VC) en el primer año de vida; el resto alcanza una talla adulta por debajo de -2DS. La respuesta a la GH observada hasta ahora en estos pacientes es heterogénea.

Objetivo. Comparar la respuesta al tratamiento con GH (GHx) en niños con talla baja afectos de RCIU, deficientes (GHD) o no (no-GHD) en GH.

Pacientes y métodos. Cincuenta y ocho niños afectos de RCIU (53% SRS), peso al nacimiento (SDS) y edad gestacional (semanas) (media \pm EEM), $-3,7 \pm 0,2$ y $34,8 \pm 0,5$, respectivamente. Talla diana: $-0,8 \pm 0,2$ en el grupo GHD y $-0,9 \pm 0,2$ en el no-GHD. La secreción de GH fue valorada mediante el test de gluclagón o el de hipo-

glucemia insulínica. 45% fueron considerados GHD. Todos ellos recibieron diariamente GH, dosis media 28 UI/m²/wk (rango: 15-30), durante $4 \pm 0,1$ años.

Resultados (expresados en SDS: media \pm EEM y por orden GHD y no-GHD): Datos al inicio del GHx: edad cronológica (EC) $6,1 \pm 0,4$ años (igual en ambos grupos), edad ósea (EO) (Tanner-RUS) $4,5 \pm 0,4$ y $5,3 \pm 0,4$, talla en relación a la EC (TEC) $-3,5 \pm 0,2$ y $-3,6 \pm 0,2$, VC $-1,9 \pm 0,3$ y $-1,3 \pm 0,2$, talla en relación a la EO (TEO) $-1,0 \pm 0,4$ y $-2,0 \pm 0,3$. La TEC aumentó ($p < 0,001$) hasta $-1,4 \pm 0,2$ y $-1,7 \pm 0,2$, en el cuarto año de tratamiento (GHx4). La VC aumentó ($p < 0,001$) hasta $+3,0 \pm 0,5$ y $+3,7 \pm 0,4$ en el primer año de tratamiento. En el GHx4 persiste el incremento significativo ($p < 0,001$) de la VC mostrando cada grupo una VC de $+1,1 \pm 0,5$ y $+0,6 \pm 0,3$, respectivamente. La TEO y la predicción de talla final en el GHx4 aumentaron ($p < 0,01$) en todo el grupo, así como en el grupo no-GHD ($p < 0,05$). No se encontraron diferencias significativas entre el grupo GHD y no-GHD, salvo en la TEO en el GHx1 ($p < 0,01$).

Conclusiones. El tratamiento con GH durante 4 años en niños con talla baja y RCIU induce una aceleración del crecimiento, independientemente de la respuesta de la secreción de GH a un estímulo farmacológico. La GH parece ser eficaz en este grupo de pacientes, aunque el déficit de GH no sea el único factor implicado en la etiopatogenia de la talla baja en el RCIU. El seguimiento de estos pacientes confirmará el beneficio de la GH sobre la talla final.

10

TALLA FINAL EN SÍNDROME DE TURNER TRAS TRATAMIENTO CON GH

J.P. López Siguero, M.J. Martínez-Aedo
S. Endocrinología Pediátrica, Hospital Materno-Infantil «Carlos Haya», Málaga.

El tratamiento con GH está indicado en niñas con síndrome de Turner cuando la talla y la velocidad de crecimiento son bajas. En algunos estudios se han observado resultados contradictorios sobre la talla final.

Objetivos: 1. Conocer la ganancia de talla en un grupo de pacientes con ST. 2. Valorar la influencia de otras variables sobre la ganancia de talla.

Pacientes y metodología. Estudio observacional sobre una cohorte retrospectiva de 28 pacientes con ST que han alcanzado la talla final. El cariotipo 45XO se encontró en el 60% de las pacientes. Veinte pacientes fueron tratadas con GH y oxandrolona (G-I), 8 pacientes con GH sola (G-II) y cuatro pacientes tuvieron una pubertad espontánea (G-III).

Se han estudiado las siguientes variables: edad al inicio de terapia con GH en años (EITGH); dosis de GH en U/kg/semana (DOSISGH); talla inicial (en SDS de Turner) (TI); talla final proyectada en cm (TFP); duración de la terapia con GH en años (DURGH); talla final en cm (TF); talla diana en SDS (TD); talla final menos la talla proyectada o ganancia de talla (TFTP); edad de inicio de terapia con oxandrolona en años (OXANDRO); edad de inicio de terapia estrogénica en años (ESTRO) y ganancia puberal en cm (desde el inicio de la terapia estrogénica o la pubertad) (GANPUB).

M. Estadísticos. Los resultados se expresan en medias y desviaciones estándar. Se han realizado comparaciones de medias con test pareados entre TFP y TE. Correlación lineal en TF y TFP como variables dependientes y el resto de las variables.

Resultados. Los datos descriptivos se expresan en la tabla 1.

Tabla 1. Datos descriptivos de las pacientes con síndrome de Turner.

Variantes	Media	Desv. Est.	Rango	Casos
EITGH	10,0	2,1	5,7 a 14	28
DOSISGH	0,74	0,1	05 a 1	28
TI	-0,07	0,9	-2 a 1,5	28
TFP	143,1	6,4	130 a 153,5	28
DURGH	4,5	1,9	1,7 a 8,9	28
TD	-1,11	0,9	-3 a 0,4	28
TFTP	3,2	4,3	-7,3 a 12,5	28
OXANDRO	10,1	1,8	7 a 14	20
ESTRO	12,9	1,1	11,2 a 15,8	24
GANPUB	7,4	2,8	3,2 a 14,4	24
TF	146,2	6,3	128,2 a 160,9	28

La talla final fue significativamente mayor que la proyectada en el análisis pareado ($p = 0,0006$). La talla final se correlaciona positivamente con la diana ($r = 0,6$; $p = 0,0008$) y con la inicial ($r = 0,77$; $p = 0,0001$). No encontramos relación significativa con otras variables. La ganancia de talla mediana en el G-I fue de 4,9 cm, la del G-II, de 0,4 cm y la del G-III, de -0,8 cm.

Conclusiones: 1. La ganancia media de talla en el grupo total fue de 3,2 cm con rango muy amplio. Los mejores resultados se encontraron en el grupo tratado con GH y oxandrolona sin pubertad espontánea. 2. La talla final fue influenciada por la diana y la inicial.

11

SÍNDROME DE KLINEFELTER (SK): DIFICULTADES PARA SU IDENTIFICACION CONVENCIONAL EN LA EDAD PEDIÁTRICA

I. Molina¹, E. Mayayo¹, M. Marco¹, J.I. Labarta¹, A. Guallar², A. Ferrández Longás¹

¹Unidad de Endocrinología Pediátrica, ²Lab. Medicina Nuclear, Hospital Infantil «Miguel Servet», Zaragoza.

Introducción. El síndrome de Klinefelter se diagnostica raramente en la edad pediátrica a pesar de su elevada incidencia (un caso por cada 1000 RN vivos varones). Las implicaciones físicas, intelectuales⁽¹⁾, y psicosociales obligan a realizar un mayor esfuerzo en su detección en la edad prepuberal, en aras a adoptar las medidas preventivas que eviten o palién dichos efectos. En este contexto, el objetivo de este trabajo es evaluar los datos clínicos y analíticos de nuestra casuística cuyo diagnóstico se ha basado tanto en la sospecha convencional como en el «screening» neonatal.

Pacientes y métodos. Grupo total: 60 niños. Grupo I: sospecha diagnóstica convencional (clínica): 14 casos diagnosticados a la edad de 7 1/12 (rango: 2-15) años. Grupo II: screening neonatal (cromatina X positiva en frotis de mucosa bucal): 46 casos. Todos los casos confirmados por cariotipo. Fórmulas cromosómicas: 47XXY, 49 casos (81,6%); 47XXY/46XY, 7 casos (11,6%); 47XXY/48XXYY, un caso (1,6%); 47XXYi Xq/46XY, un caso (1,6%); 47XXYi(Xq), un caso (1,6%); 47Xi (Xq)Y, un caso (1,6%). Estudio endocrinológico: LH y FSH (mU/ml) basales y tras la LHRH; testosterona basal (ng/ml) y tras hCG: RIA.

Resultados. Datos clínicos: Grupo I: anomalías órganos genitales, 10 casos (71,4%); hipogonadismo, 4 casos; criptorquidia, 3 casos; micropene, 2 casos; microteste, un caso. Dismorfia craneofacial, 3 casos (21,4%); pabellones auriculares de implantación baja, 2 casos; ma-

crocefalia, 2 casos; hipoplasia lóbulo oreja, un caso; hipertelorismo, un caso; epicanthes, un caso; platirrinia, un caso; estrabismo, un caso. Retraso psicomotor, 3 casos (21,4%); retraso de lenguaje, 2 casos. Obesidad, un caso (7,1%). Grupo II: anomalías órganos genitales, 2 casos (4,3%); criptorquidia, 2 casos; hipospadias, un caso. Dismorfia facial, 3 casos (6,5%); labio pseudoleporino, un caso; apéndice preauricular, un caso.

Estadio PI	Datos analíticos: X ± DS					
	LH (mU/ml)		FSH (mU/ml)		Testosterona (ng/ml)	
	Basal	Pico	Basal	Pico	Basal	Pico
0-1 año	3,5 ± 3,9 (n: 8)	14,5 ± 10 (n: 6)	1,5 ± 1,2 (n: 8)	3,2 ± 0,7 (n: 6)	0,4 ± 0,4 (n: 4)	4,9 ± 1,4 (n: 2)
1-3 años	1,0 ± 1,6 (n: 29)	3,9 ± 3,5 (n: 26)	0,9 ± 1 (n: 29)	3,5 ± 2,2 (n: 25)	0,1 ± 0,1 (n: 20)	3,4 ± 1,7 (n: 18)
4-9 años	1,4 ± 1,5 (n: 22)	5,5 ± 6,0 (n: 21)	1,4 ± 1,6 (n: 22)	5,0 ± 4,5 (n: 21)	0,1 ± 0,1 (n: 12)	2,8 ± 2,1 (n: 10)
10-13 a	0,7 ± 0,8 (n: 6)	3,2 ± 2,0 (n: 5)	0,8 ± 0,7 (n: 6)	3,6 ± 2,9 (n: 4)	0,2 ± 0,1 (n: 5)	1,8 ± 1,3 (n: 4)
Estadio PII						
11-15 a	2,8 ± 2,3 (n: 5)	18,6 ± 4,2 (n: 5)	7,2 ± 3,4 (n: 5)	11,2 ± 5,5 (n: 5)	2,9 ± 5,7 (n: 2)	9,7 ± 5,7 (n: 2)
Estadio PIII-IV						
13-18 a	12,2 ± 7,1 (n: 11)	40,4 ± 29,6 (n: 8)	30,1 ± 22,9 (n: 11)	42,8 ± 31,9 (n: 8)	4,2 ± 1,9 (n: 12)	8,1 ± 2,8 (n: 5)

Conclusiones. La pobreza de sintomatología clínica y los resultados analíticos hormonales hacen difícil la identificación de los pacientes con SK en la edad prepuberal. Se aconseja la realización del screening sistemático neonatal, en aras a adoptar las medidas preventivas que son ya necesarias en la edad pediátrica debido a las implicaciones anteriormente aludidas.

1. Síndrome de Klinefelter: Desarrollo intelectual en niños detectados por screening neonatal. Estudio preliminar: Marco M, Puga B, Mayayo E, Alíja MJ, Labarta JI, Ferrández A. *An Esp Pediatr* 1996;**S79**:74-75.

12

SÍNDROME DE KLINEFELTER (SK). CRECIMIENTO Y DESARROLLO FÍSICO ESPONTANEO: ESTUDIO LONGITUDINAL-TRANSVERSAL

M. Marco, E. Mayayo, A. Valle, J.I. Labarta, J.A. Ruiz, A. Ferrández Longás

Unidad de Endocrinología Pediátrica, Hospital Infantil «Miguel Servet», Zaragoza.

Introducción. El síndrome de Klinefelter es la causa más frecuente del hipogonadismo masculino. Aunque la talla alta es una característica clásicamente descrita no existen en la literatura reciente datos acerca del crecimiento y desarrollo somático de los pacientes.

Pacientes y métodos. Sesenta pacientes: 14 sospechados clínicamente a la edad de 7 1/12 (rango: 2-15) años y 46 por «screening» neonatal (cromatina X positiva en frotis de la mucosa bucal). Confirmación diagnóstica: cariotipo.

Parámetros: talla, talla para la talla diana, peso, edad ósea (Greulich-Pyle), velocidad de talla. Resultados en SDS con respecto a los estándares del Centro A. Prader, D.G.D., Zaragoza, hasta los 13 años; y de Zürich, a partir de los 14 años. Edad comienzo pubarquia; edad volumen testicular 4 ml; volumen testicular: orquímetro de Prader.

Resultados. SDS ($X \pm DE$). Talla: 0,1 a (n: 37): $-0,4 \pm 1,1$; 1 a (n: 34): $-0,3 \pm 0,9$; 2 a (n: 38): $-0,5 \pm 0,9$; 3 a (n: 28): $-0,2 \pm 0,9$; 4 a (n: 26): $-0,1 \pm 0,8$; 5 a (n: 25): $0,2 \pm 0,1$; 6 a (n: 19): $0,6 \pm 1,1$; 7 a (n: 14): $0,5 \pm 0,9$; 8 a (n: 11): $0,7 \pm 0,9$; 9 a (n: 14): $0,6 \pm 0,9$; 10 a (n: 16): $0,4 \pm 0,1$; 11 a (n: 10): $0,5 \pm 0,8$; 12 a (n: 15): $0,4 \pm 0,9$; 13 a (n: 14): $0,4 \pm 0,8$; 14 a (n: 11): $0,6 \pm 0,8$; 15 a (n: 11): $0,1 \pm 0,7$; 16 a (n: 9): $0,3 \pm 0,6$; 17 a (n: 5): $0,3 \pm 0,4$; 18 a (n: 4): $0,4 \pm 0,3$; 19 a (n: 3): $0,6 \pm 0,2$.

Talla para la talla diana: 0,1 a (n: 22): $0,7 \pm 1,5$; 1 a (n: 24): $0,7 \pm 1,0$; 2 a (n: 25): $0,4 \pm 1,3$; 3 a (n: 20): $0,9 \pm 1,1$; 4 a (n: 19): $0,9 \pm 1,0$; 5 a (n: 19): $1,1 \pm 1,0$; 6 a (n: 14): $1,4 \pm 1,0$; 7 a (n: 9): $1,7 \pm 0,9$; 8 a (n: 8): $1,8 \pm 1,1$; 9 a (n: 9): $1,6 \pm 1,0$; 10 a (n: 10): $1,8 \pm 1,2$; 11 a (n: 9): $1,6 \pm 1,0$; 12 a (n: 13): $1,6 \pm 0,9$; 13 a (n: 13): $1,4 \pm 1,0$; 14 a (n: 10): $1,7 \pm 1,1$; 15 a (n: 9): $1,1 \pm 0,8$; 16 a (n: 8): $1,2 \pm 0,9$; 17 a (n: 4): $1,6 \pm 0,7$; 18 a (n: 4): $1,6 \pm 0,8$; 19 a (n: 2): $1,4 \pm 0,6$. Peso: entre $-0,6 \pm 1,0$ a los 2 años (n: 38) y $0,6 \pm 2,3$ a los 11 años (n: 10). Edad ósea: por debajo de 0 SDS hasta los 9 años y ligeramente por encima a partir de dicha edad; valor mínimo: $-1,2 \pm 0,7$ (n: 14) a los 4 años; valor máximo: $0,6 \pm 0,9$ (n: 5) a los 11 años. Velocidad de talla: entre $-0,2 \pm 0,6$ (n: 29) en el primer año y $1,4 \pm 1,7$ en el año 18 (n: 4).

Talla final (n: 5) y casi final (n: 6): $180,3 \pm 5,1$ cm. Talla diana (n: 9): $169,5 \pm 5,1$ (p < 0,001).

Volumen testicular en ml: valores límites (%): 0-11 a (n: 226): 0,5 ml (15,9%)-3 ml (0,4%). 11-12 a (n: 10): 2 ml (60%)-4 ml (10%). 12-13 a (n: 15): 2 ml (33,3%)-6 ml (13,3%). 13-14 a (n: 11): 2 ml (18,1%)-10 ml (9,0%). 14-15 a (n: 16): 3 ml (25%)-12 ml (6,2%). 15-16 a (n: 13): 3 ml (23,0%)-15 ml (7,6%). 16-17 a (n: 6): 3 ml (16,5%)-15 ml (16,6%). 17-18 a (n: 8): 3 ml (12,5%)-8 ml (37,5%). 18-19 a (n: 4): 5 ml (25%)-8 ml (50%). Sólo un paciente alcanza y sobrepasa el volumen de 10 ml.

Edad (a) comienzo pubarquia ($X \pm DS$): pacientes: $12,9 \pm 1,7$ (n: 19). Controles E. Zürich: $12,2 \pm 1,5$ (n: 142). p < 0,1. Edad (a) comienzo testículos 4 ml: pacientes: $13,14 \pm 1,6$ (n: 14). Controles E. Zaragoza: $12,1 \pm 0,8$ (n: 111). p < 0,05.

Conclusiones. El crecimiento y desarrollo global de los niños afectados de SK se caracteriza por: 1) Talla normal con respecto a la población general, aunque ligeramente inferior a la media hasta los 4 años de edad y algo superior a partir de dicha edad. 2) Talla para la talla genética alta, aunque en límites normales, especialmente a partir de los 3 años de edad ($0,9$ a $1,8$ SDS). 3) Talla final, en el grupo reducido de la muestra alta, muy superior a la talla genética. 4) Peso adecuado para la edad y talla. 5) Edad ósea relativamente retrasada hasta los 9 años de edad y moderadamente adelantada a partir de dicha edad. 6) Retraso en el comienzo de la pubertad que no llega a ser completa. 7) Los datos antropométricos analizados no permiten la sospecha diagnóstica del SK en la edad prepuberal. Aconsejamos la realización del screening sistemático neonatal.

13

CRECIMIENTO Y DESARROLLO SOMÁTICO EN EL HIPOTIROIDISMO CONGÉNITO (HC) DETECTADO POR SCREENING NEONATAL.

ESTUDIO LONGITUDINAL

A. Valle, E. Mayayo, J.I. Labarta, M. Marco, M.T. Sánchez,
A. Ferrández Longás

Unidad de Endocrinología Pediátrica, Hospital Infantil «Miguel Servet», Zaragoza.

Introducción. La vigilancia del crecimiento y desarrollo somático forma parte de los parámetros utilizados para tratar de conseguir un

equilibrio terapéutico con LT4 en el HC. Debido a los años de existencia de los programas de screening neonatal existen pocos datos todavía en la literatura acerca de la evolución prolongada de los niños tratados desde el período neonatal. Presentamos un estudio longitudinal del crecimiento y desarrollo durante los 17 años de existencia del programa de screening, continuación del efectuado en el año 1990, con objeto de verificar si las dosis administradas de LT4 están permitiendo alcanzar un correcto crecimiento y desarrollo somático.

Pacientes y métodos. Número de casos: 42. Etiología: agenesia, 23; ectopia, 16; tiroides «in situ», 4; dishomogénesis, 1; 3 pendientes de reevaluación. Edad comienzo tratamiento ($X \pm DS$): $16,5 \pm 15,1$ días. Parámetros: talla, talla para talla diana, edad ósea (método Greulich-Pyle), perímetro cefálico, velocidad de talla. Resultados en SDS con respecto a los estándares del Centro «Andrea Prader», D.G.A., Zaragoza (0 a 13 años) y de Zürich: 14 a 17 años para talla, peso, velocidad de talla. Dosis de LT4 (mcg/kg/día) ($X \pm DE$): 1º trim: $8,1 \pm 1,6$ (n: 39); 2º trim: $6,3 \pm 0,9$ (n: 40); 3º trim: $6,1 \pm 1,1$ (n: 39); 4º trim: $6,1 \pm 1,1$ (n: 37); 1-2 a: $6,0 \pm 0,9$ (n: 37); 2-3 a: $5,5 \pm 0,7$ (n: 35); 3-4 a: $5,4 \pm 0,7$ (n: 32); 4-5 a: $5,1 \pm 0,7$ (n: 32); 5-6 a: $5,1 \pm 1,0$ (n: 28); 6-7 a: $4,6 \pm 0,9$ (n: 27); 7-8 a: $4,3 \pm 0,0$ (n: 25); 8-9 a: $3,9 \pm 1,0$ (n: 25); 9-10 a: $3,6 \pm 0,9$ (n: 21); 10-11 a: $3,1 \pm 0,7$ (n: 19); 11-12 a: $2,9 \pm 1,3$ (n: 16); 12-13 a: $2,7 \pm 0,8$ (n: 14); 13-14 a: $2,9 \pm 1,1$ (n: 8); 14-15 a: $3,2 \pm 1,0$ (n: 4); 15-16 a: $3,2 \pm 1,1$ (n: 4); 16-17 a: $2,9 \pm 0,0$ (n: 1).

Resultados: SDS ($X \pm DE$). Talla: 0 a: $-0,1 \pm 1,3$; 1 a: $0,0 \pm 1,1$; 2 a: $0,0 \pm 1,0$; 3 a: $0,0 \pm 0,9$; 4 a: $0,0 \pm 1,0$; 5 a: $0,0 \pm 0,9$; 6 a: $0,1 \pm 0,9$; 7 a: $0,1 \pm 0,9$; 8 a: $0,2 \pm 0,9$; 9 a: $0,1 \pm 0,9$; 10 a: $0,1 \pm 0,9$; 11 a: $0,1 \pm 0,8$; 12 a: $0,2 \pm 0,9$; 13 a: $0,3 \pm 0,9$; 14 a: $0,3 \pm 0,1$; 15 a: $0,0 \pm 1,3$; 16: $-0,1 \pm 1,3$; 17 a: $0,7 \pm 0,0$. Talla para la talla diana: entre $0,8 \pm 1,6$ (0 a) y $2,1 \pm 0,8$ (14 a). Velocidad de talla: entre $-0,9 \pm 0,5$ (14 a) y $0,5 \pm 1,0$ (9 a). Edad ósea: entre $-0,7 \pm 1,1$ (1 a) y $1,1 \pm 0,9$ (13 a). Peso: entre $-0,3 \pm 1,0$ (0 a) y $0,9 \pm 1,6$ (15 a). Perímetro cefálico: entre $-0,3 \pm 0,7$ (12 a) y $1,3 \pm 0,9$ (1 a). Pubertad niñas: edad (a) comienzo telarquia ($X \pm DE$): $10,0 \pm 0,6$ (n: 15). Controles: $10,7 \pm 1,0$ (n: 121) (p < 0,01). Edad menarquia (a): $12,2 \pm 0,7$ (n: 14); controles: $12,4 \pm 0,8$ (n: 111); n.s. Chicos: edad (a); vol. testicular 4 ml: $11,1 \pm 0,8$ (n: 2); controles: $12,1 \pm 0,8$ (n: 111).

Conclusión. El tratamiento precoz del hipotiroidismo congénito, con las dosis sustitutivas de LT4 administradas está permitiendo alcanzar globalmente un crecimiento y desarrollo físico normal y superior a la talla diana. Las niñas tienen un ligero adelanto de la edad de comienzo de la pubertad; no obstante, la edad de la menarquia es similar a la de la población general.

14

ESTUDIO DESCRIPTIVO DEL CRECIMIENTO, DESARROLLO PUBERAL Y TALLA FINAL EN 19 PACIENTES AFECTOS DE HSC

E. Bello, J.L. Labarta, E. Mayayo, M.T. Sánchez, I. Molina,
A. Ferrández Longás

Unidad de Endocrinología Pediátrica, Hospital Infantil «Miguel Servet», Zaragoza.

Objetivos: 1. Analizar el inicio y desarrollo de la pubertad. 2. Valorar la talla final y los posibles factores condicionantes.

Pacientes y métodos. Estudio longitudinal hasta la TF de 19 pacientes: varones, 11; mujeres, 8; déficit de 21-hidroxilasa con PS (n: 15); 21-VS (n: 2); 11-beta-hidroxilasa (n: 1) y 3-beta-HSD (n: 1). Controles 0-13 años: estándares aragoneses. Centro de Crecimiento Andrea Prader. > 13 años: E. Zürich.

Resultados.

1. Crecimiento y desarrollo puberal:

		Chicos	Estándar	Chicas	Estándar
Inicio	EC test 4 ml	11,49 ± 2,6	12,1 ± 0,9	M2 11,67 ± 1,5	10,5 ± 1,0
Pubertad	EO	12,71 ± 0,9	12,4 ± 0,9	12,14 ± 2,2	10,8 ± 0,9
	sds EO	1,78 ± 3,3		0,65 ± 2,4	
	sds T	-0,54 ± 2,3		-0,79 ± 1,4	
	sds T para EO	-1,68 ± 0,0		-1,02 ± 1,1	
	EC P2	10,59 ± 3,5	12,2 ± 1,5	9,87 ± 2,4	11,69 ± 1,2
	EC Ax.2	13,49 ± 3,7		12,44 ± 1,8	
Brote	EC al MHV	10,84 ± 2,7	11,6 ± 1,0	9,56 ± 1,5	10,2
	EO al MHV	12,19 ± 1,3		9,46 ± 2,5	
puberal	EC al PHV	13,17 ± 2,5	13,9 ± 0,8	11,77 ± 1,5	12,14 ± 0,8
	(BCP) EO al PHV	13,83 ± 1,0		11,35 ± 1,7	
	ΔTcm MHV-PHV	11,47 ± 4,0		11,06 ± 6,1	
	duración BCP	5,30 ± 1,1	5,2 ± 0,9	6,00 ± 1,5	5
	EC 99 AH	16,14 ± 2,2	16,8 ± 1,1	15,00 ± 1,9	15
	Ganancia total en cm	24,04 ± 5,3		25,02 ± 11,0	
			Menarquia	14,98 ± 1,9	12,5 ± 0,8

HSC: Hiperplasia suprarrenal congénita. EC: Edad cronológica. EO: Edad ósea. P2: Pubarquia. Ax: Axilarquia. MHV: Mean height velocity. PHV: Peak HV. 99 AH: 99% adult height.

2. Talla final:

	TF cm (x, ds)	TF sds	TH cm	TH sds	TF-TH cm	TF-THds
Chicos	163,1 ± 5,4	-2,1 ± 0,8	167,1 ± 5,6	-1,6 ± 0,8	-4,0 ± 8,3	-0,6 ± 1,2
Dg < 3 a, n8	164,5 ± 5,5	-1,9 ± 0,8	165,2 ± 4,7	-1,8 ± 0,7	-0,8 ± 6,1	-0,1 ± 0,9
Dg < 3 a, n3	159,6 ± 4,2	-2,6 ± 0,6	172,1 ± 5,4	-0,9 ± 0,7	-12,5 ± 8,1	-1,8 ± 1,1
Chicas	156,7 ± 6,9	-1,3 ± 1,2	154,0 ± 5,3	-1,8 ± 0,9	2,7 ± 7,8	0,5 ± 1,3
Dg < 3 a, n6	156,4 ± 8,1	-1,4 ± 1,3	152,4 ± 4,3	-2,1 ± 0,7	4,0 ± 7,8	-0,7 ± 1,3
Dg < 3 a, n2	157,8 ± 2,5	-1,1 ± 0,4	158,8 ± 6,1	-1,0 ± 1,0	-1,1 ± 8,7	-0,2 ± 1,4

TF: Talla final. TH: T. genética. PS: Pérdida salina. VS: Virilizante simple. Dg: Diagnóstico.

Conclusiones: 1. La talla adulta de estos pacientes es inferior a la media de la población, aunque también lo es su talla genética. El grupo femenino de diagnóstico precoz alcanza una TF superior a su talla genética. 2. Al inicio de la pubertad muestran pérdida de talla en relación a la edad ósea, que no se recupera a pesar de un BCP aceptable. La menarquia aparece más tarde.

15

VARIACION DEL ESTIMULO REPETIDO DE GHRH A LO LARGO DE LA PUBERTAD EN VARONES

A. Vela¹, J. Pineda¹, P. Martul¹, R. Coya¹, I. Rica¹, E. Gonzalo¹, M.A. Aniel-Quiroga²

¹Endocrinología Pediátrica, ²Lab. de Hormonas, Hospital de Cruces, Baracaldo (Vizcaya).

Varios autores han demostrado diferente patrón de respuesta de GH ante el estímulo repetido con GHRH entre niños normales, en los que se produce una clara segunda respuesta, y adultos, en los que no aparece, lo que ha sido atribuido a una elevación del tono somatostatinérgico. El objetivo del presente estudio es determinar en qué mo-

mento de la pubertad tiene lugar el cambio de dicho patrón y las posibles influencias de testosterona (T) e IGF-I.

Pacientes y métodos. Se estudiaron 32 niños normales (edad cronológica: 6 a 16 años y edad ósea: 5,5 a 17) y 6 voluntarios adultos (edad: 18 a 34 años). Se administró GHRH (1,5 myg/kg i.v.) en los minutos 0 y 120 y se obtuvieron muestras para determinación de GH cada 15-30 minutos desde el inicio hasta 2 horas después del segundo estímulo. Se realizó una determinación basal de testosterona y de IGF-I. Como medio de determinación indirecta de las oscilaciones de somatostatina se determinó TSH en todos los tiempos en cuatro individuos sin encontrar variaciones.

Resultados (picos 1 y 2) = máxima respuesta de GH tras los estímulos de GHRH):

Tanner	Pico 1	Pico 2	% Pico 2/1	T	IGF-I	N
I	25,4	12,8	64,8	5,9	213	8
II	22,2	7,3	38,5	72,5	307	6
III	37,4	7,8	23,0	249,1	530	7
IV	39,3	20,6	76,8	424,4	523	7
V	24,3	16,1	95,1	485,5	472	4
Adultos	19,0	4,1	23,1	602,0	316	6

Conclusiones. En la fase temprana de la pubertad (II y III) hay un descenso del % del pico 2/1, con un inesperado y hasta ahora desconocido aumento en la fase tardía (IV y V), sugiriendo la necesidad de un período de «impregnación» de T, ya que no hay relación con las elevaciones iniciales de IGF-I ni de T. A destacar que dada la diferencia entre estadio V y adultos el cambio de patrón tiene lugar tras la pubertad. No se encontró una clara influencia de somatostatina sobre el pico 2.

*Trabajo parcialmente financiado por ayudas FIS 95/1178 y ASIN-FE.

16

ANÁLISIS GENOTÍPICO DE LA REGIÓN HLA-II EN UNA MUESTRA POBLACIONAL DMID EN CANTABRIA

C. Luzuriaga, P. Sánchez-Velasco, J. Escribano, L. Vázquez, A. Rebollo, F. Leyva

Unidad de Endocrinología Pediátrica, Servicio de Inmunología, Hospital Universitario «Marqués de Valdecilla», Santander.

Introducción. Es conocida la relación entre los subtipos HLA con la DMID. Unos (DR 3, DR4) confieren susceptibilidad y otros (DR15), protección. El desequilibrio de ligamiento interior (DR-DQ) es también un factor importante a considerar.

Objetivos. Establecer el haplotipo más frecuente en una muestra de población cántabra DMID comparándola con población cántabra no diabética.

Material y métodos. Cuarenta y tres diabéticos (37 niños y 6 padres); 50 controles no emparentados entre sí y de al menos tres generaciones de ascendencia cántabra. Los genotipos HLA-II (DRB1 y DQB1) se determinaron por PCR-SSP de media resolución.

Resultados. La distribución de los fenotipos más significativos es:

Fenotipo	DMID	Controles	p
DRB1	n = 86	n = 100	
DR3	25,5%	9%	< 0,0068
DR4	44,2%	9%	< 0,00000004
DR15	3,5%	16%	< 0,005
DQB1	n = 86	n = 100	
DQ3	47,7%	22%	< 0,00023
DRB1-DRB1	n = 43	n = 50	
DR3-DR4	30,3%	17,5%	< 0,000028
DQB1-DQB1	n = 43	n = 50	
DQ2-DQ3	46,5%	12%	< 0,00022

Conclusiones: 1. El HLA-DR4 confiere más riesgo en la población DMID cántabra, al igual que en otros caucásicos y en contraste con la vasca DMID (DR3 51,4% y DR4 19,3%)*, pero la asociación DQ2-DQ3 habitualmente ligada a DR3-DR4 es más incidente en nuestra población, lo que apoya un mayor riesgo de este haplotipo; y una alta incidencia de DR15 en la población control. 2. Estos estudios corroboran la utilidad de este marcador genético para población de riesgo a padecer DMID en Cantabria. 3. Son importantes estudios poblacionales para cuantificar de forma más precisa el riesgo de determinados alelos.

* *Agradecimiento al Grupo Pediátrico Endocrinológico Vasco-Navarro.*

17

LA ACTIVIDAD ANTI-INSULINA EN RECIÉN NACIDOS NO ESTÁ MEDIADA POR IGG

J.R. Bilbao, B. Calvo, I. Urrutia, A. Linares, L. Castaño
Unidad de Investigación, Endocrinología Pediátrica, Dpto. de Pediatría, Hospital de Cruces, Barakaldo, Bizkaia.

Introducción. Los autoanticuerpos anti-insulina (IAA) son un marcador inmunológico de progresión hacia diabetes tipo I (DMID), apareciendo en más del 50% de los diabéticos al debut, así como en familiares a riesgo de desarrollar DMID. Se ha observado actividad anti-insulina en recién nacidos de la población general, desconociéndose su naturaleza y potencial implicación en la autoinmunidad.

Objetivo. Caracterización de la actividad anti-insulina en recién nacidos.

Material y métodos. Se determinaron los niveles de IAA, anticuerpos anti-islole (ICA) y anti-GAD en 100 sueros de cordón umbilical de recién nacidos sin historia familiar de diabetes, así como en suero de 200 individuos sanos y 179 diabéticos al debut. Las IgG de sueros IAA-positivos de 12 recién nacidos, 8 diabéticos y 3 familiares se purificaron con proteína A- o G- agarosa y se determinaron los IAA en las fracciones IgG y lavados (no IgG).

Resultados. La presencia de autoanticuerpos se muestra en la tabla.

% Positivos	IAA	ICA	Anti-GAD
Controles (n = 200)	0,5	2,5	0
DMID debut (n = 179)	54,2*	68,4*	74,6*
Recién nacidos (n = 100)	96,0*	3,0	1,0

* *p < 0,01 respecto a los controles*

Tras la purificación, la fracción IgG de los sueros de recién nacidos fue IAA-negativa, y la actividad anti-insulina permaneció en la fracción lavado. En los diabéticos, la actividad IAA se purificó junto con la fracción IgG, mientras que la fracción lavado era IAA-negativa.

Conclusiones: 1. Técnicas de IAA de alta sensibilidad/especificidad son capaces de demostrar actividad anti-insulina en la mayor parte de los recién nacidos. 2. Al contrario que los IAA, la unión a insulina en recién nacidos no está mediada por IgG, lo que junto a la ausencia de otros marcadores, parece descartar una autorrespuesta inmune frente al páncreas en esta población.

18

ASPECTOS ACTUALES DE MANEJO ASISTENCIAL Y TRATAMIENTO DE LA DIABETES MELLITUS INSULINODEPENDIENTE (DMID) EN EL NIÑO Y ADOLESCENTE

M.E. Sáez de Adana Pérez¹, P. de Castro Hernández¹, M.J. Alija Merillas¹, T. Martínez Sien (D.U.E.)¹, M.J. Montoya Oliver (D.U.E.)¹, M. Rodríguez Rigual, J. Guijo²

¹Unidad de Diabetes, H. Infantil «Miguel Servet», Zaragoza. ²Departamento Médico de Novo Nordisk.

Objetivo. Realizar un estudio sobre cómo manejan su enfermedad los niños y adolescentes españoles afectados de DMID y qué pautas de administración de insulina utilizan, para obtener datos que puedan orientar a los profesionales dedicados a su cuidado.

Método. Se distribuyó una encuesta entre los asistentes a las colonias para niños y adolescentes DMID celebradas en España en el verano de 1996. De las 34 colonias existentes participaron 27, con un total de 939 encuestas realizadas. Los encuestados se han dividido en dos grupos: los menores de 18 años o Niños (87,22%) y los mayores de 18 años o Monitores (12,67%).

Resultados. A. Datos generales: La media de edad de los niños fue de 12,5 ± 2,3 años con un tiempo de evolución de 4,5 ± 3,3 años y una edad al debut de 8,01 ± 3,45 años. La media de edad de los monitores fue de 22,9 ± 4,5 años con un tiempo de evolución de 10,9 ± 5,6 años y una edad al debut de 12,02 ± 6,3 años. La HbA1c en los niños fue de 8,1 ± 1,87% y en los monitores de 7,82 ± 1,62%. La media de necesidades insulínicas en U/kg/día en el grupo de niños fue de 0,79 ± 0,33 y en los monitores de 0,69 ± 0,21. B. Hipoglucemias: El 34,4% de los niños había presentado una o más hipoglucemias severas. Las variables número de hipoglucemias severas y la frecuencia con que se realizaba los análisis resultaron dependientes (p = 0,007). Las hipoglucemias severas fueron tratadas por la familia en un 75,1%, requirieron glucagón en el 39% y glucosa i.v. en el 9,5%. El 92,4% de los niños tenía glucagón; el 99,5% tenía en casa y el 19,1%, en el colegio. C. Autoanálisis: La frecuencia de los autoanálisis era en el 31,1% de 4-7 análisis/día, 56,9% de 1-3 análisis/día. La dosis era modificada por el niño en el 56,4%, por los padres en el 39,1%. La modificaban a diario el 20,2%, 1-3 veces/semana el 25,2% y al acudir a la consulta, el 23,1%. D. Educación diabetológica: El 85,6% la recibieron al debut. En el 14,4% restante se pospuso. Respecto a dónde la recibieron, en el 89,9% fue en el hospital. Le reciclaban habitualmente en el hospital al 71,4% y en la asociación de diabéticos al 28,5%; cada 3 meses en el 59,1% y una vez al año al 10,2%. Los temas que decían conocer mejor eran dieta/ejercicio, insulina, autocontrol y conceptos generales, mientras que los menos conocidos eran complicación crónicas y avances en el tratamiento. E. Pautas de insulina: El 56% se inyectaba 3 o más dosis de insulina al día y el 37%, 2 dosis de retardada sola o de mezcla (fija o manual). Resultaron

dependientes las variables pauta utilizada y grupo de edad al que pertenecían, tanto al debut ($p = 0,02$) como en el momento actual ($p = 0$) y el sistema de inyección con la frecuencia de análisis ($p = 0,02$).

Comentarios. Aunque son muchas las impresiones que pueden obtenerse de estas encuestas nos parece llamativo destacar: 1. La mayoría de los niños y adolescentes diabéticos se administran 3 inyecciones al día de una mezcla de insulina rápida y retardada. 2. El gran número de autoanálisis que se practican no se traduce suficientemente en la autosuficiencia de la insulina. 3. El control metabólico de los niños puede considerarse aceptable comparado con estudios similares realizados en otros países. 4. La formación diabetológica se realizó en la mayoría de los casos al debut de la enfermedad y en el hospital. 5. La importante incidencia de hipoglucemias severas (0,8 episodios/paciente/año).

19

RÉGIMEN INSULINICO Y CONTROL METABOLICO EN LA DMID INFANTO-JUVENIL

I. Rica, R. Barrio, M. Guisinyé, F. Hermoso, M.J. López, J.P. López, M. Oyarzábal, M. Rodríguez

Grupo Colaborativo: Grupo de Trabajo de Diabetes de la S.E.E.P.

El DCCT mostró cómo el tratamiento intensivo en la DMID, incluyendo entre otros aspectos una pauta insulínica en régimen de multidosis, es capaz de mejorar el control metabólico de los pacientes. Hasta la actualidad existen controversias en torno a la posible extrapolación de estos resultados a la población de diabéticos infantiles.

Objetivos. Estudio prospectivo transversal para conocer los regímenes insulínicos empleados en el tratamiento de la DMID infanto-juvenil en 8 hospitales de diferentes Comunidades Autónomas. Buscar la relación entre las pautas empleadas y el control metabólico, en función de la HbA1c actual y la media del último año.

Pacientes y métodos. Estudio de 740 pacientes (51,4% varones y 47,6% mujeres); edad de $13,4 \pm 4,1$ ($X \pm DE$) años, duración de la DMID de $6,1 \pm 3,8$ años, dosis diarias de insulina $0,85 \pm 0,25$ UI/kg y número de glucemias/día $3,3 \pm 1,2$. El 28,7% de los pacientes eran prepuberales y el 40,5% habían alcanzado un desarrollo puberal completo. En cada paciente se determinó la HbA1c y la media de sus valores durante el último año (HbA1cx); el rango de medias de HbA1c, en controles normales, en los 8 hospitales fue de 4,04% a 5,2%. Para trabajar con los datos en su globalidad hemos calculado los valores de HbA1c en SDS, en base a la x y DE de cada uno de los laboratorios. Las pautas de insulino terapia se han reagrupado en tres: a) régimen de 2 dosis/día; b) pauta de 3 dosis/día; c) régimen de 4 dosis/día.

Soporte informático: Base de datos DBase III-plus y paquete estadístico SPSS.PC+. Hemos utilizado los test t-Student, análisis de la varianza y test de Kruskal-Wallis para comparación de medias.

Resultados. El valor medio de HbA1c fue $7,8 \pm 1,7\%$, calculado en SDS fue $6,2 \pm 3,7$; la HbA1c anual fue de $7,7 \pm 1,6\%$, calculado en SDS $6 \pm 3,3$ (correlación entre los valores de ambas HbA1c: $r = 0,86$, $p < 0,01$). Comparación de medias según pautas (ANOVA):

	HbA1cSDS	HbA1cxSDS	Nº Gluc.	Dosis Insul.	Años evolución	n
Pauta A	5,1	4,8	2,9	0,75	4,8	238
Pauta B	6,7	6,5	3,3	0,88	6,5	443
Pauta C	6,5	6,8	3,9	0,93	7,3	59
p	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	

Los valores de HbA1cSDS aumentan de forma estadísticamente significativa a lo largo del desarrollo puberal (5,6 estadio I vs 6,6 estadio V). El subgrupo de pacientes prepuberales ($n = 215$) se comporta de la misma forma que la muestra global; la pauta A tiene una HbA1cSDS inferior (5,1 vs 6,1), menor dosis de insulina, menor número de glucemias/día y menor tiempo de evolución, siendo todas las diferencias estadísticamente significativas. El subgrupo de pacientes en estadio V de Tanner ($n = 303$) se comporta de forma similar, excluyendo que no existen diferencias en el tiempo de evolución de la DMID entre los pacientes de las tres pautas, mostrando la A menores HbA1cSDS, dosis de insulina y número de glucemias.

Conclusiones. El control metabólico de estos pacientes es aceptable aunque susceptible de mejorar; los límites considerados como control satisfactorio son sólo una aproximación a la terapia ideal. No hemos encontrado una relación entre el mayor número de dosis de insulina diaria y el mejor control metabólico en función de la HbA1c. El desarrollo puberal supone una dificultad clara en el control de estos pacientes.

20

¿ES PROGRESIVA LA MICROALBUMINURIA EN LA POBLACION JUVENIL CON DIABETES INSULINO-DEPENDIENTE?

M.J. Tuset, C. Mustieles, P. Ros, R. Barrio, I. Martínez, M. Alonso
Unidad de Endocrinología Pediátrica, Hospital «Ramón y Cajal», Madrid.

A diferencia de la edad adulta, el valor de la microalbuminuria (MA) como predictor de nefropatía diabética en pacientes juveniles con diabetes insulino-dependiente (DMID) está aún por dilucidar.

Objetivo. Evaluar la significación de la MA en jóvenes con DMID y su relación con el control metabólico.

Pacientes y métodos. Estudiamos 79 pacientes con edad media al estudio de 21 años (11,7 a 29), 39 varones y 40 mujeres, con un tiempo medio de evolución de la DMID de 12,2 años (6,7 a 22,9). A partir de un estudio transversal realizado en 1990 hemos seguido la evolución de la excreción urinaria de albúmina (EUA) y el control metabólico durante un período de 6 1/2 años. La EUA y la HbA1c se analizaron de 2 a 4 veces por año. Se definió MA cuando la EUA nocturna estuvo entre 20 y 200 $\mu\text{g}/\text{minuto}$. Según la EUA distinguimos tres grupos de pacientes: normoalbuminúricos (NA), microalbuminúricos intermitentes (MA + 1 oria) (MAI) y persistentes (MA + en 2 a 3 orinas) (MAP).

Resultados:

	1990			1997		
	Casos (%)	EUA ($\mu\text{g}/\text{min}$)	HbA1c (%)	Casos (%)	EUA ($\mu\text{g}/\text{ml}$)	HbA1c (%)
NA	84,8	$4,5 \pm 1,9$	$7,6 \pm 1,4$	87,3	$3,3 \pm 2,0$	$7,2 \pm 1,1$
MAI	11,4	$13,5 \pm 1,2$	$7,6 \pm 1,0$	10,1	$16,8 \pm 1,3$	$7,5 \pm 0,5$
MAP	3,8	$35,1 \pm 1,8$	$8,0 \pm 1,2$	2,5	$27,6 \pm 1,0$	$7,7 \pm 0,5$
Grupo T	100	$5,5 \pm 2,2$	$7,6 \pm 1,3$	100	$4,1 \pm 2,4$	$7,3 \pm 1,1^*$

* = $p < 0,05$

Comparadas las HbA1c entre los grupos clasificados según la EUA tanto en el primer estudio como en el actual no se encontraron diferencias significativas aunque sí se objetivó un descenso significativo en la HbA1c en el grupo global de pacientes. Algunos de los pacientes cambiaron de grupo a lo largo de la evolución. Sólo un paciente se mantuvo con MAP.

Conclusiones. 1. La prevalencia de MA se mantiene baja en este grupo de jóvenes diabéticos con buen control y larga evolución de la

enfermedad. 2. Se precisan estudios a más largo plazo para conocer la significación tanto de la MAI como la MAP en los adolescentes.

21

ESTUDIO DE LA RETINOPATIA DIABÉTICA EN ADOLESCENTES

J. Tusset¹, C. Gutiérrez², M. Suárez de Figueroa², M. Alonso¹,
B. Roldán¹, R. Barrio¹

Un. Endocrinología Pediátrica, S. de Oftalmología, Hosp. «Ramón y Cajal», Madrid.

La pubertad junto al tiempo de evolución y el grado de control de la diabetes parecen ser los factores fundamentales que determinan la aparición de la retinopatía diabética (RD).

Objetivo. Analizar la prevalencia de RD en 78 pacientes diabéticos puberales y post-puberales y relacionarlo con el tiempo de evolución de la enfermedad y el nivel medio de HbA1c global y desde el comienzo de la pubertad.

Pacientes. La edad media al estudio fue de 18,9 (11,7 a 28,2), con una evolución media de la enfermedad de 9,2 años (0,75 a 18 años) y del período post-puberal de 6,3 años (0,65 a 16,5). El 53,9% fueron varones y 46,1% mujeres. Los pacientes se clasificaron en grupos, según: 1. El tiempo de evolución total de la enfermedad, en Grupo A: < 5 años, 13 pacientes. Grupo B: de 5 a 10 años, 36 pacientes. Grupo C: de 10 a 15 años, 21 pacientes. Grupo D: de 15 a 20 años, 8 pacientes. 2. El tiempo de evolución post-puberal, en: Grupo E: < 5 años, 30 pacientes. Grupo F: de 5 a 10 años, 35 pacientes. Grupo G: de 10 a 15 años, 12 pacientes. Grupo H: de 15 a 20 años, 1 paciente. El estudio de la RD se realizó por fundoscopia con ojo dilatado por un mismo observador. Se definió como RD leve, la existencia de microaneurismas y exudados algodonosos. El grado de control de la enfermedad se valoró mediante HbA1c.

Resultados. Ningún caso presentó retinopatía severa. La HbA1c media del total de los pacientes fue de 7,3% (5,43 a 9,78), siendo la media prepuberal de 7,22 y la puberal de 7,24. Existía RD leve en el 9% de los pacientes, con un tiempo de evolución global de la enfermedad de 12 años (4 a 17,5), y post-puberal de 8,9 años. Su HbA1c media global fue de 7,75% (7,07 a 9,04) y la post-puberal de 8,04% (6,89 a 9,4%). No había diferencias significativas entre la HbA1c media entre los que tenían o no retinopatía. Los resultados sobre la prevalencia de RD en los distintos grupos se muestran en la tabla.

Grupo (n)	A (13)	B (36)	C (21)	D (8)	E (30)	F (35)	G (12)
Sin RD %	90,3	94,4	90,5	75	96,7	85,6	83,3
RD leve %	7,7	5,6	9,5	25	3,3	11,4	16,7

Conclusión. La prevalencia de retinopatía diabética es baja en pacientes adolescentes y adultos jóvenes que han mantenido un buen control metabólico.

22

DIAGNOSTICO PRENATAL DE DEFICIENCIA DE 21-HIDROXILASA (21-OHD) MEDIANTE ANALISIS DIRECTO DEL GEN Y TIPAJE DE MICROSATÉLITES EN LA REGION HLA

M.A. Molina², B. Ezquieta¹, J.M. Varela¹, C.M. Jariego¹, F. Rubio², A. Oliver², P.G. Gancedo¹, R. Gracia²

Servicios de ¹Bioquímica y ²Endocrinología Pediátrica, Hospital «La Paz», Madrid.

Hemos descrito recientemente (Prenatal Diagnosis 1997, en pren-

sa) la utilidad de marcadores del tipo de microsátélites (MS) de la región HLA en el análisis indirecto del gen 21-OH. El tipaje de MS ha sido recomendado (Day et al., 1996) como técnica suplementaria del genotipaje directo de CYP21B para resolver ambigüedades en diagnóstico prenatal. Hemos analizado 10 muestras prenatales (6 de velloidad coriónica y 4 líquidos amnióticos), así como los correspondientes ADN de los padres y casos índice (5 PS, 3 VS, 2 madres NC) mediante ambos métodos.

Los resultados del diagnóstico prenatal en las formas clásicas fueron: una niña afecta, una niña y dos niños portadores, y dos sanos portadores, niño y niña. Todos los fetos que se predijeron como no afectados en base al análisis molecular han resultado sanos. La niña que fue diagnosticada como afecta, en la que se mantuvo el tratamiento a la madre con dexametasona, nació con una muy ligera hipertrofia de clítoris y una forma pierde-sal. El análisis directo, que se realizó mediante Southern y PCR-ASO, resultó informativo en el 92% de los cromosomas de casos índice (13/14), pero únicamente en el 78% de ellos en las muestras prenatales, debido a dos alelos portadores de delección/conversión no amplificable por PCR. El análisis indirecto mediante microsátélites resultó informativo con al menos un marcador en todos los casos. Dicho análisis resultó especialmente interesante en muestras prenatales que eran escasas y no aptas para la técnica de Southern y confirmó en el resto de los casos los resultados del genotipaje directo. Por otro lado, la heterocigosidad de estos marcadores permitió excluir una posible contaminación de células maternas en la muestra; ello permite evitar el mantener el tratamiento prenatal aún en el caso de feto femenino diagnosticado como sano portador, como ha sido sugerido.

23

ANALISIS DEL GEN DE LA ESTEROID 21-HIDROXILASA EN 65 NIÑOS CON HIPERANDROGENISMO

A. Oliver², B. Ezquieta¹, J.M. Varela¹, C.M. Jariego¹, M. Oyarzábal,
F. Rubio², P.G. Gancedo¹, R. Gracia²

Servicios de ¹Bioquímica y ²Endocrinología Pediátrica, Hospital «La Paz», Madrid.

El análisis del gen 21-OH se realizó, mediante Southern y PCR-ASO, en 65 niños no relacionados (55 niñas y 10 niños) con signos de hiperandrogenismo (pubertad precoz, aceleración de la edad ósea, hirsutismo, macrogenitosomía o clítorromegalia) en los que los valores de 17-OH progesterona (17-OHP), basal o tras estimulación con ACTH, (valores normales tras ACTH, 2,31-1,03 ng/ml) se encontraban elevados. Treinta y ocho niños (grupo 1) mostraron 17-OHP tras ACTH (38,1-26,1 ng/ml) compatibles con el diagnóstico de forma no clásica de deficiencia de 21-OH (NC21-OHD). Veintisiete niños (grupo 2) presentaron 17-OHP tras ACTH por debajo de 12 ng/ml en el rango de portadores de 21-OHD. Ninguno de los niños del grupo 2 mostró dos alelos mutados, 8 de ellos presentaron un alelo mutado (5 V281L, 5 P453S y dos mutaciones severas: delección y Stop318). En el grupo 1, 25 niños mostraron mutaciones en ambos alelos (la segregación de alelos se definió mediante análisis del ADN de los padres). Diez niños fueron homocigotos para la mutación leve V281L, cuatro niños resultaron heterocigotos para dos mutaciones leves, V281L y P30L o P453S. Once de estos pacientes completamente genotipados presentaron una mutación severa en un alelo: cinco eran homocigotos para V281L, con una delección o conversión en el segundo alelo; tres portaban el Stop318 y los tres restantes, R356W, I172N y la mutación del

intron 2. Adicionalmente, tres pacientes en los que sólo se pudo caracterizar una de las mutaciones, presentaron una mutación severa: R356W, Stop318 y V281L-306insT. En total, un 36% de los pacientes NC21-OHD (14/38) presentaron una mutación severa, lo que tiene gran importancia para el consejo genético. Todos los genotipos en esta serie NC21-OHD correspondían con el fenotipo, ya que ninguno de los pacientes presentó dos mutaciones severas. Estamos actualmente investigando por SSCP los alelos no caracterizados (19/76, 25%).

24

EVOLUCION DE LA ENFERMEDAD DE GRAVES DE PRESENTACION EN LA EDAD PEDIATRICA

I. Martínez, M.J. Tusset, M. Alonso, P. Ros, J.C. Moreno, R. Barrio
Unidad Endocrinología Pediátrica, Hospital «Ramón y Cajal», Madrid.

La evolución de la enfermedad de Graves en la edad pediátrica es diferente a la del adulto, con menor número de remisiones y mayor número de recidivas.

Objetivo. Analizar la respuesta al tratamiento antitiroideo (AT) y su evolución en 17 pacientes con enfermedad de Graves infanto-juvenil.

Pacientes. La edad media al diagnóstico fue de 12 años (3-18), 15 mujeres y 2 varones (ambos con DMID). El tiempo medio de seguimiento ha sido de 6,6 años (0,4 a 18). La clínica inicial fue: bocio 14/17, taquicardia 13/17, alteración rendimiento escolar 10/17, nerviosismo en 11/17 y oftalmopatía en 11/17. Al diagnóstico, la media de T4 libre fue de 4,6 ng/dl (2,28 a 9,1) en 10/17 y la T4 total, de 26 myg/dl (16,2 a 35,4) en 6/17; en todos la TSH estuvo suprimida; los anticuerpos estimulantes tiroideos (TSI) fueron (+) en 4/9. Los anticuerpos anti-tiroglobulina (ATG) fueron (+) en 6/15 y los anti-microsomales (ATM) en 11/16, en 8 a títulos altos. Se inició el tratamiento con neocarbizamol, 10 mg/8 h, con o sin propanolol. Se obtuvo el eutiroidismo a una media de 6 semanas (4-16 semanas), ajustando posteriormente la dosis de AT y añadiendo LT4, con lo que se mantuvo el eutiroidismo.

Evolución. A los 2 años de tratamiento se retiró el AT en 7/14. Todos ellos recidivaron en una media de 12 meses (2 a 27), reiniciándose el tratamiento. A los 5 años se retiró de nuevo el AT en 9/11, estando en remisión dos pacientes a los 2 años y medio y 5 años. Continúan en la actualidad el tratamiento AT 7/17, con una media de duración de 3,5 (0,4 a 11). La remisión con anti-tiroideos ha sido de 11,7%. Una paciente fue tratada con cirugía a los 6 años de evolución por rechazar continuar con AT, estando en la actualidad curada. Entre los efectos secundarios de los AT han sido: rash urticarial en 4/17, mialgias en 3/17, artralgias 1/17. Por hipertiroidismo persistente y edad superior a los 17 años, recibieron tratamiento con I-131 cuatro pacientes, a una edad media de 20,5 (17 a 28). De ellos, una paciente permanece eutoroidea a los 2 años y medio. Otra presenta hipotiroidismo a los 4 meses. Una precisó una segunda dosis de I-131 y posterior cirugía. Otro paciente, varón con DMID, está con AT a los 2 meses post-Iodo.

Conclusiones. 1. La enfermedad de Graves en la edad pediátrica es más rebelde al tratamiento con AT que la del adulto. 2. La tasa de recidivas en nuestros pacientes es más alta que en la mayoría de las series pediátricas. 3. El tratamiento con AT debe ser mantenido de manera prolongada.

25

IMPORTANCIA DEL ESTUDIO GENÉTICO EN EL SCREENING FAMILIAR DE NEM 2A. A PROPOSITO DE DOS CASOS

M.I. Martín Delgado, M. González Ipiña, D. de Sotto Esteban,
R. Gracia Bouthelie

Servicio de Endocrinología Pediátrica, Hospital Infantil «La Paz», Madrid.

Introducción. El carcinoma medular de tiroides (CMT) es una patología poco frecuente en la edad pediátrica, sólo representa el 5-10% de la patología neoplásica tiroidea. Aproximadamente un 25% de los casos son de presentación familiar, bien asociados a otras neoplasias endocrinológicas (NEM 2), o bien de forma aislada. La forma de herencia es AD, con una alta penetrancia y expresividad variable. Clásicamente el diagnóstico de CMT se basa en el aumento de los niveles de calcitonina basal y tras estímulo. Los estudios de genética molecular han permitido detectar la mutación responsable del CMT en el cromosoma 10, el protoncogen RET.

Casos clínicos: 1. Varón de 5 años, clínicamente asintomático, sometido a screening familiar de CMT dados los antecedentes (abuela materna fallecida de CMT y feocromocitoma, madre y tío paterno tiroidectomizados por CMT). E. física, normal. E. complementarias: sistemáticos de sangre y orina normales, metabolismo fosfocálcico normal, catecolaminas en orina normales, hormonas tiroideas normales. Test de estimulación con pentagastrina (0,5 ug/kg): calcitonina basal 32 pg/ml, pico 438 pg/ml. Gammagrafía y ecografía tiroidea normales, ecografía suprarrenal normal. Se realizó estudio de genética molecular a todos los familiares directos por rama materna, siendo todos ellos portadores de la mutación del protoncogen RET (10q11.2), mutación en el codon 634 (exón 11) TGC-TAC. Dada la alta especificidad de esta mutación para el riesgo de desarrollar CMT se realizó tiroidectomía profiláctica. El resultado anatomopatológico fue: CMT microscópico y multicéntrico.

2. Mujer de 6 años, prima hermana del anterior, se somete a screening familiar de CMT. E. física, normal. E. complementarias: sistemáticos de sangre y orina normales, metabolismo fosfocálcico normal, catecolaminas en orina y ecografía suprarrenal normales, hormonas tiroideas normales. Test de estimulación con pentagastrina: basal, 29 pg/ml; pico, 138 pg/ml. Gammagrafía tiroidea normal. Portadora de la mutación del codon 634 (exón 11) TGC-TAC. Se realizó tiroidectomía profiláctica. El resultado anatomopatológico fue: hiperplasia de células C (lesión premaligna en un determinado contexto genético).

El estudio de mutaciones del protoncogen RET en familiares de riesgo tiene una alta especificidad para detectar el riesgo de CMT aun con respuesta normal al test de estimulación con pentagastrina, la presencia de estas mutaciones justificaría por sí sola la realización de una tiroidectomía precoz.

26

REGULACION DEL METABOLISMO OSEO EN ADOLESCENTES DE SEXO FEMENINO CON ANOREXIA NERVIOSA

L. Audí, D. Vargas, M. Enruba, M. Gussinyé, A. Carrascosa
*Hospital Materno-Infantil «Vall d'Hebron»,
Universidad Autónoma de Barcelona. Barcelona.*

Objetivos. Estudiar, en pacientes adolescentes de sexo femenino con anorexia nerviosa (AN), las repercusiones de la desnutrición y de la alteración de la función gonadal sobre el metabolismo óseo en distintas fases de evolución de la enfermedad.

Pacientes y métodos. Setenta y tres pacientes de sexo femenino con AN han sido estudiadas en tres situaciones clínicas distintas: I. Malnutridas y amenorreicas; II. Renutridas pero amenorreicas; III. Renutridas y con ciclos menstruales regulares. La DMO ha sido determinada mediante Dexa. Se han realizado determinaciones de calciuria, PTH, 25vitD, 1,25vitD, E2, SHBG, GH urinaria, IGF-I, IGFBP-3, IGFBP-1, marcadores de formación ósea (Ost, FAO, PICP, PINP) y marcadores de resorción ósea (ICTP, deoxipiridinolina, NTx).

Resultados. La calciuria se ha normalizado en el grupo II, en el que se observa un aumento significativo de IGF-I, de E2 y de los marcadores de formación ósea y una disminución de SHBG y del ICTP. En el grupo III se mantiene el aumento de la formación ósea y disminuye aún más la resorción, cuando han aumentado el E2, la IGFBP-3, la GHu y al 1,25vitD. En el grupo III ha disminuido significativamente la proporción de pacientes osteopénicas (DMO < -1SDS) (26% frente a 62% en el grupo I y 65% en el grupo II). Las pacientes que en el grupo III siguen osteopénicas presentan un metabolismo óseo más activo (marcadores de formación y de resorción superiores) sin otras diferencias en los otros parámetros clínicos ni hormonales. En los modelos de regresión lineal simple, la DMO-SDS no se correlaciona con ningún parámetro bioquímico ni hormonal. Se establecen correlaciones significativas entre la DMO-SDS y el tiempo de reglas premenorrea ($r = 0,31$) y el tiempo de amenorrea ($r = -0,48$). En los modelos de regresión múltiple existe una correlación positiva con el IMC-SDS y negativa con el tiempo de amenorrea. Los marcadores de formación ósea presentan una asociación positiva significativa con el IGF-I ($r = 0,41$), con el IMC-SDS ($r = 0,56$) y con el peso ($r = 0,54$) en la regresión lineal simple; la regresión múltiple demuestra una asociación significativa con el IGF-I y el IMC-SDS. Los marcadores de resorción ósea presentan una asociación negativa significativa con los niveles de estradiol ($r = -0,36$), con el IMC-SDS ($r = -0,34$) y con el peso ($r = -0,46$); en la regresión múltiple sólo persiste la correlación negativa con el estradiol.

Conclusiones. El tiempo transcurrido entre la menarquia y la instauración de la amenorrea, así como la duración de ésta son predictores de la evolución de la DMO en adolescentes con AN. Los marcadores del metabolismo óseo se correlacionan con algunos parámetros clínicos y hormonales y demuestran una mayor actividad de recambio óseo en aquellas pacientes que a pesar de haber recuperado los índices nutricionales y hormonales siguen osteopénicas.

27

ESTUDIO DE LEPTINA EN EL PERIODO PERINATAL EN RECIÉN NACIDOS SANOS Y RECIÉN NACIDOS CON RETRASO DE CRECIMIENTO INTRAUTERINO

J. Bel¹, M.L. Granada², A. Natal¹, M.A. Llopis², S. Martín², W. Coleu¹, E. Ortega¹, J. Prats¹

¹Servicios de Pediatría y ²Bioquímica, Hospital «Germans Trias i Pujol», Badalona. Universidad Autónoma de Barcelona.

Introducción. La leptina es una proteína producida por los adipocitos, que forma parte del sistema regulador del peso corporal. Parece ser que actuaría como una señal de saciedad reguladora del apetito y del peso. Poco sabemos acerca de la función de la leptina y de los mecanismos de control del peso materno y fetal durante la gestación.

Objetivos: 1. Determinar la concentración de leptina en suero materno, líquido amniótico (LA) y suero de cordón umbilical de un gru-

po de recién nacidos a término de peso adecuado para la edad de gestación (RN). 2. Correlacionar los valores de leptina con parámetros auxológicos de la madre (IMC), placenta (peso) y RN (peso, longitud, perímetro cefálico, circunferencia brazo e IMC) al nacer. 3. Determinar la leptina en suero de cordón umbilical de un grupo de recién nacidos con retraso de crecimiento intrauterino (peso al nacer < P10) (RCIU). 4. Comparación de los niveles de leptina en RN y RCIU.

Pacientes y métodos. Se han estudiado 22 RN (9 varones, 13 mujeres) con una media (x) de edad gestacional (EG) de $40,0 \pm 0,99$ semanas ($37,3-41,6$), IMC materno con $x = 28,4 \pm 3,28$ kg/m² ($23,1-35,4$), peso de la placenta con $x = 569 \pm 106$ g ($410-800$), peso al nacer con $x = 3.280 \pm 400$ g ($2.640-3.900$). Se ha estudiado además un grupo de 24 neonatos con RCIU (11 varones, 13 mujeres) cuya EG media es de $37,25 \pm 1,39$ semanas ($35-40$) y el peso al nacer, $x = 1.850 \pm 265$ g ($1.300-2.300$).

Las concentraciones de leptina en suero y LA se han determinado por RIA (Linco).

Resultados. Las concentraciones de leptina halladas se muestran en la siguiente tabla.

Leptina	Media	DS	Rango
RN peso adecuado	9,03	7,49	1,63-31,4 ng/ml
L. amniótico	2,84	2,95	0,84-9,90 ng/ml
Suero materno	18,9	10,04	2,86-41,9 ng/ml
RN con RCIU	2,37	1,69	0,60-7,57 ng/ml

En el grupo de los RN el peso de la placenta se correlacionó con los parámetros auxológicos del recién nacido. En este grupo la leptina materna se correlacionó significativamente con el peso del RN ($p = 0,04$), con la leptina del LA ($p = 0,001$) y con la del RN ($p = 0,05$); sin embargo la leptina del RN no se correlacionó con la leptina del LA. La leptina del RN no se correlacionó significativamente con ninguno de los parámetros auxológicos en este grupo. La leptina en el grupo de los RN fue más elevada que en los neonatos con RCIU. Al comparar un subgrupo de 6 RN con un subgrupo de 8 RCIU de edades de gestación similares (38 y 39 semanas), la leptina no resultó significativamente diferente ($p = 0,06$).

En el total de recién nacidos (RN + RCIU) estudiados la leptina sérica se correlacionó significativamente con EG ($p = 0,003$), PC, longitud y peso al nacer ($p < 0,0001$).

Conclusiones: 1. La leptina en suero materno se correlacionó con el peso y la leptina del recién nacido. 2. La leptina del LA no se correlacionó con ningún parámetro auxológico. 3. La leptina de los neonatos con RCIU no fue significativamente diferente a la leptina del RN sano.

28

VALORES PLASMATICOS DE LEPTINA EN SANGRE DE CORDON EN RECIÉN NACIDOS A TÉRMINO Y CON RETARDO DE CRECIMIENTO INTRAUTERINO

L. Gómez, D. Yeste, N. Potau, S. Riqué, M. Gussinyé, E. Amengual, A. Carrascosa

S. Adolescentes y Endocrinología Pediátrica, Hospital Materno-Infantil «Vall d'Hebron», Barcelona.

Se han determinado los valores de leptina en sangre de cordón mediante RIA (Linco Research, Inc.) en 113 gestaciones a término, 80 normales (RNAT) y 33 con retardo de crecimiento intrauterino (RCIU).

	Edad gestación (sem)	Peso (kg)+	Longitud (cm)+	Peso placenta (kg)+	Leptina (ng/ml)*
RNAT	39,3 ± 1,2	3,2 ± 0,4	49,2 ± 1	0,6 ± 0,1	8,5 ± 5,9
RCIU	38,2 ± 1,1	2,1 ± 0,2	44,7 ± 1	0,44 ± 0,08	4,3 ± 3,8

NG vs IGR: * $p < 0,05$; + $p < 0,01$

Se ha hallado una correlación positiva y estadísticamente significativa ($p < 0,005$) entre leptina y peso fetal ($n = 113$, $r = 0,41$) y peso placentario ($n = 62$, $r = 0,47$); en las poblaciones cuando se analizan conjuntamente. No hay correlación con el resto de parámetros antropométricos (longitud y perímetro cefálico).

Al analizar por separado la población con RCIU no se ha encontrado correlación de la leptina con el peso fetal, peso placentario ni resto de parámetros antropométricos.

Estos datos muestran que la leptina se halla en sangre de cordón umbilical de los recién nacidos a término y que está en relación con el peso fetal. La ausencia de correlación entre la leptina y RCIU puede ser el reflejo de un contenido graso fetal disminuido. La relación entre leptina y crecimiento fetal está por establecer.

29

LA OBESIDAD EN LA INFANCIA Y LA ADOLESCENCIA COMO MODELO DE SÍNDROME DE RESISTENCIA A LA LEPTINA

J. Argente¹, V. Barrios¹, J.A. Chowen², M.T. Muñoz¹, J. Pozo¹, M. Hernández¹

Hosp. Niño Jesús, ¹S. Endocrinología, Univ. Autónoma, ²Inst. Cajal, CSIC, Madrid.

Aunque se sabe que la leptina es producida por los adipocitos y posee lugares específicos de unión en el hipotálamo, su mecanismo de acción aún se ignora. No existen datos de niveles de leptina en niños sanos ni en niños obesos prepúberes.

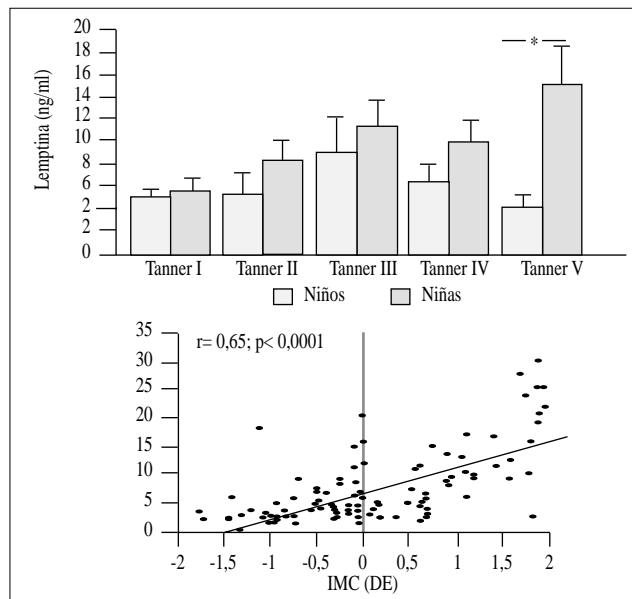
Objetivos: 1. Determinar los niveles circulantes de leptina en niños sanos en función de su sexo y desarrollo de maduración (Tanner I-V). 2. Analizar los niveles plasmáticos de leptina en pacientes pediátricos afectados de obesidad exógena.

Diseño. Se analizaron los niveles plasmáticos de leptina en 100 niños y niñas sanos en los diferentes estadios de desarrollo. Junto a ello se determinaron los niveles de leptina en 14 niños obesos prepúberes (índice de masa corporal -IMC- > 2 DE) en el momento del diagnóstico y tras 6 y 12 meses (m) de restricción calórica. La pérdida ponderal fue del 25% del IMC en DE a los 6 m y del 50% del IMC en DE a los 12 m.

Resultados. Los niveles de leptina en niños sanos variaron significativamente en función del estadio de desarrollo, correlacionándose con el IMC (ver figura), siendo bajos en ambos sexos en estadio Tanner I e incrementándose significativamente en el estadio III. En mujeres Tanner V el incremento fue mayor, mientras que los varones Tanner V experimentaron una reducción significativa.

Los pacientes obesos mostraron niveles de leptina significativamente elevados en el momento del diagnóstico, disminuyendo significativamente tras la pérdida ponderal (ANOVA: $p < 0,0001$). Los niveles de leptina en los pacientes obesos no se correlacionaron con el IMC en ningún momento del estudio.

Conclusiones: 1. El sexo y la edad deben ser tenidos en consideración al analizar los niveles de leptina. 2. Éstos se correlacionan estrechamente con el IMC en sujetos sanos no obesos. 3. Los niños afectos



tos de obesidad exógena pudieran presentar un síndrome de resistencia parcial a la leptina.

30

CONCENTRACIONES SÉRICAS DE LEPTINA EN PACIENTES ADOLESCENTES DE SEXO FEMENINO CON ANOREXIA NERVIOSA

L. Audí¹, A. Vidal-Puig², C. Mantzoros², D. Vargas¹, M. Gussinyé¹, M. Enrúbia¹, A. Carrascosa¹

¹Hospital Materno-Infantil «Vall d'Hebron». ²Beth Israel Hospital, Boston, USA.

Objetivos. Estudiar las variaciones en las concentraciones séricas de leptina en pacientes con anorexia nerviosa (AN), en función del estado nutricional y de la función gonadal.

Pacientes y métodos. Sesenta y un pacientes de sexo femenino con AN han sido estudiadas en tres situaciones clínicas distintas: I. Malnutridas y amenorreicas; II. Renutridas pero amenorreicas; III. Renutridas y con ciclos menstruales regulares. Todas las determinaciones han sido realizadas mediante técnicas de RIA.

Resultados:

	Grupo I	Grupo II	Grupo III
Número	30	21	18
Edad (a)	16,8 ± 1,7	17,3 ± 1,7	17,6 ± 1,8
Amenorrea (meses)	14,7 ± 9,3	18,8 ± 11,8	0
Reglas (meses)	0	0	11,0 ± 7,5
IMC (kg/m ²)	15,9 ± 1,8	20,5 ± 1,7*	21,0 ± 1,9*
Leptina (ng/ml)	3,8 ± 3,7	8,0 ± 4,2*	7,1 ± 3,3*
IGF-I (ng/ml)	222 ± 97	291 ± 108*	288 ± 79*
IGFBP-3 (ng/ml)	3.625 ± 981	3.854 ± 883	4.131 ± 742*
IGFBP-1 (ng/ml)	3,7 ± 4,0	2,5 ± 1,8	1,8 ± 1,5*
GH (ng/24 h)	6,4 ± 4,1	7,7 ± 4,4	10,7 ± 5,5*
E2 (pg/ml)	11,6 ± 11,5	30,8 ± 14,6*	51,6 ± 42,3**
SHBG (mmol/L)	77,3 ± 35,0	58 ± 26*	57 ± 21*

* $p < 0,05$ versus Grupo I; ** $p < 0,05$ versus Grupos I y II.

En el total de pacientes las concentraciones de leptina se correlacionan significativamente con el IMC ($r = 0,47$; $p < 0,001$), el IGF-I ($r = 0,24$; $p = 0,04$), la IGFBP-3 ($r = 0,28$; $p = 0,02$) y el E2 ($r = 0,34$; $p = 0,04$).

= 0,005). En el estudio longitudinal de 4 de estas pacientes en los tres grupos, las concentraciones de leptina aumentan progresivamente, siendo la diferencia entre los grupos estadísticamente significativa ($1,9 \pm 0,9$; $5,6 \pm 2,9$ y $8,9 \pm 3,5$; $p = 0,02$), mientras que el IMC ($14,1 \pm 2,5$; $21,1 \pm 1,6$ y $21,3 \pm 3,1$), el IGF-I (208 ± 140 ; 366 ± 57 y 262 ± 49) y el E2 ($7,2 \pm 9,4$; $32,8 \pm 8,5$ y $31,3 \pm 19,1$) no habían aumentado más entre los grupos II y III.

Conclusiones. Nuestros resultados demuestran, en pacientes con AN, cambios paralelos entre las concentraciones de leptina e indicadores del estado nutricional como el IMC y las concentraciones séricas de IGF-I. Aunque el estudio transversal no muestra ningún incremento en las concentraciones de leptina con la recuperación de la función cíclica ovárica, los datos longitudinales sugieren que la secreción de leptina podría aumentar de forma concomitante con la recuperación de las menstruaciones, mientras que los indicadores del estado nutricional ya no varían. Queda por demostrar si, de forma similar a como ocurre en ratones, el sexo femenino humano presenta un nivel crítico de leptina para la normalidad de la función gonadal.

31

ESTUDIO LONGITUDINAL DEL EJE GH/IGF-I/IGFBP-3/GHBP Y LEPTINA EN NIÑOS NACIDOS CON RETRASO DE CRECIMIENTO INTRAUTERINO DURANTE SU PRIMER AÑO DE VIDA

M.L. Granada¹, J. Bel², A. Natal², M.A. Llopis¹, L. Fluvà¹, W. Coroleu², E. Ortega², J. Prats²

¹Servicios de Bioquímica y ²Pediatría, Hospital «Germans Trias i Pujol», Badalona. Universidad Autónoma de Barcelona.

Introducción. Los niños con retraso de crecimiento intrauterino (RCIU) tienen un riesgo elevado de padecer un retraso de crecimiento posterior. Recientemente se ha descrito que sólo un 10-15% de estos niños permanecen con talla baja después de los dos años de vida. Los niveles séricos de IGF-I, IGFBP-3, GH, GHBP y leptina están relacionados con la secreción de hormona de crecimiento y el estado nutricional.

Objetivos. Los objetivos de este estudio han sido: 1) Investigar la evolución longitudinal de las concentraciones séricas de IGF-I, IGFBP-3, GH, GHBP y leptina en niños nacidos con RCIU durante el primer año de vida. 2) Evaluar la evolución del crecimiento de los niños nacidos con RCIU en este período de la vida. 3) Evaluar si estos parámetros biológicos son predictivos del patrón de crecimiento.

Pacientes y métodos. Se estudiaron 25 niños (11 niños, 14 niñas; edad gestacional: 35-40 semanas) nacidos pequeños para su edad gestacional (peso < P10 al nacer) mediante controles de los parámetros auxológicos: altura, peso, perímetro cefálico e índice de masa corporal (IMC) y extracciones de sangre al nacimiento (cordón umbilical) 1 mes ($n = 20$), 3 ($n = 23$), 6 ($n = 16$) y 12 ($n = 20$). En las muestras de sangre se determinaron IGF-I, IGFBP-3 y leptina mediante un RIA específico, GH con un inmunoensayo quimioluminiscente y GHBP por HPLC -filtración en gel.

Resultados. A los 3 meses, en el 60% de los niños se observó un retraso de crecimiento (< -2 SDS) para la longitud y el peso. A los 6 meses se observó un retraso de crecimiento en el 35% (longitud) y 25% (peso) de los casos. A los 12 meses, el retraso de crecimiento persistía en el 20% (longitud) y 25% (peso) de los pacientes.

En todo el grupo se observó una correlación positiva entre la edad y: GHBP ($p < 0,0001$), IGF-I ($p = 0,03$), IGFBP-3 ($p < 0,0001$), leptina ($p = 0,001$); y una correlación negativa entre la edad y GH ($p < 0,0001$). Además, se observó una correlación positiva entre la longitud (SDS) y

GHBP, IGFBP-3 y leptina ($p < 0,04$). Cuando la cohorte se estratificó en dos grupos (< -2SDS o > -2SDS para la longitud) para cada edad estudiada, no se observaron diferencias entre estos dos grupos en ninguno de los parámetros biológicos estudiados. A los 12 meses, sólo cuatro niños permanecían con retraso de crecimiento (longitud < -2SDS). No se encontraron diferencias entre este grupo y los otros pacientes para ningún parámetro estudiado en las diferentes edades (0, 1, 3, 6, 12 meses).

Conclusiones: 1. La GHBP y la leptina se correlacionan significativamente con la longitud y el peso expresados en SDS para la edad. 2. Ninguno de los parámetros biológicos estudiados fue predictivo del retraso de crecimiento al año de vida.

(Este estudio ha sido financiado por Pharmacia-Upjohn)

32

ALTERNACIONES DEL EJE GH/IGF-I EN LA DIABETES MELLITUS DEPENDIENTE DE LA INSULINA EXPERIMENTAL

S. Busiguina¹, J.A. Chowen¹, L.M. García-Segura¹, I. Torres-Alemán¹, J. Argente²

¹Instituto Cajal, CSIC, Universidad Autónoma y ²Hospital Niño Jesús. Madrid.

La existencia de un síndrome de resistencia parcial a la GH y la potencial pérdida de talla final en pacientes pediátricos diabéticos dependientes de la insulina, justifica la posible existencia de anomalías en el eje GH/IGF-I en estos pacientes.

Objetivos: 1) Investigar cambios en los niveles de ARNm de GH, IGF-I, rGH, rIGF-I e IGFBP-2 en órganos periféricos (músculo e hígado), hipotálamo e hipófisis en ratas Wistar con diabetes experimental; 2) Estudiar la expresión de los genes de somatostatina (SS) y GHRH en los mismos animales.

Material y métodos. Se emplearon ratas Wistar macho de 250 g. Se administró estreptozotocina (STZ) (100 mg/kg). La presencia de hiperglucemia, glucosuria y cuerpos cetónicos en orina generó el establecimiento de dos grupos: I) Tratado con dos dosis/día de insulina NPH para mantener niveles de glucemia próximos a la normalidad ($n = 15$); II) Tratado con una dosis de insulina NPH (1 U/día) para mantener viables los animales, aunque mal controlados ($n = 15$). Los niveles de glucemia se midieron diariamente mediante autoanalizador. Se incluyó un tercer grupo o control (III) ($n = 15$), no tratado con STZ. Tras 3 semanas, se sacrificaron los animales.

Resultados. El ARNm de IGF-I en hígado está ↓ en grupo II (ANOVA, $p < 0,01$), volviendo a la normalidad con dosis adecuadas de insulina. Un fenómeno similar se observa en el hipotálamo. Por el contrario, no se aprecian diferencias en músculo ni hipófisis. El ARNm de rIGF-I está ↑ en músculo y el tratamiento con insulina no lo modifica (ANOVA, $p < 0,005$). Por el contrario, se encontraron ↓ en el hipotálamo del grupo II y el tratamiento con insulina los normalizó ($p < 0,01$). El ARNm de IGFBP-2 se encontró ↑ en el hígado del grupo II, volviendo a la normalidad tras tratamiento con insulina (ANOVA, $p < 0,01$). Un fenómeno similar se observó en hipófisis, aunque los niveles no se modificaron tras tratamiento con insulina. El ARNm en GH está muy ↓ en hipófisis (ANOVA, $p < 0,05$). El ARNm de rGH está ↓ en el hígado, volviendo a la normalidad tras tratamiento con insulina (ANOVA, $p < 0,003$). El ARNm de GHRH y SS está ↓ en el hipotálamo de las ratas diabéticas, volviendo a valores normales tras tratamiento con insulina.

Conclusiones: 1. El eje GH-IGF está alterado en la diabetes experimental. 2. Existen alteraciones en la expresión de los péptidos hipotalámicos e hipofisarios debido a la insulinopenia. 3. Las alteraciones en el eje GH-IGF no siempre son reversibles.

1

RELACION INTERMAXILAR Y DENTARIA EN EL SINDROME DE TURNERE. Valles Bolaños¹, A.J. España López², J.P. López Sigüero³¹Profesora de la Facultad de Odontología, Universidad de Granada.²Licenciado en Odontología. ³Adjunto Clínico, Unidad de Endocrinología Pediátrica, Hospital Materno Infantil, Málaga.

Objetivos. Este trabajo tiene por objetivos determinar clínicamente las relaciones existentes entre ambos maxilares y la oclusión dentaria en el síndrome de Turner (ST).

Material y método. En nuestro trabajo hemos explorado la cavidad bucal de 24 niñas con síndrome de Turner. Las edades están comprendidas entre 4 y 16,16 años, siendo la edad media de 11,01 años. Para la exploración clínica hemos utilizado espejo intrabucal, explorador dental de punta fina (sonda exploradora) y luz ambiental. Para la determinación de la relación entre ambos maxilares, así como entre los dientes superiores e inferiores se mantenía a las pacientes en su oclusión habitual. Para este último propósito seguimos la clasificación de Angle. El resalte incisivo se midió con regla milimetrada, distancia entre los incisivos superiores e inferiores, medida entre sus bordes incisales y paralela al plano oclusal. La sobremordida incisiva fue considerada como la distancia entre los bordes incisales de incisivos superiores e inferiores tomada perpendicular al plano oclusal.

Resultados y discusión. Los resultados de este trabajo muestran que las niñas con ST van a tener una elevada tendencia a presentar aumento en el resalte incisivo -overjet-. Esta característica podría explicarse, en parte, por el mayor retrognatismo del maxilar inferior respecto al superior. El cromosoma X parece ser que tendría efecto en la relación anteroposterior de ambos maxilares respecto a la base del cráneo, y ese efecto sería mayor en la mandíbula que en el maxilar superior, así la falta de este cromosoma determinaría retrognatismo de ambos maxilares, siendo mayor en el maxilar inferior. Lo contrario sucede cuando se adiciona uno o más cromosomas X, así por ejemplo en la cromosomopatía XXXXY ambos maxilares presentan un severo prognatismo respecto a la base del cráneo. En las pacientes de nuestro estudio hallamos también una elevada tendencia a la mordida cruzada lateral, sobre todo bilateral. Esta anomalía podría ser debida a que el maxilar superior es más estrecho y de forma ojival respecto al inferior en estas pacientes, esta última característica la presentaron más del 70% de las niñas de este trabajo. Respecto a la relación molar más frecuente hallada fue la maloclusión clase II de Angle.

2

HIPOCRECIMIENTO Y MOSAICISMO TURNERIANO MATERNO

L. Fidalgo Marrón, E. Domínguez Vega, M.J. Martínez Sopena

Departamento de Pediatría, Hospital Clínico Universitario, Valladolid.

El embarazo espontáneo es excepcional en pacientes afectas de mosaicismo turneriano; un elevado porcentaje de los mismos cursa con pérdidas fetales y anomalías malformativas. Hemos tenido la oportunidad de diagnosticar un mosaico Turner en la madre de un paciente varón afecto de hipocrecimiento, que mostraba una talla baja patológica.

El niño tiene en la actualidad 6 años y 1 mes, talla 98,8 cm (-3,44 DS), edad ósea 4 años y 10 meses, y situación similar en DS desde los 2 años y 9 meses de edad en que comienza su control clínico. El peso al nacimiento, 2,600 kg, para gestación a término (talla desconocida), le sitúa en la frontera del retraso de crecimiento intrauterino.

El estudio dinámico de GH presenta respuesta de 9 ng/ml en la p. de insulina y 8,6 ng/ml en la de ornitina; IGF-I 70 ng/ml, e IGFBP-3 2,34 mcg/ml. El pronóstico de talla es de $155,8 \pm 4,7$ cm.

La talla diana del paciente se sitúa en $151,9 \pm 6,5$ cm (TP 157, TM 133,8 cm). Se practicó en la madre -40 años de edad, menarquía a los 17 años y ciclos regulares posteriores- una prueba de ornitina con pico secretorio de 23,8 ng/ml e IGF-I de 181 ng/ml. El cariotipo materno mostró un mosaicismo 46 XX/45 X0, con distribución porcentual respectiva del 91%-9%. En un segundo cariotipo, el 100% de las metafases analizadas -que fueron sólo 20- resultaron ser 46 XX.

Conclusiones. 1. Se debe tener en cuenta la eventualidad de un mosaicismo turneriano materno en los casos de antecedente de tallas bajas patológicas. 2. Tales situaciones coexistirán de forma frecuente con RCIU. 3. Podría argumentarse que el tratamiento sustitutivo con GH (¿dosis?) mejorará la talla futura de los hijos.

3

SINDROME DE TURNER: FENOTIPOS CON ISOCROMOSOMA X

P. Gil del Alamo, I. Cano, R. Aguado, M. Suárez

Servicio de Endocrinología, Complejo Hospitalario de León.

En los años 60 se describieron los primeros casos de síndrome de Turner con un isocromosoma X. Actualmente se sabe que este cariotipo aparece aproximadamente en el 15% de las pacientes con disgenesia gonadal y que puede cursar con diversos fenotipos. En este trabajo describimos dos casos con síndrome de Turner con cariotipo 46 X,i(Xq). El primer caso fue diagnosticado casualmente en una paciente de 47 años que consultó por hipertiroidismo autoinmune. La paciente presentaba amenorrea primaria, insuficiencia aórtica de grado I, hipertensión pulmonar moderada, insuficiencia mitral ligera, presencia de vello pubiano, normal desarrollo mamario y una estatura de 150 cm. El segundo caso fue diagnosticado a los 14 años y medio por retraso de desarrollo sexual. En el momento del diagnóstico presentaba una talla de 146,2 cm, acortamiento del cuarto metacarpiano, cubito valgo, psoriasis, ausencia de caracteres sexuales secundarios y amenorrea primaria. Los pocos casos descritos en la literatura con isocromosoma X cursan con talla baja y disgenesia gonadal aunque se han descrito casos con menarquía espontánea. Las dos pacientes descritas presentaban una talla por encima del percentil 90 de las tablas de crecimiento para este síndrome pero inferiores al percentil 3 de las tablas para la población normal. En los dos casos además de la amenorrea primaria, existía algún tipo de trastorno autoinmune y otros estigmas típicos de este síndrome. A pesar de estos datos, el diagnóstico en ambos casos fue tardío. Es por ello necesario recordar la existencia en este síndrome de variedades cariotípicas y fenotípicas para hacer un diagnóstico precoz e iniciar a tiempo los tratamientos adecuados para mejorar la calidad de vida.

4

TALLA FINAL EN PACIENTES CON SINDROME DE TURNER TRATADAS CON HORMONA DE CRECIMIENTO (GH) VS GH MAS OXANDROLONA

J. Ares, J. Barreiro, J.R. Castro, C. Hernández, M. Pombo

Unidad de Endocrinología Pediátrica, Departamento de Pediatría, Complejo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela.

Introducción. El uso de la hormona de crecimiento recombinante sola o en combinación con esteroides anabolizantes ha mostrado un incremento en la velocidad de crecimiento así como un aumento de

la talla proyectada (TP). Sin embargo, hasta el momento, hay pocos datos sobre talla final (TF) que permitan confirmar la bondad de estos tratamientos y decidir con cuál se obtiene un mayor beneficio.

Objetivos. Analizar la talla final de las pacientes con síndrome de Turner que han finalizado el tratamiento (GH o GH y oxandrolona), y determinar si existe diferencia entre ambos grupos.

Pacientes y métodos. Quince pacientes con síndrome de Turner iniciaron tratamiento con hormona del crecimiento a la edad de $10 \pm 2,3$ años durante $5,3 \pm 1,7$ años. Siete recibieron sólo GH y 8 además oxandrolona ($3,4 \pm 1,5$ años). A la edad ósea de 12,5 años se inició en todas ellas tratamiento estrogénico. El seguimiento auxológico se efectuó cada seis meses y se utilizaron los estándares publicados por Ranke para el cálculo de las SDS de talla y la TP. La edad ósea fue determinada por el método de Greulich y Pyle.

Resultados. El 53% alcanzaron una TF igual o superior a 150 cm. El beneficio obtenido (TF-TP) fue mayor de 2 cm en un 46,6%. Una respuesta excelente (> 5 cm) se observó en un 33,3% de las pacientes, no alcanzando la TP un 40%. La TF-TP se correlacionó negativamente con la altura al inicio del tratamiento expresada en SDS ($r = -0,7$; $p = 0,005$). La talla final fue mayor en las que habían recibido terapia combinada, si bien la diferencia no es estadísticamente significativa entre ambos grupos.

Conclusiones. Los resultados muestran un incremento de talla menor que los publicados por otros autores, si bien existe una gran variación entre las pacientes. En relación a los dos tipos de tratamiento, la combinación de GH y oxandrolona se mostraría tanto o más efectiva que la monoterapia con GH.

5

NEUROFIBROMATOSIS TIPO 1

E. Domínguez Vega, L. Fidalgo Marrón, M.J. Martínez Sopena
Departamento de Pediatría, Hospital Clínico Universitario, Valladolid.

La neurofibromatosis (NF I) asocia a veces a patología endocrina, aunque en particular el déficit de GH suele demostrarse en pacientes que han sido sometidos a irradiación intracraneal. La talla baja (TB) se encuentra en el 50% de series de niños y adultos (< 25 percentil), sin correlación entre TB y anomalías esqueléticas o lesiones intracraneales. La etiología del hipocrecimiento permanece ignorada. Presenta-

	Caso 1	Caso 2	Caso 3
Situación inicial			
Edad cron./ (Retraso óseo)	10,7 (-1m)	10,7 (-2a.5m.)	10,1 (-12m.)
Talla: cm (DS)	118 (-4)	121 (-3,5)	124 (-2,3)
P. insulina: Pico (ng/ml)	4,2	1,7	8,5
P. ornitina: Pico (ng/ml)	7,8	5,6	10,5
Tratamiento GH			
Edad cron./ (Retraso óseo)	14,6 (-3m.)	12,7 (-2a.2m.)	-
Talla: cm (DS)	131 (-4)	128,5 (-3,5)	-
Pronóstico talla inicial	$149,4 \pm 3,5$	$157,3 \pm 3$	-
Ritmo crec. previo	3cm/año	3,3 cm/año	-
Duración tratamiento	2a.7m.	3a.1m.	-
Ritmo crec.: 1°/2°/3° año	8,2-8,6-5,4	6-4,6-5	-
Situación final			
Edad cron./ (Retraso óseo)	18a.(=)	18a. (=)	17,3 (-1a.)
Talla: cm (DS)	156 (-3,2)	158 (-2,9)	159 (-2,6)
Pronóstico talla	-	-	$163,7 \pm 2$

mos 3/7 hermanos varones con NF I (madre, T 156 cm, y abuelo materno afectos). Los 2 primeros fueron tratados con GH y presentaban un único neurofibroma en cola de ceja. Las manchas de café con leche eran numerosas ($> a 100$ en los 3) y los TAC periódicos normales. El resumen clínico se adjunta en la tabla 1.

Comentarios: 1. La situación de nuestros pacientes es diversa: probable mejoría tras el empleo de GH en el primer caso; talla final más favorable en el tercer caso, cuyopunto de partida era también mejor. 2. No debe minimizarse el riesgo de talla baja en NF con escasas manifestaciones clínicas, efectuando pronósticos de talla realistas que puedan reconocer la posibilidad de una talla futura baja. 3. Estudios genéticos complementarios tras la localización del gen causal (brazo largo del cromosoma 17), puedan quizás explicar en el futuro la alta incidencia de talla baja y las diferencias individuales.

6

TESTS DE ESTIMULO DE GH DISOCIADOS EN NIÑOS CON TALLA BAJA IDIOPATICA: IMPLICACIONES CLINICO-ANALITICAS

M.L. Granada¹, L. Audi², M.A. Llopis¹, F. Hermoso³, J. del Valle³, M.D. Rodríguez-Armao³, J. Bel¹, C. Luzuriaga³, A. Rodríguez³, E. Gallego³, A. Sanmartí¹, M.V. Marcos³, F. Rivas³, R. Cañete³, I. Tarazona⁴, F. Marín⁴

¹Hospital «Germans Trias i Pujol», Badalona. ²Hospital «Vall d'Hebron», Barcelona. ³Hospitales participantes. ⁴Departamento Médico, Lilly, S.A. Madrid.

Objetivos. Valorar si la existencia de resultados disociados en dos tests farmacológicos de estímulo de la GH en niños con talla baja idiopática, tiene algún impacto en sus características auxológicas y analíticas.

Sujetos y métodos. Cuarenta y cinco niños varones con talla baja (talla $< p3$ y velocidad de crecimiento $< p25$) se dividieron en 2 grupos dependiendo de su respuesta a dos estímulos de GH (hipoglucemia insulínica y clonidina): 1) grupo «tests congruentes»: en ambos tests se producía un pico de GH $> 7,5$ ng/mL (Hybritech) ($n = 15$); y 2) grupo «tests disociados»: en uno de los dos tests se observó un pico de GH $\leq 7,5$ ng/mL ($n = 30$). En todos los casos el peso de los niños estaba comprendido en el rango de ± 2 SDS del correspondiente a su edad-talla. En muestras obtenidas en dos días diferentes, se determinaron los siguientes parámetros: IGF-I (Mediagnost), IGFBP-3 (Nichols), GH en orina de 24 horas (Biomerieux), GHBP (HPLC) y testosterona total (Spectria). La edad ósea se determinó por TW-RUS por un único observador.

Resultados. Veintiséis de los 30 niños con tests disociados presentaron un pico superior de GH con el test de clonidina, mientras que 4 lo hicieron con la hipoglucemia insulínica. Desde el punto de vista auxológico, el único dato estadísticamente significativo fue la mayor prevalencia de sujetos prepuberales en el grupo de congruentes, 10/15 (66,7%), vs 9/30 (30%) en el grupo de disociados ($p = 0,018$). Analíticamente, no existieron diferencias en los parámetros hormonales estimados entre los dos grupos analizados, exceptuando el pico de GH tras la hipoglucemia insulínica (media \pm DS: congruentes $11,2 \pm 4,6$ ng/mL vs disociados $5,5 \pm 2,1$ ng/mL; $p = 0,003$).

Conclusión. En la muestra analizada de niños con talla baja idiopática, la existencia de dos tests disociados de estímulo de GH no se asoció a diferencias en las características auxológicas ni analíticas con respecto a los niños con los dos tests congruentes.

IMPACTO DE LA APLICACION DE LA EDAD OSEA VS LA EDAD CRONOLOGICA SOBRE LA UTILIDAD DIAGNOSTICA DE LAS DETERMINACIONES DE IGF-I E IGFBP-3 EN NIÑOS CON TALLA BAJA

F. Hermoso¹, L. Audi², M.L. Granada³, M.A. Llopis³, J. del Valle⁴, M.D. Rodríguez-Arno⁴, J. Bel³, C. Luzuriaga⁴, A. Rodríguez⁴, E. Gallego⁴, A. Sanmartí³, M.V. Marcos⁴, F. Rivas⁴, I. Tarazona⁵, F. Marín⁵
¹H.C.U. Valladolid. ²Hospital «Vall d'Hebron», Barcelona. ³Hospital «Germans Trias i Pujol», Badalona. ⁴Hospitales participantes. ⁵Departamento de Investigación Médica, Lilly, S.A. Madrid.

Objetivos. Valorar la sensibilidad, especificidad y el valor predictivo positivo (VPP) para el diagnóstico de deficiencia de GH (GHD), de las determinaciones de IGF-I e IGFBP-3 estandarizadas para edad y sexo (Z-score), dependiendo de la aplicación de la edad ósea (EO) vs la edad cronológica (EC) en una población de niños españoles.

Sujetos y métodos. Setenta y cuatro niños varones con talla baja (talla < p3 y velocidad de crecimiento < p25) se dividieron en dos grupos según su respuesta a dos estímulos clásicos de GH: 1) grupo «déficit de GH» (pico GH < 7,5 ng/mL (Hybritech) tras dos tests de estímulo -clonidina e hipoglucemia insulínica-) (n = 23); 2) grupo «talla baja idiopática» (al menos un test de estímulo con GH > 7,5 ng/mL) (n = 51); y 3) grupo «normal»: niños con talla y ritmo de crecimiento normales (talla > p10 para talla media paterna y velocidad de crecimiento > p25) (n = 12). La IGF-I (Mediagnost) y la IGFBP-3 (Nichols) se determinaron en muestras obtenidas en dos días diferentes en los niños con talla baja. En los niños normales sólo se realizó una extracción. La EO se determinó por el método de TW-RUS por un único lector que desconocía los datos auxológicos y la EC de los sujetos. Los resultados de IGF-I e IGFBP-3 fueron estandarizados con respecto a los valores de referencia de la población de la misma edad. En ambos casos, dada la ausencia de distribución normal de los datos, se trabajó con una distribución lognormal.

Resultados. Estableciendo el punto de corte del Z-score en < -2 sds se observaron los siguientes resultados:

	IGF-I (sds) (EC)	IGF-I (sds) (EO)	IGFBP-3 (sds) (EC)	IGFBP-3 (sds) (EO)
Sensibilidad	34%	22%	13%	13%
Especificidad	89%	95%	100%	100%
VPP	54%	63%	100%	100%

Conclusiones. En la presente serie, la aplicación de la EC o la EO para el cálculo del Z-score no modificó la validez de la determinación de IGFBP-3 para el diagnóstico de GHD. Sin embargo, la aplicación del Z-score en relación a la EO mejoró significativamente el VPP y la especificidad de la determinación de IGF-I.

RELACION ENTRE LA VELOCIDAD DE CRECIMIENTO ESTANDARIZADA Y LA EXPLORACION DEL EJE GH/GHBP/IGF-I/IGFBP-3 EN NIÑOS CON TALLA BAJA

L. Audí¹, M.L. Granada², M.A. Llopis², F. Hermoso², J. del Valle³, M.D. Rodríguez-Arno³, A. Rodríguez³, J. Bel, A. Sanmartí³, C. Luzuriaga³, E. Gallego³, F. Rivas³, M.V. Marcos³, R. Cañete³, I. Tarazona⁴, F. Marín⁴
¹CIBBM «Vall d'Hebron», Barcelona. ²Hospital «Germans Trias i Pujol», Badalona. ³Hospitales Participantes. ⁴Dpto. Médico Lilly, Madrid.

Objetivos. Valorar en una población de niños con talla baja (< -

2SDS) las diferencias en el estado del eje GH/IGF-I/IGFBP-3 en función de la velocidad de crecimiento (VC) durante el año anterior a la exploración hormonal.

Pacientes y métodos. Setenta y nueve niños varones con talla baja (talla < -2SDS y velocidad de crecimiento < P25) han sido hormonalmente explorados mediante dos tests de estimulación de la secreción de GH (hipoglucemia insulínica y clonidina), en los que también se han analizado las concentraciones séricas de IGF-I, IGFBP-3 y GHBP, así como la excreción urinaria de GH en dos muestras de 24 h. La GH sérica se determinó mediante un IRMA de Hybritech, el IGF-I mediante un RIA de Mediagnost, la IGFBP-3 mediante un RIA de Nichols, la GHBP mediante HPLC-gel filtración y la GH urinaria mediante un IRMA de Biomérieux.

Resultados. La subdivisión de los pacientes en función de su VC estandarizada (VC > -2SDS, n= 31 ó VC ≤ -2SDS, n= 48) permite detectar diferencias estadísticamente significativas en la respuesta máxima de la GH a la estimulación con clonidina (12,7 ± 8,3 vs 8,4 ± 6,2 ng/ml; p = 0,18) y en las concentraciones de IGF-I y de IGFBP-3 estandarizadas (IGF-I-SDS: -0,4 ± 1,2 vs -1,4 ± 1,7, p = 0,003; IGFBP-3-SDS: 0,01 ± 0,8 vs -0,49 ± 1,38, p = 0,04). Por el contrario, no se han detectado diferencias significativas en la respuesta máxima de la GH a la estimulación con hipoglucemia insulínica, en las concentraciones en valores absolutos de IGF-I y de IGFBP-3, en las concentraciones de GHBP ni en la excreción de GH.

Conclusiones. Los resultados obtenidos en un grupo de pacientes varones con talla baja permiten observar que los parámetros más sensibles y que mejor se relacionan con la intensidad del retraso progresivo de crecimiento (VC ≤ -2SDS) son la respuesta de la GH a la estimulación con clonidina y las concentraciones estandarizadas para la edad y sexo de IGF-I y de IGFBP-3.

SISTEMA AUTOMATIZADO DE EVALUACION DE LA MADURACION OSEA (MO) APLICADO AL METODO TW2

A. Suanes Cabello, R. Cañete Estrada
 Unidad de Endocrinología Pediátrica, Hospital Universitario «Reina Sofía», Córdoba.

Introducción. En las últimas décadas se ha iniciado la aplicación de nuevos procedimientos informáticos de análisis de imagen a la valoración de la MO, con el objetivo de soslayar los problemas de los métodos tradicionales. Estos procedimientos pretenden, esencialmente, evitar la subjetividad, reducir el tiempo de ejecución y aumentar la continuidad de la escala de maduración. Las transformadas de Fourier se han convertido en una técnica clásica en el reconocimiento de formas, caracterizadas por ofrecer una descripción de la forma del objeto «flexible», «completa» e invariable a traslaciones, rotaciones o escalas, lo cual facilita la identificación de cualquier tipo de objeto, independientemente de su posición y tamaño. En este trabajo se examina la aplicación a los estándares del método TW 2 de MO de un sistema de análisis de imagen basado en las transformadas mencionadas.

Material y métodos. Se ha evaluado la MO en 200 radiografías de mano y muñeca izquierdas (técnica de Tanner) obtenidas de 45 niños con edades entre los 2 y los 18 años. Siguiendo el método TW 2 manual o tradicional se ha determinado el estadio madurativo de cada hueso. Para facilitar los cálculos estadísticos la designación de los estadios se ha sustituido por un valor numérico de 0 a 9 según un or-

den de maduración creciente. Asimismo, se ha valorado la MO de forma automatizada mediante un programa de reconocimiento de formas (IMAGO-2) basado en los descriptores de Fourier. Hemos utilizado como «patrón» los esquemas de los estadios descritos en el método TW 2. La imagen del hueso problema, tras ser captada por una cámara de vídeo y digitalizada, es clasificada por comparación estadística de la matriz de su coeficiente de Fourier con las previamente determinadas para cada uno de los esquemas de los estadios óseos estándares (método TW 2). Al igual que en el procedimiento manual también se ha asignado un valor numérico entero a los estadios informatizados. Se estudia la concordancia de la edad ósea valorada de manera manual o tradicional (método TW 2) y la determinada computarizadamente. Para ello se ha realizado una estadística descriptiva (media, mediana, rangos...) y el test de Wilcoxon para comprobar hueso a hueso el estadio de madurez entre los dos sistemas.

Resultados. El procedimiento informatizado presenta una tendencia general a proporcionar valores de estadios al manual. Los resultados varían según el tipo de hueso considerado. No hay diferencias significativas entre los estadios medios por ambos métodos (manual e informatizado) para el hueso radio y el V metacarpiano. El menor grado de concordancia lo hemos observado para el III metacarpiano y las falanges. Hemos comprobado una concordancia para los huesos del carpo mejor que la de las falanges pero inferior al radio y V metacarpiano. En el carpo los peores resultados son los del hueso grande y los mejores para el semilunar y escafoides.

Conclusiones. Los métodos informatizados de reconocimiento de formas suponen un avance en la objetividad y tiempo de ejecución de la valoración madurativa ósea. Sin embargo, no resuelven todas las cuestiones, e incluso plantean otras nuevas. El rendimiento está influenciado por el tipo de hueso valorado y, esencialmente, por la calidad de la placa radiográfica. Nuestros resultados indican peor reproducibilidad que la obtenida por otros autores (método CASAS), lo cual, probablemente se relaciona con las diferencias en las «imágenes patrón» empleadas.

10

DIVERGENCIAS ENTRE LOS SCORES (TW 2) DE MADURACION OSEA (MO) REALIZADOS POR METODOLOGIA TRADICIONAL Y/O INFORMATIZADA

A. Suanes Cabello, R. Cañete Estrada

Unidad de Endocrinología, Hospital Universitario «Reina Sofía», Córdoba.

Introducción. Gran parte de las dificultades del método TW 2 se relacionan con el sistema de cotación o ponderación, pues se asumen criterios con cierto grado de arbitrariedad. Se considera que los estadios óseos de cada uno de los huesos reflejan el mismo grado de madurez aunque sean diferentes. Esto, unido a dificultades en la evaluación de algunos huesos, y a la intención de evitar que el gran número de metacarpianos y falanges supusiera una minusvaloración de la contribución del resto de huesos, obligó a seleccionar unas puntuaciones para los estadios que minimizaran la disparidad con las específicas de cada hueso, y a agruparlas en scores (20 huesos, RUS y CARPO). Para Tanner y cols. deberían eliminarse de la valoración aquellos huesos con altas correlaciones, pues sólo facilitarían información redundante. Otros opinan que la evaluación de una característica subyacente, como la MO, de forma indirecta requiere de los indicadores con más correlación, y en el mayor número posible. En este trabajo se estudian las divergencias entre los tres scores determinados de forma manual o informati-

zada, con la pretensión de obtener información sobre la influencia de los sistemas de ponderación y el número y características de los huesos susceptibles de incluirse en los métodos de valoración de MO.

Material y métodos. Se ha estudiado la MO en 200 radiografías de mano y muñeca izquierdas realizadas a niños con edades comprendidas entre 2 y 18 años. Se ha determinado la edad ósea por los tres scores de forma manual. Asimismo, se ha otorgado a cada hueso el estadio madurativo (TW 2), pero sustituyendo la asignación de letras por una numérica de 0 a 9 en orden de maduración creciente. Esto ha permitido conseguir variables que expresan los estadios de maduración, de manera independiente, de los huesos incluidos en los tres scores. Se ha valorado, además, la MO de forma informatizada por un programa de reconocimiento de formas (IMAGO-2) basado en las transformadas de Fourier. Se utiliza como estándar de referencia los esquemas de los estadios del método TW 2. La imagen del hueso en estudio, tras ser captada por una cámara de vídeo y digitalizada, es clasificada por comparación estadística de la matriz de su coeficiente de Fourier con las previamente determinadas para los esquemas de los estadios óseos de referencia mencionados. La asignación a los estadios informatizados de un valor numérico entero ha facilitado definir tres variables que reflejan, respectivamente, el estadio medio de las puntuaciones RUS, CARPO y 20 huesos. Se han analizado las diferencias entre los scores calculados de forma manual (como edad ósea y como valor de estadio medio) e informatizada. También se incluye el estudio de la concordancia entre la determinación manual e informatizada de los huesos en estos scores. Se han utilizado las pruebas estadísticas: estadística descriptiva, análisis de la varianza, pruebas de Newman-Keuls y test de Wilcoxon.

Resultados. En el estudio de la concordancia de la edad ósea por TW 2 manual se observa la sobrevaloración del score RUS respecto al resto. En el análisis de los estadios medios determinados manualmente de los huesos incluidos en los tres scores no se encuentran diferencias significativas entre los estadios medios de RUS y 20 huesos, y sólo ligeras con el CARPO. Por el procedimiento informatizado los valores del estadio medio del CARPO son mayores a los del RUS y 20 huesos. El método automatizado facilita valores menores en las tres modalidades (RUS, CARPO y 20 huesos) que el manual.

Conclusiones. Las puntuaciones o sistemas de cotación aplicados a los estadios madurativos influyen en la valoración madurativa global. Esto se manifiesta en los diferentes resultados observados según se utilice, o no, el sistema de cotación TW 2 en la evaluación. Se aprecian diferencias en la evaluación madurativa en función del tipo de hueso examinado. Esto indicaría que para disminuir el número de huesos a valorar deberían reducirse sólo los del mismo tipo o clase. Se comprueban discrepancias en la determinación de la maduración entre los tres scores TW 2; las mayores son entre el CARPO y el resto.

11

ANALISIS GENETICO MOLECULAR DE ACONDROPLASIA E HIPOCONDROPLASIA

B. Ezquieta¹, A. Oliver², J.M. Varela¹, C.M. Jariego¹, M. Oyarzábal, I. González-Casado², F. Rubio², P.G. Gancedo¹, R. Gracia²

Servicios de ¹Bioquímica y ²Endocrinología Pediátrica, Hospital «La Paz», Madrid.

La acondroplasia (A) y la hipocondroplasia (H) son displasias óseas de carácter autosómico dominante que fueron ya definidas en 1973 por McKusick como formas alélicas. Recientemente, ello ha sido pues-

to de manifiesto mediante el análisis molecular, encontrándose que ambas patologías se deben a mutaciones en el receptor 3 del factor de crecimiento de fibroblastos (FGFR3). Las mutaciones puntuales Gly380Arg en el dominio transmembrana, y la Asn540Lys en la región próxima al sitio catalítico tirosina kinasa del FGFR3 están dando cuenta de un elevado porcentaje de alelos mutados en A y H, respectivamente. La mutación afecta a uno sólo de los alelos en concordancia con su herencia dominante y se produce «de novo» con una extraordinaria frecuencia.

Nos hemos planteado realizar un análisis preliminar a nivel molecular estudiando 15 pacientes (8 A, 4 H que presentaban los rasgos fenotípicos y radiológicos típicos de la enfermedad y 3 displasias óseas no filiadas), así como 10 controles no afectados. El estudio se ha hecho mediante amplificación por PCR y análisis de restricción con los enzimas SfcI para A y BspMI para H. Hemos encontrado que el 100% (8/8) de las A presentaron la mutación Gly380Arg. Un 75% de las H (3/4) presentaron la mutación Asn540Lys. En el momento presente estamos ampliando la serie en estudio y completando el «screening» de los pacientes no caracterizados con otras mutaciones.

12

ALTERACIONES DEL CRECIMIENTO DEBIDAS A OSTEOCONDRODISPLASIAS

C. Cañedo, J. Prieto, C. San Segundo, E. Alvarez, P. Pérez, J. Cedeño, S. Rivas

Unidad de Endocrinología Pediátrica, Hospital Universitario, Salamanca.

Las tallas bajas por alteraciones óseas en ocasiones son de diagnóstico evidente. Otras veces presentan datos clínicos de más difícil identificación. Describimos los datos característicos de nuestras observaciones de osteocondrodisplasias (OC).

Material y métodos. Se recogen 13 observaciones de OC (primera consulta o revisión) de los tres últimos años. Se valoran signos guía y datos antropométricos.

Resultados. Acondroplasia (2): Nanismo micromélico disarmónico, macrocefalia, dismorfia facial (Figs. 1-3). Diagnóstico neonatal. Hipocondroplasia (5): Fenotipo menos acentuado que en el caso anterior (Figs. 4-5). Antropometría: edad x diag. 4,1 años. Talla -3DE (dos tratados con hGH 7 años -3,4DE, -2,4DE), EO = EC, P. cef. > P97. Displasia diastrófica (1): Pies equino varos, retracciones articulares, anomalías en manos y pies, anomalías en pabellones auriculares (Figs. 6-7). Diag. neonatal. Condrodisplasia punctata (2): Acortamiento de extremidades, retracciones musculares y articulares, ensanchamiento metafisario y calcificaciones puntiformes en puntos de osificación (Figs. 8-9-10). Diag. neonatal. Acrodisostosis (1): Manos y pies cortos con dedos deformes y antebrazos cortos con tendencia a retracción flexora de los codos (Figs. 11-13). Antropometría: edad 13,2 años, talla -3,2DE, CI -55. Displasia espondilometafisaria (1): Afectación de metáfisis y columna con miembros cortos sin anomalías de cráneo y cara. Acortamiento de huesos largos con alteraciones metafisarias, cordedad cueros femorales (Figs. 14-15). Antropometría: edad diag. 10 años, talla -2,7DE. Enfermedad de Pyle (1): Imágenes metafisarias en matraz de Erlenmeyer, afectación huesos de la cara. Antropometría: edad 5,2 años, talla -1,6DE.

Comentarios y conclusiones. El dato peculiar de los hipocrecimientos óseos es el ser disarmónico y la frecuente asociación con deformidades. El diagnóstico definitivo requiere estudio radiológico de las epífisis, metáfisis y diáfisis de los huesos largos y de los huesos del cráneo y de la columna vertebral.

13

HIPOCRECIMIENTOS GENÉTICOS DISMORFICOS NO CROMOSOMICOS

P. Pérez, J. Prieto, C. Cañedo, E. Alvarez, C. San Segundo, J. Cedeño, S. Rivas

Unidad de Endocrinología Pediátrica, Hospital Universitario, Salamanca.

A la consulta de Endocrinología acuden frecuentemente niños con talla baja y otras asociaciones que se corresponden con síndromes genéticos conocidos. Describimos los datos característicos de los casos que acudieron por nuestra consulta en los tres últimos años (primera consulta o revisión).

Material y métodos. Se recogen 16 niños catalogados de síndromes genéticos no cromosómicos. Se analizan los signos guía que permiten el diagnóstico, así como la evolución antropométrica.

Resultados. Síndrome de Russel-Silver (7): CIR 7, asimetrías 5, facies triangular y otras anomalías craneofaciales, 7 (Figs. 1-7); criptorquidia 4, hernia inguinal 3, escleras azules 2, coloboma del iris, 1. Datos antropométricos: edad al diag., x: 5,2; DS de tala -4,1; talla diána, x 161,1 cm; retraso de edad ósea, x 2,1 años; pronóstico de talla adulta, x: 143,7 cm. Datos hormonales: alteración patrón secretor de GH, 5; falta de respuesta de GH a dos estímulos químicos, 2. Evolución: fueron tratados con hGH 5 niños, en dos de ellos se produjo adelanto puberal y de la maduración ósea. El pronóstico de talla adulta fue mejorando progresivamente. S. Rubinstein-Tayby (2): Microcefalia, hendidura palpebral antimongoloide y raíz nasal ancha curva o puntiaguda, falanges distales del pulgar anchas (Figs. 8-11), retraso psicomotor. Datos antropométricos: a los 8 años DE talla -1,9, P. cefálico < P3, EO -0,8 años. S. Cornelia de Lange (2): Facies con cejas pobladas y sin sinefria y otras anomalías faciales y de manos (Figs. 12-14), retraso psicomotor. S. Treacher-Collins (1): Hipoplasia malar y maxilar inferior, malformación pabellones auriculares (Figs. 15-16). Antropometría: edad 3,5 años, talla -2,2 DE, peso -2 DE, P. cefálico -2 DE. Se realiza tratamiento con hGH con pronóstico de talla adulta a los 9,6 años de 169,7 cm. S. de Noonan (2): Signos turnerianos faciales y en cuello, anomalías de extremidades (Figs. 17-18), estenosis pulmonar, edema en dorso de manos. Antropometría: talla -3,4 DE. S. Pierre-Robin (1): Micrognatia, glosoptosis, anomalías en miembros (Figs. 19-20). Antropometría: edad 12 meses, talla -2,2 DE, P. cefálico -2,3 DE. S. Seckel (1): Facies con cabeza de pájaro, microcefalia, retrognatia, criptorquidia (Fig. 21). Antropometría: edad 11 años, talla -3,4 DE.

Comentarios y conclusiones. Ante un niño bajo es preciso valorar el fenotipo por la posibilidad de estar ante un síndrome genético característico. El diagnóstico específico permite pronosticar cómo va a ser su evolución antropométrica y clínica debido a los datos comunes que presentan cada uno de estos síndromes. Algunos de estos síndromes puedan tener alteraciones de la secreción de hGH y pueden beneficiarse del tratamiento hormonal específico.

14

CONDRODISPLASIA METAFISARIA TIPO MCKUSICK. CASO CLINICO

R. Nosás, A. Mondéjar, E. Gabau, J. Martín Santana, C. Durán, D. Coll, J. Luelmo, O. Asensio

Servicio de Pediatría, Consorci Hospitalari Parc Taulí, Sabadell.

La condrodisplasia metafisaria tipo McKusick o hipoplasia cartílagos-cabello es una entidad rara, autosómica recesiva, caracterizada por talla baja debida a extremidades cortas, displasia ectodérmica, altera-

ciones diversas de la inmunidad (humoral o celular, aisladas o asociadas) y de la eritrogenesis. El diagnóstico precoz permite la organización del seguimiento clínico, auxológico, inmunológico y ortopédico que estos pacientes necesitan, así como el correcto asesoramiento genético.

Se presenta el caso de un varón de 17 meses de edad, tercer hijo de una pareja joven, de raza gitana, con antecedentes lejanos de consanguinidad y talla baja familiar en la rama paterna.

Antecedentes personales de infecciones de repetición (otitis, bronquitis), estancamiento de la curva pondo-estatural, especialmente a partir del año de edad y estreñimiento crónico. A la exploración física destaca talla baja (< P3), extremidades cortas, genu varo, calcáneos prominentes, cabello rubio y escaso y cejas poco pobladas. En el estudio radiológico se observa ensanchamiento de las metafisis de los huesos largos, con aspecto esclerosado, así como costillas terminadas en copa. La analítica presenta alteración de la inmunidad celular con hematimetría normal.

La combinación en este paciente de talla baja por afectación metafisaria, cabello escaso y fino y la alteración de la inmunidad celular, nos conduce al diagnóstico de hipoplasia cartilago-cabello.

Se comentan las pautas de seguimiento clínico que se han decidido en nuestro caso, así como el diagnóstico diferencial con otras condrodisplasias, en especial las que cursan con inmunodeficiencia.

15

TRATAMIENTO DEL DEFICIT IDIOPATICO DE hGH: ANÁLISIS DE RESULTADOS Y TALLA FINAL

C. San Segundo, E. Alvarez, C. Cañedo, J. Prieto, S. Rivas, J. Ceñedo, P. Pérez

Unidad de Endocrinología, Hospital Universitario, Salamanca.

Objetivos: 1. Evaluar la respuesta al tratamiento de pacientes con déficit selectivo de hGH. 2. Analizar retrospectivamente beneficios de dicho tratamiento a medio y largo plazo.

Casística. Veinticuatro pacientes elegidos al azar entre los que habían finalizado el tratamiento. Todos catalogados de idiopáticos: 17 (70,8%) con déficit clásico; 7 (29,2%) con disfunción neurosecretora. V: 15; M: 9. Edad al inicio del tratamiento: x 10,9 años. Edad en el momento de la evaluación: 15-23 años (x 18,6 años).

Metodología. Se tienen en cuenta al inicio del tratamiento las tallas familiares (P: x 166,5 cm; M: x 153,3 cm); talla diana (V: 167,3 cm; M: 153,2 cm); DS de talla (x -2,65 DS); velocidad de crecimiento (x: 3,3 cm/año); maduración ósea TW2 (x: -1,3 años) y talla adulta prevista (V: 159,9 cm; M: 153 cm). Se evalúa la edad de inicio de la pubertad. Se valoran los parámetros auxológicos en años sucesivos durante el tratamiento y entre 1 y 3 años después de concluirlo.

Resultados:

	Pretratamiento	Años tratamiento (x 4,9 años)	
		1º	2º
V. crecimiento	3,3 cm/año	8,7	7,6
Talla x (DS)	-2,65		-1,18
EO TW2 (x)	-1,3 años		
PTA V	159,9 cm		169,6
M	153 cm		159,3

Conclusiones: 1. La V. crecimiento casi se triplica en el primer año de tratamiento. 2. La talla final en los varones supera en 9,7 cm la prevista antes del tratamiento; en las mujeres 6,3 cm. 3. Todos los pacientes superan la talla diana. 4. Al comparar los resultados con los

de una serie posterior que se analiza en la actualidad se ve cómo el diagnóstico e inicio del tratamiento es cada vez más precoz. Por este motivo y por ser mayor en estos momentos la talla diana, se alcanza una talla final mayor aunque la pubertad se anticipe.

16

PATRON SECRETORIO Y PULSATILIDAD DE HORMONA DE CRECIMIENTO EN NIÑOS DE TALLA BAJA CON NORMAL O BAJO PESO AL NACIMIENTO

I. Serrano, T. Martín, A. Torres, M. Díaz, E. Herrera-Justiniano
Servicio de Endocrinología, Hospital «Virgen Macarena», Sevilla.

Introducción. Recientes trabajos están mostrando una disminución en la secreción espontánea y estimulada de niños de talla baja con antecedentes de retraso de crecimiento intrauterino. Nosotros hemos querido investigar si el bajo peso al nacimiento por sí mismo, sin retraso para la edad gestacional, se acompaña de alteraciones en la secreción y/o pulsatilidad de los sujetos con baja talla pero niveles de GH dentro de la normalidad.

Material y métodos. Se han estudiado 18 niños prepuberales (EC: $10,98 \pm 1,13$) seleccionados para no presentar diferencias en su patrón auxológico, proporción de peso corporal, edad gestacional y talla diana familiar pero con diferencias marcadas en su peso al nacimiento. El grupo I, compuesto por 9 niños cuyo peso al nacimiento estuvo por debajo del P3 para su edad gestacional. El grupo II, por 9 niños cuyo peso al nacimiento estuvo por encima del P25. La secreción espontánea de GH se estudió mediante un sistema de extracción continua, tomando muestras de sangre cada 20 minutos a lo largo de 24 horas. Para la determinación de las concentraciones integradas de GH se formaron tres «pools» con alícuotas de las muestras de las 24 h (GH24), del día (GHD) y de la noche (GHN). Mediante el programa PULSAR se determinaron el área bajo la curva (AUC), el valor del pico espontáneo de máxima amplitud (VMPE) y el número (NP) y área (AP) de los pulsos secretorios. Estos se clasificaron como grandes (G) o pequeños (P) dependiendo de que su amplitud fuera mayor o menor de 4 ng/ml. La GH se midió mediante IRMA monoclonal Hybritech.

Resultados:

	Bajo peso	Normo peso	p
Datos auxológicos			
Peso al nacer	$2.178 \pm 120,1$	$3.227,8 \pm 268$	$p < 0,0001$
Edad gestacional	$39,89 \pm 0,78$	$40,11 \pm 0,33$	n.s.
PPC	$95,67 \pm 986$	$98,55 \pm 9,6$	n.s.
Edad	$10,47 \pm 1,89$	$10,29 \pm 1,85$	n.s.
HDS	$-2,51 \pm 0,43$	$-2,42 \pm 0,66$	n.s.
TDSD	$-2,38 \pm 0,74$	$-2,10 \pm 0,5$	n.s.
REO	$20,35 \pm 10,30$	$29,16 \pm 9,88$	n.s.
Secreción de GH			
GH24	$2,24 \pm 0,58$	$2,73 \pm 1,15$	n.s.
GHD/GHN	$0,37 \pm 0,26$	$0,72 \pm 0,47$	$p < 0,06$
AUC	$125,65 \pm 62,17$	$146,75 \pm 62,86$	n.s.
VMPE	$15,14 \pm 7,54$	$16,76 \pm 9,97$	n.s.
GHD	$1,10 \pm 0,55$	$2,07 \pm 0,92$	$p < 0,05$
GHN	$3,39 \pm 1,06$	$3,40 \pm 1,75$	n.s.

No encontramos diferencias significativas entre los valores medios de secreción y pulsatilidad entre los dos grupos aunque el patrón de cronosecreción presenta un moderado incremento de la GH diurna en el grupo de bajo peso al nacer.

Conclusiones. Aunque los sujetos estudiados presentaban notables diferencias en el peso al nacimiento no parece que la secreción de hormona de crecimiento ni su patrón pulsátil resulten afectados ni que revista especial incidencia sobre el patrón de crecimiento postnatal.

17

EJE GH/IGF-I A TRAVÉS DE LOS DISTINTOS ESTADIOS PUBERALES EN NIÑOS DE TALLA NORMOSECRETORES DE GH

T. Martín, A. Torres, I. Serrano, M. Díaz, E. Herrera-Justiniano
Servicio de Endocrinología, Hospital «Virgen Macarena», Sevilla.

Introducción. Aunque es bien conocida la relación existente entre los esteroides gonadales y la secreción de hormona de crecimiento, pocos trabajos han descrito cómo cambia ésta según progresa el desarrollo puberal. Nosotros presentamos datos de testosterona, hormona de crecimiento e IGF-I, en niños en diferentes estadios de Tanner.

Material y métodos. En 78 niños con secreción hormonal espontánea (EC: $12,72 \pm 0,26$, 7,9-17,2) de talla baja (HSD: $-2,36 \pm 0,10$), normosecretores de GH ($2,41 \pm 0,13$), seleccionados para no presentar diferencias en su proporción de peso corporal (PPC: $98,1 \pm 1,0$) y talla diana familiar pero en diferentes estadios puberales. El grupo I, compuesto por 41 niños prepuberales (EO: $8,9 \pm 0,36$). El grupo II por 21 niños en estadio de Tanner II ($11,67 \pm 0,26$), el grupo III por 8 niños en estadio III ($12,0 \pm 0,38$) y el grupo IV por 8 niños en estadio IV de Tanner ($13,95 \pm 0,33$). La secreción espontánea de GH se estudió mediante un sistema de extracción continua, tomando muestras de sangre cada 20 minutos a lo largo de 24 horas. Se determinaron las concentraciones integradas de las diversas hormonas en tres «pools» de alícuotas de las muestras de las 24 h, del día y de la noche.

Resultados:

GH, T e IGF-I	I	p	II	p	III	p	IV
GHD	$1,26 \pm 0,11$	n.s.	$1,71 \pm 0,19$	*	$2,44 \pm 0,44$	n.s.	$2,34 \pm 0,31$
GHN	$2,58 \pm 0,19$	*	$3,08 \pm 0,23$	*	$4,21 \pm 0,68$	n.s.	$5,59 \pm 0,98$
GH24	$1,92 \pm 0,12$	*	$2,39 \pm 0,16$	*	$3,26 \pm 0,47$	n.s.	$4,04 \pm 0,54$
IGF-I	$11,9 \pm 1,15$	**	$20,5 \pm 2,5$	n.s.	$25,5 \pm 8,5$	n.s.	$30,6 \pm 1,89$
TES24	$9,26 \pm 0,88$	***	$50,9 \pm 3,67$	***	$141,23 \pm 6,69$	***	$404 \pm 39,7$
TES24/GH24	$5,28 \pm 0,60$	***	$22,28 \pm 1,93$	***	$53,1 \pm 10,7$	**	$103,4 \pm 16,9$

Para todos: n.s.: no significativa; * = $p < 0,05$; ** = $p < 0,01$; *** = $p < 0,001$

No se encontró correlación significativa entre TES24 y GH24 en el estadio I, mientras que ésta fue significativa en los grupos de pacientes puberales (II + III + IV) ($r: 0,60$, $p < 0,0001$).

Conclusiones. Conforme avanza la pubertad el estímulo que la testosterona ejerce sobre el eje GH/IGF-I va perdiendo entidad y después del estadio III la hipófisis parece menos sensible a generar más GH ante nuevos incrementos en la concentración de testosterona.

18

FACTORES DE CRECIMIENTO CIRCULANTES (IGFs) Y SUS PROTEINAS TRANSPORTADORAS (IGFBPs) EN NIÑOS CON HIPOTIROIDISMO CONGENITO EN LA REEVALUACION DIAGNOSTICA

M.D. Rodríguez Arnao¹, M. Moreno¹, A. Rodríguez¹, N. Lazareno², J. Rodríguez Arnao³

¹Unidad de Metabolismo y Desarrollo, Departamento de Pediatría, ²Servicio de Bioquímica, Hospital General Universitario «Gregorio Marañón», Madrid.

³Department of Endocrinology, St. Bartholomew's Hospital, Londres, Inglaterra.

Las interrelaciones entre la función tiroidea y el eje hormona de

crecimiento IGFs son complejas y todavía no están completamente elucidadas. Hemos investigado el efecto de la retirada del tratamiento sustitutivo con L-tiroxina en los niveles circulantes de IGFs e IGFBPs en niños con hipotiroidismo congénito en el momento de la reevaluación diagnóstica ($n = 31$; 12 niños, 19 niñas; edad media: 3,24 años, rango: 3-3,9 años). Después de suspender el tratamiento sustitutivo con T4 durante 1 mes, se confirmó la existencia de hipotiroidismo permanente en todos los casos. Se dividieron los niños en dos grupos. Grupo A (hipotiroidismo clínico): $n = 21$, con valores de TSH, $40,45 \pm 1,01$ ($N < 5$ mU/l) y de T4, $2,74 \pm 1,42$ ($N > 5,5$ mcg/ml). El diagnóstico final fue agenesia (10 casos) y tiroides ectópico (11 casos). Grupo B (hipotiroidismo subclínico): $n = 10$, con valores de TSH, $29,4 \pm 12,7$ ($N < 5$ mU/l) y de T4, $13,65 \pm 2,07$ mcg/dl ($N > 5,5$ ng/ml). El diagnóstico final en este grupo fue de tiroides eutópico (7 casos) y tiroides ectópico (3 casos). En el grupo A los niveles de IGF-I disminuyeron significativamente desde un nivel basal de $91,88 \pm 40,81$ ng/ml hasta un mínimo de $67,06 \pm 15,31$ ng/ml, $p = 0,003$. Los niveles de IGF-II siguieron un patrón similar desde un nivel basal de $661,4 \pm 125,41$ ng/ml hasta un mínimo de $536,7 \pm 87,45$ ng/ml, $p = 0,027$. De manera similar, los niveles de IGFBP-3 disminuyeron desde un nivel basal de $3,32 \pm 1,46$ ng/ml hasta un mínimo de $2,71 \pm 1,2$ ng/ml, $p = 0,014$. Los niveles de IGFBP-1 se elevaron de manera no significativa ($80,98 \pm 52,09$ ng/ml versus $105,46 \pm 39,82$ ng/ml). En el grupo B los cambios no fueron significativos. Hemos confirmado la relación compleja entre el estado tiroideo y los niveles circulantes de IGFs e IGFBPs en niños con hipotiroidismo, al disminuir significativamente los niveles de IGF-I, IGF-II e IGFBP-3 en aquellos niños con hipotiroidismo clínico. Aunque estos cambios pueden estar mediados por alteraciones en la secreción o en la pulsatilidad de la GH, las hormonas tiroideas ejercen un importante papel en la regulación del eje IGF-I/IGFBP.

19

ANÁLISIS DEL EJE PERIFÉRICO GH-IGF EN PACIENTES CON HIPERCOLESTEROLEMIA FAMILIAR HETEROCIGOTA (HFH)

M.T. Muñoz, V. Barrios, J. Pozo, J. Argente

S. Endocrinología, Hospital «Niño Jesús». Universidad Autónoma, Madrid.

La utilización de dietas restrictivas en las hipercolesterolemias familiares en la edad pediátrica puede condicionar situaciones de malnutrición. El análisis del eje distal de la GH se ha mostrado como un método excelente para el estudio de la malnutrición en diferentes patologías pediátricas.

Objetivos: 1) Analizar los niveles séricos de IGF-I, IGFBP-1, IGFBP-3 y GHBP en niños con HFH en el momento del diagnóstico y tras 6 y 12 meses de tratamiento dietético; 2) Investigar su evolución auxológica.

Sujetos y metodología. Se han estudiado 10 pacientes prepúberes (Tanner I) con HFH, con una edad media de $6,6 \pm 2,4$ años (media \pm DE, rango: 2,5-9,6 años). En todos ellos se determinaron los niveles séricos de IGF-I, IGFBP-1, IGFBP-3 y GHBP en los tres momentos del estudio. Asimismo, se valoró la talla, el índice de masa corporal (IMC), la velocidad de crecimiento (VC) y la edad ósea (EO, Greulich-Pyle) en los mismos períodos. Todos los pacientes recibieron recomendaciones dietéticas encaminadas a disminuir la ingesta de grasa total ($< 30\%$ de las calorías totales y de colesterol, < 300 mg/día). El grupo control lo constituyeron 250 niños prepúberes sanos.

Resultados. Los niveles de IGF-I en la primera visita se encontraron disminuidos ($p < 0,001$) respecto al grupo control y los de IGFBP-

1 elevados, aunque, en este último caso, sin alcanzar la significación estadística ($p = 0,06$). Tras la instauración de una dieta adecuada, los niveles de IGF-I se incrementaron paulatinamente, normalizándose al año de seguimiento. Los niveles séricos de IGFBP-3 y GHBP fueron normales en los tres momentos del estudio.

	Diagnóstico	6 meses	12 meses
IGF-I (ng/mL)	178 ± 47	182 ± 54	208 ± 82
IGFBP-1 (µg/L)	18,5 ± 9	15 ± 7	17 ± 3

La talla, el IMC y la edad ósea fueron normales en los tres momentos del estudio. El incremento de talla y de edad ósea al año de seguimiento fueron, asimismo, normales.

Conclusión. La disminución de IGF-I en los pacientes con HFH y su normalización tras una dieta adecuada sugiere que estos niños pueden estar sometidos a dietas inadecuadas que condicionen un cierto grado de malnutrición.

20

IGFBP-3 Y PROTEINA TRANSPORTADORA DE RETINOL (RBP). MARCADORES BIOQUÍMICOS NUTRICIONALES

J.M. Fernández-García, A. Valenzuela-Ruiz, M. Ortiz-Vergara,
E. Vallejo-Bolaños

Departamento de Pediatría, Hospital Clínico Universitario, Granada.

Introducción. La determinación de los niveles séricos de RBP se considera un buen marcador bioquímico nutricional del estado proteico energético. Similares funciones se le atribuyen más recientemente a IGFBP-3.

Objetivo. Conocer la correlación entre los niveles séricos de RBP e IGFBP-3.

Material y métodos. Se determinan los niveles séricos de IGFBP-3 (RIA, Nichols) y de RBP (Nefelometría cinética, ARRAY Protein System-Beckman) y en 136 niños/as (64 niños y 72 niñas) sanos, de edades comprendidas entre 4 y 15 años. El estudio de los datos se realizó mediante un análisis de correlación simple «r» de Pearson.

Resultados. Tanto los niveles séricos de IGFBP-3 como los de RBP tienden a ser más elevados en las niñas que en los niños, así como en relación directa a la edad, aunque sin diferencias estadísticamente significativas. Los niveles séricos de IGFBP-3 y de RBP se correlacionan significativamente tanto de forma global en el grupo de 136 niños/as ($r = 0,35$, $p < 0,01$) como por sexos ($r = 0,26$, $p < 0,05$ en el grupo de varones, y $r = 0,39$, $p < 0,01$ para el grupo de niñas). Se intentó correlacionar el índice de una masa corporal (IMC) con los niveles séricos de IGFBP-3 y de RBP, sin que se obtuviera una correlación estadísticamente significativa.

Conclusión. La determinación de IGFBP-3 puede considerarse como un marcador nutricional del estado proteico energético.

21

IMPORTANCIA DEL EJE GH, IGF-I, IGFBP-3, INSULINA Y ESTUDIO DE LA PLACENTA EN GESTACIONES Y RN CON RETRASO DE CRECIMIENTO INTRAUTERINO

A. Romo, J. Tobajas, E. Mayayo, J.I. Labarta, A. Ferrández

*Unidad de Medicina Fetal y Unidad de Endocrinología,
Hospital «Miguel Servet», Zaragoza.*

Objetivo. Análisis y estudio del eje GH, IGF-I, IGFBP-3, insuli-

na durante la gestación y en neonatos con CIR, relacionando el retraso de crecimiento con la función placentaria mediante fluxometría Doppler y examen histopatológico de las placentas.

Casística y métodos. Se aplicó un protocolo de valoración y seguimiento del embarazo a 68 gestantes con diagnóstico de «CIR idiopático» realizado entre las 32 y 41 semanas de amenorrea, mediante encuesta socioeconómica, examen clínico, nutricional, enzimático, bioquímico y ultrasonográfico. Para el seguimiento del crecimiento fetal se han usado tablas percentiladas de población autóctona. De igual forma se estudiaron los 68 neonatos correspondientes, seleccionados según criterios clínicos con peso al nacimiento por debajo del P10 y/o -2DS y signos evidentes de malnutrición. Se excluyeron otras causas de CIR (malformaciones, alteraciones cromosómicas, infecciones, etc.).

La GH fue medida por RIA (IRMA Monoclonal), IGF-I e IGFBP-3 con anticuerpo monoclonal específico y doble anticuerpo en el caso de la insulina. La conservación y almacenamiento de las placentas se realizó por congelación a -20 °C para posterior estudio del cordón umbilical, placa corial, membranas ovulares y área materna de Nitabuch.

Resultados. Suero materno: GH: valores muy bajos y estables desde la semana 30 al final de la gestación. IFG-I: valores estables a lo largo de la gestación, alrededor de 150 mcg/ml, inferiores a los normales (> 200 mcg/ml) a partir de las 31-32 semanas. IGFBP-3: no hay variación en casos de CIR respecto a los normales. Sangre de cordón: GH: se constatan valores inferiores a los normales, que al nacer muestran unas tasas entre 30 y 50 mcg/ml. IGF-I: valores descendidos respecto a RN normales. IGFBP-3: ligero descenso respecto a valores normales. Insulina: cifras por debajo de los valores normales de referencia.

Placenta: Alteraciones morfológicas en 53 de los 68 casos. Alteraciones vasculares en 51 de 68 casos estudiados, espacios subcoriónicos anómalos con depósitos irregulares de fibrina, alteraciones isquémicas de vellosidades coriales traducidas a infartos marginales, isquémicos y hemorrágicos. Además, una hiperplasia adventicial de los vasos segmentarios y vellosidades terminales.

Conclusiones. Se confirma el descenso masivo de GH en el último trimestre de la gestación en el suero de la gestante. En sangre de cordón los resultados son dispares. Se comprueba tanto en el feto como en la madre un descenso de IGF-I. El descenso de IGFBP-3 es discreto en casos de CIR. Se constata una hipoinsulinemia en neonatos con CIR. El estudio de la placenta en los casos de CIR pone de manifiesto alteraciones vasculares y morfológicas que se identifican como insuficiencia placentaria; el papel otorgado a la placenta de regulación y contrarregulación del crecimiento y diferenciación fetal y placentario se ve comprometido en los casos de CIR.

(Trabajo realizado mediante grant otorgado por la Fundación Valgrande).

22

EMPLEO DE BLEOMICINA INTRATUMORAL EN LA TERAPEUTICA DEL CRANEOFARINGIOMA

C. Sánchez¹, M. Moreno¹, A. Rodríguez¹, F. Martín¹, J. Carreras²,
M.D. Rodríguez-Arno¹

¹Unidad de Metabolismo y Desarrollo, Departamento de Pediatría, ²Servicio Neurocirugía, Hospital General Universitario «Gregorio Marañón», Madrid.

Introducción. El craneofaringioma es el tumor intracraneal no glial más frecuente en niños. El tratamiento convencional es la resección quirúrgica tan completa como permitan las características del tumor.

Dado el tamaño y localización del craneofaringioma, la morbilidad posquirúrgica es elevada y la recurrencia local del tumor es frecuente. Entre las terapias alternativas o complementarias puede utilizarse bleomicina intratumoral, como en el caso que presentamos.

Caso clínico. Niña de 11 años y 5 meses que acude por polidipsia y poliuria con nicturia progresiva en el último año. Presenta además enlentecimiento de la velocidad de crecimiento, astenia y anorexia. Exploración física: peso 36 kg (-1 DS), talla 136, cm (-2 DS), estadio prepuberal (Tanner I). Velocidad de crecimiento 2 cm/año. Exploraciones complementarias: prueba de la sed compatible con diabetes insípida central. Cortisol basal 1,3 mcg/dl ($N > 10$ mcg/dl). GH basal 1,1 ng/ml, y tras hipoglucemia insulínica, 1,2 ng/ml ($N > 10$ ng/ml). FSH y LH basales y tras LHRH: < 5 mU/ml. T4 libre de 0,6 ng/dl ($N > 0,5$ ng/dl), TSH 2 mU/ml ($N > 4,5$ mU/ml). Prolactina (-15 minutos y 0), 27 ng/ml y 25 ng/ml ($N > 25$ ng/ml). Edad ósea de 10 años. Rx cráneo: calcificaciones puntiformes supraselares con balonamiento de «silla turca». RMN: masa intra y extraselar de 2 cm de diámetro, compatible con craneofaringioma. Informe de oftalmología: hemianopsia bitemporal incompleta con fondo de ojo normal. Con el juicio diagnóstico de panhipopituitarismo secundario a craneofaringioma, se instauro tratamiento hormonal sustitutivo. Mediante cirugía estereotáxica se realiza punción y vaciamiento de la masa quística, con administración de bleomicina (10 mg/24 horas/8 días) mediante cánula local intratumoral. En control RMN a los 15 días, se observa disminución del tamaño tumoral con engrosamiento de la cápsula.

Comentarios: 1. El diagnóstico de diabetes insípida central obliga al estudio de la función adenohipofisaria y la realización de técnicas de imagen (RMN y/o TAC) para demostrar la probable existencia de proceso orgánico subyacente. 2. El tratamiento con bleomicina intracavitaria puede ser eficaz para disminuir el diámetro del tumor y engrosamiento capsular, lo que facilita la exéresis completa posterior.

23

DIABETES INSÍPIDA TRIFÁSICA TRAS CIRUGÍA DE TUMORES SUPRASELARES EN NIÑOS

E. Salcedo Lobato, M.E. Gallego Gómez, V. Alcázar Lázaro, J. Sánchez del Pozo, G. Lledó Valera

Sección de Endocrinología Pediátrica, Hospital «Doce de Octubre», Madrid.

Objetivo. Desde noviembre de 1990 hasta enero de 1997 hemos visto en nuestro centro seis casos de diabetes insípida trifásica en el postoperatorio inmediato de tumores supraselares. De especial interés es el diagnóstico diferencial entre la fase de SIADH y el síndrome pierde-sal cerebral (SPSC), pues ambos cursan con hiponatremia y sodio elevado en orina, pero su tratamiento es opuesto.

Material y métodos. Describimos el primer y el último caso por ser los demás prácticamente superponibles.

Paciente 1. Niña de 11 años que presenta atrofia óptica derecha en una revisión rutinaria. TAC craneal: neoformación quística a nivel de la cisterna supraquiasmática (tumor epidermoide supraselar). Se realiza extirpación total mediante craniectomía frontal derecha. Presenta poliuria-polidipsia tratada con desmopresina intranasal; al 6º día, tras hacer balance positivo, presenta convulsión tónico-clónica generalizada coincidiendo con hiponatremia ($Na: 122$ mEq/L). Se hizo restricción de líquidos con buena respuesta, pero al 9º día reaparecen los síntomas de diabetes insípida que se mantuvieron durante 5 años.

Paciente 2. Niña de 4 años con episodios de cefalea de intensidad progresiva en los últimos 10 meses. TAC craneal: masa en cisterna su-

prasarlar que comprime el tercer ventrículo, produciendo hidrocefalia. Inmediatamente, tras la resección mediante craneotomía frontotemporal, presenta poliuria de hasta 10 cc/kg/h, necesitando desmopresina intranasal durante 60 horas. Al 5º día de la diuresis se normaliza y la natriemia desciende progresivamente. Por sospecha de SPSC se mantuvieron aportes hidrosalinos llegando la natriemia hasta 119 mEq/L sin clínica neurológica. Ante la mala respuesta al tratamiento se realiza restricción de líquidos con respuesta favorable. Al 10º día se reinstaura la diabetes insípida, que se acompaña de hipofunción adrenal y tiroidea.

Conclusiones. En los tumores supraselares es habitual la afectación de la neurohipófisis, no siendo infrecuente su presentación en forma trifásica. Es importante hacer diagnóstico diferencial entre la fase intermedia de SIADH y el síndrome pierde-sal cerebral. Todos nuestros casos respondieron favorablemente a la restricción hídrica y no hemos tenido ningún síndrome pierde-sal cerebral. Este síndrome está descrito en la literatura, pero es excepcional en la infancia.

24

PSEUDOPUBERTAD PRECOZ. FORMA INUSUAL

I. Rodríguez Rodríguez¹, C. González Campo¹, J. Rial¹, E. López Mora¹, V. García Nieto², R. Ramos³

Hosp. «Candelaria», Dpto. Pediatría. Unidades: ¹Endocrinología, ²Nefrología, ³Oncología. Santa Cruz de Tenerife.

Caso clínico. Varón de 8,5 años, con el antecedente de diabetes insípida de 2 años de evolución, inicia en los 6 meses previos aumento progresivo del tamaño del pene. El examen físico es completamente normal salvo pene de 9 cm (largo) x 11 cm (circunferencia), P-2, volumen testicular 1-2 ml. Tlla 131 cm (Pc 75), peso 28 kg (Pc 60). Con el diagnóstico de posible pubertad precoz central se inicia estudio de la misma.

Hemograma, VSG, perfil bioquímico, hepático, iones, sideremia, ferritina, LDH, todo normal. F. alcalina: 1.245 U/l; testosterona total: 7,16 ng/ml; T. libre: 21,21 pg/ml; DHEA-S: 25,88 mcg/ml; androstendiona: 1,25 ng/ml; IGF-I: 19,59 ng/ml; IGFBP-3: 0,82 ng/ml; T4 libre: 0,4 ng/ml; TSH: 3,59 mU/ml; LH: $< 0,5$ mU/ml; FSH: 0,14 mU/ml; prolactina: 100,7 ng/ml. Megatest para determinación de hormonas antehipofisarias (estímulo insulina, TRH y LH-RH): HGH: basal, 05; pico: 0,65 ng/ml; FSH: basal, 0,14; pico: 0,19 mU/ml; LH: basal $< 0,16$; pico: 2,6 mU/ml; ACTH: basal, 18,4; pico: 26,7 pg/ml; prolactina: basal, 50; pico: 92,8 ng/ml; TSH: basal, 2,47; pico: 16,8 mU/ml (a los 90 minutos); cortisol: basal, 7,6; pico: 8,9 mcg/dl. Cortisoluria de 24 horas: 37,8 mcg. Fondo de ojo y campimetría: normales.

A la vista de un «síndrome de sección del tallo hipofisario» (disfunción hipotálamo-hipofisaria con déficit de HGH, TSH, LH, FSH y ACTH e hiperprolactinemia) se realiza estudio de Beta-HCG: 15,44/37,51 y 43,17 mU/ml (en tres ocasiones consecutivas). TAC craneal: engrosamiento de tallo hipofisario y pequeña lesión medular supraselar. RNM craneal: normal (dos meses más tarde, engrosamiento de quiasma óptico con afectación de la región hipotalámica y aumento de grosor del tallo hipofisario). Con el diagnóstico de Pseudopubertad precoz y posible germinoma supraselar se remite al Servicio de Neurocirugía Pediátrica (Hospital Doce de Octubre) donde es intervenido, confirmandose el diagnóstico de germinoma supraselar. Tras la intervención se administra radioterapia y quimioterapia. La testosterona se hace indetectable, se normaliza la prolactina y se mantiene el déficit de HGH, así como el hipotiroidismo secundario y la diabetes insípida.

HIPOGONADISMO HIPOGONADOTROPO AISLADO E HIPOPLASIA DE ADENOHIPOFISIS

M.A. Molina Rodríguez, J. Pastor Peidro, D. de Sotto Esteban, G. Joya Verde, N. López Negueruela, A. Oliver, R. Gracia
Servicio de Endocrinología, Hospital Infantil «La Paz», Madrid.

Introducción. El hipogonadismo hipogonadotropo (HH) masculino es la falta de función testicular secundaria a déficit de secreción de gonadotropinas hipotalámica (GnRH) y/o hipofisaria (FSH/LH). La etiología es múltiple, pero la mayoría es idiopático. Indicios de HH aislado en el p. neonatal y la infancia es la presencia de un hipogenitalismo (micropene, testes pequeños, criptorquidia). Lo más frecuente es el retraso de pubertad o falta de progresión de la misma, con o sin anosmia. A veces difícil diagnóstico diferencial con el retraso constitucional del crecimiento y desarrollo (RCCD). La RNM en el HH aislado idiopático, raramente presenta anomalías morfológicas, salvo silla turca parcialmente vacía (hipoplasia hipofisaria).

Caso clínico. Varón de cinco meses que en 1978 consulta por micropene desde RN. Antecedentes familiares: madre menarquia 14 años; tío materno con pubertad tardía. Antecedentes personales: amenaza de aborto en el tercer mes; parto con fórceps por desproporción; no reanimación; PRN = 3,6 Kg; p. neonatal normal; DPM normal. E. física: somatometría y velocidad de crecimiento normal; pene fino enterrado en grasa, de 1,5 cm; testes infantiles normales, en bolsas escrotales normales; no dismorfias. E. complementarios: cariotipo 46 XY; testosterona basal 279 pg/ml. Seguimiento: intervención de fimosis a los dos años; micropene inferior a 4 cm hasta los 6 años, mejorando tras tratamiento con testosterona; testes en bolsas, normales; crecimiento en P25 y edad ósea normal; a los 13 años orquidopexia bilateral y tratamiento antidepressivo; a los 14 años disminución de velocidad de crecimiento, edad ósea retrasada, pubarquia inicial, testes en bolsas de 4 ml y pene infantil de 6 cm; a los 17 años no se observó progresión puberal, excepto pubarquia III y axilarquia; hábito eunucoide y no alteración del olfato. E. complementarios: testosterona basal 280 pg/ml a los 3 y 17 años; test corto de HCG sin respuesta a los 6 años y a los 14 con cifras de 280-1.421 pg/ml; test de LHRH con respuesta positiva a los 3 años, infantil a los 6 años, y de inicio puberal a los 14 y 17 años; test múltiple Hp-Hf normal a los 3 y 17 años; RNM de área hipotalámica con hipoplasia de adenohipofisis. Evolución: tras un año de tratamiento con HCG y FSH progresión puberal (Tanner III), con testosterona basal de 4.179 pg/ml.

Conclusión. La RNM permite identificar imágenes morfológicas hipotálamo-hipofisarias, muy poco frecuentes en HH aislado. La historia clínica y la evolución facilita el diagnóstico diferencial correcto de HH con RCCD.

HIPOPITUITARISMO DE COMIENZO EN EL PERIODO NEONATAL

J.A. Pastor Peidro, D. de Sotto Esteban, G. Joya Verde, M.A. Molina Rodríguez, I. González Casado, R. Gracia Bouthelier
Servicio de Endocrinología Pediátrica, Hospital Infantil «La Paz», Madrid.

Introducción. Los déficits hormonales antehipofisarios pueden ser aislados o múltiples, siendo la carencia de hormona del crecimiento (GH) y de gonadotropinas (Gn) la asociación más frecuente. En los recién nacidos (RN), estos defectos pueden ser congénitos, debidos a procesos genéticos, malformaciones, tumores o reacciones inmuno-

lógicas. Es de especial interés el diagnóstico en este momento de la vida, puesto que ello evita una serie de alteraciones que pondrían en peligro la vida del paciente o podrían provocar secuelas a largo plazo.

Material y métodos. Tres casos de hipopituitarismo congénito idiopático (dos niños y una niña) nacidos en 1982, 1994 y 1996 respectivamente, uno de ellos en nuestro centro y el resto en otros hospitales.

Resultados. Motivo de consulta: Todos ellos presentaron a los 17 ± 7 horas de vida un episodio de hipoglucemia de 1,49 ± 0,27 mmol/l (27 ± 5 mg/dl), con cetonuria y acidosis metabólica compensada. Además dos casos fueron remitidos a nuestro hospital con el fin de completar el estudio de posible hepatopatía secundaria a metabolopatía. Antecedentes familiares: Sin interés. Antecedentes personales: Un paciente durante la gestación presentó amenaza de aborto. En los tres casos el parto fue a término (40 ± 2 semanas), acabando en cesárea por SFA en dos casos. Todos presentaron depresión neonatal inmediata que precisó medidas extraordinarias de reanimación. Evolución posterior: Como consecuencia de los episodios recurrentes de hipoglucemia, todos desarrollaron episodios de cianosis y apnea y en dos casos convulsiones generalizadas. los varones a la exploración mostraban hipogenitalismo. Con el retraso del diagnóstico en los pacientes remitidos de otros centros, se comprobó la presencia de retraso pondero-estatural (peso al diagnóstico -2,75 ± 0,75 DS y talla -3,65 ± 1,05 DS). Exploraciones complementarias: Todos asociaban retraso en la edad ósea, con ausencia de datos orientativos en la radiografía de cráneo. Desde el punto de vista hormonal, presentaban déficit de GH, Gn y TSH; un caso, además, carencia de ACTH; otro caso con prolactina elevada. Mediante el estudio del área selar con técnicas de imagen, se detectó un caso de hipoplasia adenohipofisaria con tallo presente y ausencia de la imagen típica de neurohipofisis, otro caso de silla turca vacía con neurohipofisis ectópica e interrupción del tallo y el tercero con una hipoplasia hipofisaria con tallo adelgazado y neurohipofisis ectópica.

Conclusiones. Es esencial un diagnóstico precoz con el fin de evitar la morbi-mortalidad secundaria al hipopituitarismo de debut neonatal, siendo más fácil en varones al acompañarse el cuadro clínico de hipogenitalismo. La presencia de ictericia colestásica se observa frecuentemente. La elevada frecuencia con que estos procesos asocian parto distócico o depresión neonatal hace sospechar que éstos puedan ser factores etiológicos, aunque otros autores apoyan la hipótesis de que el propio hipopituitarismo pueda favorecer la aparición de complicaciones durante el período neonatal. El desarrollo de técnicas de imagen (RNM), nos permite disminuir el número de casos idiopáticos y aumentar el diagnóstico de entidades hasta ahora infravaloradas.

TRATAMIENTO CON HORMONA DE CRECIMIENTO EN EL SÍNDROME DE INTESTINO CORTO CONGENITO

M. González Ipiña, M.I. Martín Delgado, D. de Sotto Esteban, R. Gracia Bouthelier
Servicio de Endocrinología Pediátrica, Hospital «La Paz», Madrid.

Introducción. Aunque el pronóstico en el síndrome de intestino corto (SIC) ha mejorado, la morbi-mortalidad sigue siendo importante. Presentamos el caso de un lactante con SIC congénito con respuesta satisfactoria al tratamiento con hormona de crecimiento (GH).

Caso clínico. Lactante de un mes de vida con SIC congénito por

atresia ileal (5% de intestino delgado) remitida por mala evolución, al no haber conseguido tolerancia oral ni realizar deposición desde el nacimiento. Se realiza remodelaje duodenoyeyunal con lo que se aumenta la longitud del intestino, iniciándose tolerancia 5 días después, y realizando deposición a los 15 días. La evolución posterior es tórpida al seguir a los 8 meses con nutrición parenteral (47% del volumen total), 6-7 deposiciones líquidas al día y desnutrición importante (peso 6.700 g < p3, IN 83%). Ante esta situación se inicia tratamiento con GH a dosis de 0,5 U/Kg/semana 28 días. En las exploraciones complementarias previas al tratamiento destaca albúmina 3,4 g/dl, proteína transportadora de retinol 3,4 mg/dl, IGF-I 45 ng/dl, Van de Kamer 9 g/24 h y 91% de agua, densidad mineral ósea -2,7 DS. Durante el tratamiento con GH se inicia fórmula adaptada y cereales sin gluten, la niña está más activa y se disminuyen los aportes de nutrición parenteral, suspendiéndose de modo definitiva a las 2 semanas de finalizar el tratamiento. A los 9 meses de edad presentó un peso de 7.250 g (P3-10), un IN 87%, menor número de deposiciones y más formadas. La albúmina fue de 4 g/dl, IGF-I 103 ng/ml, Van de Kamer con un peso de heces de 24 g/24 h y 855 agua. En la densitometría no se evidenció mejoría. En la biopsia yeyunal realizada antes y después de GH se objetivó un aumento de la longitud de las vellosidades. No se constataron efectos secundarios durante el tratamiento. A los 9 meses y 3 semanas. Es dada de alta con 7-8 tomas fraccionadas de 120 cc de fórmula adaptada y cereales. A los 14 meses de edad, la niña se encuentra bien, con un peso P3-10, IN 90%, 2-3 deposiciones semilíquidas. Basándose en los trabajos realizados en adultos y animales, se trató a la paciente con GH con el objetivo de incrementar el crecimiento y funcionalidad de la mucosa intestinal. La mejoría clínica de la niña ha sido espectacular suspendiéndose la NP y consiguiendo por primera vez desde su nacimiento el alta hospitalaria. Concluimos que el tratamiento con GH debe ser considerado en pacientes con SIC, especialmente en la infancia al tener mayor capacidad de crecimiento y adaptación intestinal.

28

CELULAS SOMATOTROPAS DE RATAS MACHO TRATADAS CON hGH: TIPOS CELULARES Y CAMBIOS MORFOLOGICOS, «IN VIVO» E «IN VITRO»

L. Jiménez Reina, T. Lucas Cepeda, R. Cañete Estrada, G. Bernal Valls
*Departamento de Ciencias Morfológicas y Cátedra de Pediatría,
Facultad de Medicina, Córdoba.*

Introducción. Desde Kurosumi (1986) las células somatotropas (CS) de rata, productoras de hormona de crecimiento (GH), se clasifican según su aspecto ultraestructural, en tipo I, tipo II y tipo III. La mayor o menor presencia de los tipos I y II depende del control hormonal y de la edad del animal. Por otro lado es conocido que la administración de GH produce un feedback negativo, que hace que la posterior respuesta a GHRH sea menor. El propósito de este trabajo es estudiar los parámetros morfoestereológicos, los tipos de CS presentes en las hipófisis de ratas que recibieron GH humana (hGH) e in vitro ante distintos estímulos.

Material y métodos. Se trataron ratas Wistar macho de 30 días de edad, con 1,5 UI de hGH/24 h/subcutánea (grupo 2) o con suero fisiológico (grupo 1), durante 18 días, tras los cuales se sacrificaron por decapitación y se obtuvieron las adenohipófisis, que fueron fijadas en unos casos y dispersadas enzimática y mecánicamente en otros. La suspensión celular obtenida se sembró en placas multipocillo. Los culti-

vos monocapa se mantuvieron a 37°C en incubador de CO₂ durante 4 días, a continuación las monocapas se trataron con GHRH (10⁻⁷ M), con SRIH (10⁻⁷ M), y con ambas (24 horas). Las hipófisis se estudiaron ultraestructuralmente y mediante morfometría-estereología. Las células de las monocapas se fijaron al final de los tratamientos y sobre ellas se detectó GH por inmunocitoquímica.

Resultados. Tanto en el grupo 1 como en el grupo 2 las CS tienen áreas totales, nucleares y citoplasmáticas similares, si bien la cantidad de gránulos de secreción y retículo endoplásmico rugoso (RER) es distinta en ambos grupos, por el predominio de CS tipo I en el grupo 1. En los cultivos del grupo 1, las CS son fundamentalmente tipo I, tanto en el cultivo basal como en los tratamientos con GHRH, SRIH y GHRH + SRIH. Sin embargo, en los cultivos del grupo 2 predominan las CS tipo II, tanto en el cultivo basal como en los tratamientos con SRIH y GHRH + SRIH, pero no en el tratamiento con GHRH.

Conclusiones. La administración de hGH determina el predominio de la CS tipo II (menor capacidad de liberación hormonal). Nuestros datos sugieren que ésta puede ser la causa de la menor liberación de GH a estímulos, cuando se administra exógenamente GH.

29

DESARROLLO PUBERAL PRECOZ EN DOS NIÑAS CON SINDROME DE LANGE

J. Sánchez, E. Salcedo, V. Alcazar, M.E. Gallego, J.L. Barriónuevo,
G. Lledó

*Sección de Endocrinología Pediátrica, Hospital Materno Infantil
«Doce de Octubre», Madrid.*

Introducción. El síndrome de Brachman de Lange se caracteriza por retraso mental y físico, hirsutismo, sinofridia, microcefalia y rasgos faciales característicos y malformaciones de manos y/o miembros. Se presentan los casos de dos niñas que inician telarquía a la edad de 6 11/12 años y de 1 10/12 años.

Caso 1. Niña con síndrome de Brachman de Lange que inicia a los 6 11/12 años telarquía bilateral progresiva, con aumento de velocidad de crecimiento (7,5 cm/año) en últimos meses, aumento de flujo y cambio olor de sudoración. Antecedentes personales: Embarazo normal; RNT-BPEG.CIR; al nacimiento presenta fisura paladar blando, hipoplasia facial media, microcefalia, hipertricosis; sedestación a los 16 meses, deambulación a los 32 meses; retraso en el lenguaje; desarrollo estatural en -2-3 Ds; fisura palatina intervenida a los 15 meses; PTG 150,5 cm. Exploración: Edad 7 años y 6 meses; peso 22 Kg (M); talla 110,8 cm (-2,1 Ds); PC 48 cm (-2 Ds); fenotipo compatible con síndrome de Lange; telarquía bilateral 5 cm diámetro, 2 cm areola; pubarquia estadio III; axilarquia estadio II. Análisis complementarios: Test Luforan: FSH: basal 3 mU/ml, máximo (60 min) 10 mU/ml; LH: basal 0,3 mU/ml máximo 11 mU/ml; estradiol 20 pg/ml; testosterona 6 ng%; delta-4-andostendiona 0,42 ng/ml; DHEAS 14 mg/ml; edad ósea 8 años; Eco abdominal: Utero 3 cm longitudinal; RMN cerebral normal. Evolución: Con el diagnóstico de pubertad precoz central se instaura tratamiento con decapeptyl y acetato de ciproterona con primera dosis con regresión mamaria y control hormonal en niveles prepuberales.

Caso 2. Niña con retraso psicomotor y fenotipo compatible con síndrome de Lange que inicia desarrollo mamario bilateral progresivo a los 21 meses. No aceleración del crecimiento. No pubarquia. Antecedentes personales: RNT-PAEG; hipoactividad progresiva; dificultad en succión; Eco cerebral y RMN: hipoplasia cuerpo calloso; se-

destacación noveno mes; bipedestación 22 meses; retraso lenguaje; rasgos autistas; crecimiento aceptable de +2 Ds a +1 Ds. Exploración: edad 22 meses; peso 11.750 (M + 1Ds); fenotipo compatible con síndrome de Lange; telarquia bilateral de 4 cm de diámetro, 1 cm areola; no axilarquia; no pubarquia. A. complementarias: Test Procrin: FSH: basal 8 mU/ml, 3 h 93 mU/ml, 24 h 34 mU/ml; LH: basal 0,2 mU/ml, 3 h 16 mU/ml, 24 h 4 mU/ml; estradiol: basal 5 pg/ml, 3 h 13 pg/ml, 24 h 34 pg/ml; Test Luforan: FSH: basal 9 mU/ml, máximo 66 mU/ml (60 minutos); LH: basal 0,1 mU/ml, máximo 12 mU/ml (60 minutos); edad ósea 3 años; Eco abdominal normal. Evolución: Se interpreta como telarquia exagerada, pendiente de evolución para descartar pubertad precoz.

Comentario. Se presentan estos dos casos de maduración sexual precoz en relación con probable síndrome de Brachman de Lange dado lo poco frecuente de esta asociación.

30

PARAMETROS DIAGNOSTICOS DISCRIMINATIVOS, EVOLUCION Y TALLA FINAL EN LA PUBERTAD PRECOZ (PP)

R. González, V. Salcedo, L. Gastiasoro, A. Vela, I. Rica, P. Martul
Endocrinología Pediátrica, Hospital de Cruces, Bizkaia.

Objetivo. Valorar la eficacia de diferentes métodos de diagnóstico de la pubertad precoz, así como los efectos del tratamiento con análogos de LHRH en la talla final y en el pronóstico de talla adulta a lo largo de su seguimiento clínico.

Pacientes y métodos. Se han estudiado 28 niñas con PP que iniciaron tratamiento a la edad de 7,9 años \pm 1,6 (x \pm SDS), con una edad ósea (EO) de 10 \pm 2,1 años y una talla de 133,1 \pm 12,2 cm. El síntoma principal de consulta fue la telarquia con/sin pubarquia asociada (93%); en 3 pacientes se asociaba sangrado vaginal. El tiempo medio desde el inicio de los síntomas fue de 0,9 \pm 0,7 años. Estudios diagnósticos: Test LHRH (cociente LH/FSH), estradiol basal, EO, citología vesical (grado de estrogenización), ecografía pélvica (pre o postpuberal), TAC y/o RMN hipotálamo-hipofisaria. Se inició tratamiento con un análogo de LHRH (triptorelina depot, im, 60 mcg/Kg/28 días) asociando durante el primer mes acetato de ciproterona (100 mg/Kg/m²). La duración media del tratamiento fue de 31 meses (rango: 10-70). Se realizaron pronósticos de talla adulta basal, y anualmente durante el tratamiento.

Resultados. El 64,3% mostraban una ecografía pélvica postpuberal, siendo en este grupo el cociente LH/FSH y estradiol basal significativamente mayores (p = 0,04). El grado de estrogenización de la citología vesical no guardó correlación significativa con el resto de los estudios al diagnóstico. La media de los pronósticos de talla efectuados al diagnóstico y de forma anual, durante el seguimiento, no cambiaron significativamente. El grupo de niñas (n = 9) que alcanzó talla adulta (156,6 \pm 5,5 cm) superó su talla diana (154,2 \pm 6,1), diferencia no significativa. La edad media de la menarquia fue de 11,7 años habiendo transcurrido un tiempo medio de 10 meses (rango 4-25 meses) desde la suspensión del tratamiento.

Conclusiones. 1. Ningún método por sí solo permite el diagnóstico de certeza en períodos iniciales. 2. La estrogenización urinaria tarda en hacerse presente. 3. En 2/3 de los casos, ya inicialmente, la ecografía pélvica tiene características postpuberales. 4. Es muy variable la aparición de la menarquia tras la supresión del tratamiento. 5. Se alcanza una talla final adecuada a pesar del tiempo entre inicio de síntomas y comienzo del tratamiento.

31

TRATAMIENTO CON TRIPTORELINA EN PUBERTAD PRECOZ EN LA PROVINCIA DE JAEN. EFECTOS SOBRE LA VELOCIDAD DE CRECIMIENTO

E. Caro Cruz¹, A. Ramírez Almodóvar¹, J.F. Expósito Montes¹, M.A. Montori Sánchez²

¹Hospital de Jaén. ²Departamento Médico, Laboratorios Sero, Jaén.

Introducción. La pubertad precoz se define como el desarrollo puberal en el niño antes de los 9 años de edad, y de los 8 años en las niñas. La edad ósea generalmente se encuentra avanzada, comprometiéndose de este modo su talla final.

Objetivo. Comparar los resultados auxológicos en un grupo de niñas afectas de pubertad precoz tratadas con triptorelina (1 año) vs niñas sin tratamiento.

Material y métodos. Se ha evaluado un grupo de 26 niñas afectas de pubertad precoz, divididas en 9 tratadas con triptorelina y 17 controles sin tratamiento. Las variables numéricas se expresan como media \pm DE, aceptándose una probabilidad de error menor de 0,05.

Resultados

	Basal		1er año		
	Tript.	Control	Tript.	Control	
Talla diana	153,41 \pm 1,55	153,6 \pm 2,7			
*Edad cron.	7,88 \pm 2,57	8,98 \pm 0,81	8,85 \pm 2,37	9,82 \pm 0,64	
Edad ósea	10,09 \pm 1,94	10,6 \pm 1,76	11,25 \pm 0,35	11,17 \pm 1,16	
Talla	128,81 \pm 14,47	136,1 \pm 6,78	134,98 \pm 12,53	141,66 \pm 7,23	
SDS talla	0,84 \pm 1,15	0,74 \pm 0,92	0,94 \pm 0,59	1,12 \pm 0,99	
IMC	114,5 \pm 17,5	122,67 \pm 19,62	116,75 \pm 12,7	118,15 \pm 15,66	
VC	7,75 \pm 0,8	7,6 \pm 1,98	5,67 \pm 2,4	7,78 \pm 2	p < 0,05
SDS VC	2,69 \pm 0,8	2,59 \pm 2,54	-0,05 \pm 2,71	2,78 \pm 2,52	p < 0,5
Pronóstico T.	154,31 \pm 6,55	158,8 \pm 5,67	152,5 \pm 6,22	158,51 \pm 5,99	
Adelanto EO	2,21 \pm 0,87	1,62 \pm 1,16	1,89 \pm 0,75	1,5 \pm 0,99	

*Este resultado es ocasionado por el retardo en acudir a las consultas en nuestra provincia.

Conclusiones: 1. La utilización de triptorelina, aunque los resultados no son estadísticamente significativos excepto en la variable de velocidad de crecimiento, no aporta ventajas terapéuticas en cuanto a los parámetros auxológicos estudiados respecto al grupo control. 2. La utilización conjunta de aGnRH y factores de crecimiento, tal como postulan diversos autores, vendría a equilibrar la pérdida de velocidad de crecimiento sufrida por estos pacientes. 3. La edad tardía de presentación a la consulta de los pacientes es un handicap a la hora del estudio y tratamiento precoz de los pacientes.

1. *Williams textbook of Endocrinology* (8th edition).
2. *Retrasos del crecimiento*. Ed. Díaz de Santos, 1992.

32

TRATAMIENTO CON TAMOXIFENO EN DOS NIÑAS CON PUBERTAD PERIFERICA

M. Moreno, B. Draper, M. Moreno de Guerra, F. Martín, A. Rodríguez, M.D. Rodríguez-Arnao

Unidad de Metabolismo y Desarrollo, Departamento de Pediatría, Hospital General Universitario «Gregorio Marañón», Madrid.

Introducción. El tamoxifeno es un compuesto antiestrogénico no

esteroideo que compite con el estrógeno en su unión con el receptor celular. Se sugiere que promueve la producción de segundos mensajeros responsables de la cascada de transducción de señales transmembrana, aunque no todos sus efectos están mediados por estos mecanismos. Se emplea fundamentalmente en el cáncer de mama, aunque también puede ser útil en aquellos casos de aumento de estrógenos independientes del estímulo gonadotrópico, como es la pubertad precoz periférica.

Casos clínicos. Dos niñas de edad cronológica de 6,0 años y 7,10 años diagnosticadas de pubertad precoz periférica. Ambas presentaron con telarquia y pubarquia, un estadio puberal de A1P2S2 (Tanner), y velocidad de crecimiento acelerada. Las investigaciones complementarias mostraron: edad ósea acelerada (1 año respecto a la edad cronológica), respuesta de LH y FSH al LHRH plana (< 1 U/L), curva nocturna de LH y FSH plana (< 1 U/L) y niveles de estradiol de 33,8 y 34,6 pg/ml, respectivamente ($N < 20$ pg/ml). La ecografía abdominal pretratamiento mostró la existencia de útero prepuberal y múltiples quistes ováricos menores de 1 cm en ambos casos. Se comenzó tratamiento con tamoxifen 10 mg/día v.o. con buena respuesta, lográndose una disminución de los caracteres sexuales secundarios y normalización de los niveles de estradiol. La velocidad de crecimiento se ha mantenido normal y los hallazgos ecográficos mantenidos. Las dos niñas permanecen en amenorrea primaria, con edad ósea adecuada a edad cronológica. El tiempo de tratamiento ha sido de 8 y 19 meses, respectivamente, sin haberse observado efectos secundarios.

Conclusiones. En nuestra experiencia el tratamiento con tamoxifeno ha sido eficaz, lográndose una regresión de los caracteres sexuales secundarios con velocidad de crecimiento adecuada. Se ha descrito la relación del empleo de tamoxifeno a corto plazo con una secreción disminuida de GH en niños adolescentes. En los dos casos que presentamos, sin embargo, la velocidad de crecimiento ha permanecido normal en todo momento.

33

ESTUDIO COMPARATIVO DEL BROTE PUBERAL Y LA TALLA FINAL EN DOS GRUPOS DE OBESOS

N. Cabriney, J.C. Martín, M.J. Pisonero, J.M. Borrás, A. Armenteras, A. Taha, J. Ajram

Servicio de Pediatría, Hospital del Sagrado Corazón, Barcelona.

Objetivo. Este trabajo es la continuación de un estudio longitudinal seguido durante diez años, en una población de 123 obesos desde los 4 años hasta alcanzar la talla final. En este estudio pretendemos hacer un balance comparativo de la influencia de la obesidad exógena mantenida a lo largo de la vida, sobre crecimiento, talla final, inicio y estirón puberal.

Material y métodos. Nuestro grupo de estudio comprendió a $n = 32$ sujetos (20 mujeres y 12 varones) con un IMC en percentil 90, con talla +2 DSD, que no consiguieron control de su obesidad al llegar a la talla adulta. Se separaron en dos subgrupos: 1º los que presentaron obesidad desde los dos años de vida hasta el inicio puberal (12 m y 9 v); 2º los que presentaron obesidad uno o dos años antes del inicio puberal (8 m y 3 v). Los resultados obtenidos fueron analizados estadísticamente según análisis de la multivarianza.

Resultados. Estudiamos en ambos grupos: 1. Inicio pubertad 4 cc/4 cc en varones y S2 en mujeres (IP); 2. Duración brote puberal (DBP); 3. Talla final alcanzada en relación a pronóstico de talla (TF/PT).

		IP		DBP	TF/PT
1 ^{er} grupo	12 mujeres	EC: 8 9/12	EO: 9 3/12	1,9 ± 0,5	-1 ± 0,59 SDS
	9 varones	EC: 10 8/12	EO: 11 9/12	1,8 ± 0,5	-1 ± 0,72 SDS
2º grupo	9 mujeres	EC: 9 0/12	EO: 9 6/12	2,1 ± 0,5	1 ± 0,54
	3 varones	EC: 11 6/12	EO: 12 0/12	2,3 ± 0,5	1 ± 0,52
		$p < 0,001$		$p < 0,050$	$p < 0,0001$

Presentación de la menarquia en mujeres: 1er grupo: 12 mujeres, edad media 10 9/12; 2º grupo: 9 mujeres, edad media 11 10/12 ($p < 0,001$).

Conclusiones. Los niños con obesidad exógena desde la primera infancia tienen una presentación más precoz del inicio puberal, con una duración menor del brote puberal, cierre precoz de las epífisis de crecimiento, lo que actúa negativamente sobre la talla final en relación al pronóstico de talla al inicio del tratamiento. También se observa una presentación de la menarquia más precoz en las niñas de dicho grupo.

34

INFLUENCIA DEL DESARROLLO PUBERAL Y FUNCION HIPOFISARIA SOBRE EL RITMO CIRCADIANO DE LEPTINA

J. Barreiro¹, M. Díaz Gálvez², T. Martín Hernández², E. Herrera Justiniano², R. Hermida³, F. Casanueva¹, C. Diéguez¹, M. Pombo¹

¹Facultad de Medicina de Santiago. ²Servicio de Endocrinología, Hospital Clínico Universitario, Sevilla. ³Laboratorio de Cronobiología, E.T.S.I., Vigo.

Estudios recientes en adultos han puesto de manifiesto la existencia de un ritmo circadiano de leptina. Al objeto de evaluar la influencia del desarrollo gonadal y de la secreción pulsátil de hormonas adenohipofisarias sobre dicho ritmo hemos estudiado los niveles plasmáticos de leptina en muestras obtenidas cada 20 minutos durante 24 horas en los siguientes grupo de sujetos: a) niños prepuberales ($n = 6$); b) niñas prepuberales ($n = 6$); c) niños puberales ($n = 7$, Tanner 3-4); d) niñas puberales ($n = 6$, Tanner 3-4), y e) pacientes con síndrome de sección del tallo hipofisario perinatal ($n = 7$). Los niveles de leptina fueron cuantificados por RIA y el ritmo circadiano valorado mediante análisis de Cosinor y test de Bingham.

Se observó un mesor (M) y amplitud (A) similar en niños prepuberales ($M = 2,34 \pm 0,27$; $A = 0,32 \pm 0,14$ ng/mL) y puberales ($M = 2,23 \pm 0,23$; $A = 0,38 \pm 0,07$). Las niñas prepuberales ($M = 6,65 \pm 1$; $A = 1,6 \pm 0,4$) y puberales ($M = 4,05 \pm 0,4$; $A = 0,9 \pm 0,2$) presentaron valores similares, pero mayor que el de los niños ($P < 0,05$). Por último, los pacientes con síndrome de sección del tallo hipofisario exhibieron asimismo un ritmo circadiano ($M = 9,23 \pm 2,3$; $A = 1,4 \pm 0,4$).

Estos datos demuestran la existencia de un ritmo circadiano de leptina en niños que es independiente del desarrollo gonadal y de la secreción pulsátil de hormonas hipofisarias. Los mayores niveles de leptina observados en las niñas en relación con los niños se establecen antes de la pubertad.

35

TESTOTOXICOSIS-MUTACION DEL RECEPTOR DE LH. A PROPOSITO DE 4 CASOS

J.A. Nieto Cuartero, C. Mias, D. Talero, E. Milgrom
Hospital «Niño Jesús», Madrid. Hôpital de Bicêtre, Francia.

La testotoxicosis es una precocidad familiar sexual gonadotropin independiente, con maduración prematura de las células de Leydig. Es un

trastorno autosómico recesivo que afecta solamente a varones; la testosterona sérica está elevada y la FSH y la LH están suprimidas y no responden al test de LHRH (Clinical Pediatrics, May 1995, pg. 271-274).

Los estudios familiares, como en nuestros casos, muestran una alteración del receptor de LH, lo que condicionaría una alteración del «binding» de las proteínas G, lo que conllevaría una estimulación del receptor de LH en ausencia de la secreción incrementada de LH, de ahí que el tratamiento inicial con análogos de LHRH sea inefectivo. Mostramos el buen resultado obtenido con ketoconazol para suprimir la secreción de testosterona por inhibición de la esteroidogénesis al nivel de la P-450.

Inicialmente estudiamos un varón de 6 años y 5 meses, que desde hacía 3 meses se ha apreciado un incremento del tamaño del pene (7 cm) y de los testículos (6 ml) con P-2. AF: Presentaron poluciones precoces a los 9 años, el abuelo paterno de 78 años y con talla de 1,60, el tío abuelo paterno con talla de 1,62, el padre del enfermo de 1,70 y el hermano del enfermo con 13 años de edad y también poluciones desde los 9 años y con talla actual de 1,66. DC: En el caso del varón de 6 años y 5 meses, la T1 antes del tratamiento era de 2,88 ng/ml; test de LHRH: FSH basal 0,05, sube a 0,9 mIU/ml; la LH 0,01, pico 1,1. Tras tratamiento con ketoconazol, 600 mg/día, la T1 en un mes ha caído a 0,03 ng/dl, manteniéndose actualmente el tratamiento con ketoconazol 200 mg/día oral. Se comentan las mutaciones del receptor de LHRH encontrados en el estudio familiar, lo que produciría una elevación de los niveles de AMP cíclico reflejando un incremento de la actividad de la señal transductora de los receptores afectados.

Conclusiones: 1. La testotoxicosis obedecería a una mutación del dominio de la transmembrana del receptor de LH, en una región importante para la ligazón de las proteínas G. 2. Reseñar la diferente evolución de la talla final según el tipo de mutación. 3. Reseñar la buena respuesta al tratamiento con ketoconazol.

36

GINECOMASTIA PREPUBERAL

C. González Pérez, A. Viñas, F. Hermoso

Departamento de Pediatría, Hospital Universitario, Valladolid.

Introducción. La ginecomastia es un hecho frecuente en el varón puberal, siendo una entidad rara en etapas prepuberales. El defecto enzimático que interfiere la conversión de androstendiona en testosterona por deficiencia de la 17B esteroide deshidrogenasa, puede manifestarse en ocasiones con una ginecomastia en época escolar como única expresión.

Caso clínico 1. Varón, 17 años y 2 meses, sin antecedentes patológicos de interés. Presenta ginecomastia bilateral (izquierda iniciada a los 8 años y derecha a los 12), micropene, pubertad temprana, maduración ósea acelerada (concluida a los 14 años y 5 meses de EC), crecimiento en valores normales-bajos para el patrón poblacional (T = 159 cm, -2DS) y excelentes para el patrón parental (156,7 ± 8,5 cm). Estudios hormonales: Androstendiona, DHEA-A y estrona elevadas, testosterona baja y resto normal (FSH, LH, PRL, 17OH-progesterona, ritmo de cortisol y ACTH, estradiol, respuesta de FSH y LH al test de LHRH). Cariotipo 46 XY. Se realiza tratamiento con testosterona depot 10m (iniciado a los 13 años y 4 meses de EC) obteniéndose regresión del tamaño y turgencia de la ginecomastia con incremento del ritmo de crecimiento, manteniendo buena relación edad ósea-edad cronológica.

Caso clínico 2. Varón, 12 años. Consanguinidad 2º grado. Presenta ginecomastia unilateral derecha (iniciada a los 8 años), maduración ósea acelerada, crecimiento normal (T = 144,5 cm, MDS), pubertad iniciada (estadio II de Tanner a los 11 años y 10 meses). Estudios hormonales: Androstendiona y DHEA-S elevadas, testosterona y estradiol bajos y resto normal (FSH, LH, PRL, ritmo de cortisol y ACTH, 17OH-progesterona). Marcadores tumorales (CEA, Ca15-3 y TPS) negativos. Cariotipo 46 XY.

Comentarios. Se presentan dos casos de ginecomastia iniciada en etapa prepuberale compatibles con déficit parcial del enzima 17B esteroide deshidrogenasa; trastorno infrecuente, de herencia autosómica recesiva, que impide la síntesis de la testosterona. Se manifiesta clínicamente por escasa virilización de los genitales externos (relacionado con la intensidad del déficit), que contrasta con una maduración ósea acelerada y aparición de otros caracteres sexuales (vello pubiano), como muestran nuestros pacientes. Existe una elevación de androstendiona y estrona con testosterona normal o baja. En la pubertad se produce una virilización significativa. El tratamiento con testosterona puede mejorar el crecimiento en talla y permitir la regresión de la ginecomastia, como se evidencia en el primer paciente. Nos interesa reseñar la necesidad de considerar esta patología cuando se presenta una ginecomastia en etapa prepuberale.

37

GINECOMASTIA PREPUBERAL Y PUBERAL DE DIFERENTES ETIOLOGIAS. ESTUDIOS HORMONALES. INDICACIONES DE INTERVENCION QUIRURGICA

L.A. Vázquez, E. Alvarez, I. de las Cuevas, C. Luzuriaga
Hospital Universitario «Marqués de Valdecilla», Santander.

Introducción. La ginecomastia es frecuente durante la pubertad, pero la ginecomastia prepuberale es una entidad rara. Su etiología no es bien conocida. La clínica y la evolución indicarán la necesidad de tratamiento conservador o quirúrgico. El objetivo de esta comunicación es presentar nuestra casuística con sus diversas etiologías.

Descripción de los casos. Presentamos 15 casos de ginecomastia, 2 prepuberales y 13 puberales. Se descartó patologías tumorales. Prepuberales: Hiperestrogenismo por aromatización de esteroides; 1er caso de inicio a los 8,8 años, comienzo unilateral y luego bilateral, S2, retraso madurativo (EO-EC: -3,3), talla baja (SDS: -1,87), en valores hormonales destaca DHEA-S 1.450 ng/ml y estradiol (E2) 24 pg/ml, regresó espontáneamente al año; 2º caso de inicio a los 6,75 años, unilateral S3, retraso madurativo (EO-EC: -1,75), talla baja (SDS: -1,38), en estudios hormonales destaca E2 53 pg/ml, precisó intervención quirúrgica por no regresión y problemas psicológicos. Puberales (13): 3 casos con pubertad adelantada, gonadarquia antes de los 11 años, EO avanzada, testosterona (T) en rango superior a su edad cronológica y acorde con su estadio puberal (> 1,4 ng/ml), E2 normal (< 20 pg/ml), regresión espontánea; 2 casos con patología asociada: uno a los 13,1 años, S2, tras orquiectomía bilateral a los 6,5 años por tumor de células de Sertoli con hiperplasia de células de Leydig, DHEA-S 2.270 ng/ml, resto de estudios hormonales normales, y regresión espontánea; y otro a los 13,9 años -S3, con HSC por déficit parcial de 11-hidroxiálase no tratada -11-desoxicortisol (basal) 25,9 ng/ml y DHEA-S 1.830 ng/ml- pendiente de intervención quirúrgica; el resto de los casos (8), de aparición entre los 12,3 y 16,16 años, destaca T 1,1-5,2 ng/ml, E2 20-31 pg/ml, DHEA-S 1.020-2.891 ng/ml; 3 unilaterales, 3 bilaterales y 2 evolutivas, requiriendo sólo una de ellas in-

tervención quirúrgica bilateral por S3, no regresión en 18 meses y afectación psicológica. En resumen: 3 de 15 casos (20%) no precisarón cirugía.

Conclusiones: 1. La ginecomastia puberal preferentemente es idiopática; en ocasiones se encuentra asociada a diferentes patologías y a pubertad temprana. 2. No siempre es conocida su etiopatogenia; la prepuberal puede ser secundaria a producción excesiva de estrógenos, aromatización de otros esteroides. 3. Debe realizarse valoración hormonal y descartarse patología tumoral. 4. Los estudios y el seguimiento orientarán la actitud terapéutica y la intervención quirúrgica según evolución, tamaño y repercusión psicológica.

38

ECTOPIA SUPRARRENAL TESTICULAR E HIPERPLASIA SSRR CONGENITA

M.A. Caballero, R. Díaz, M.J. Martínez-Aedo, J.P. López, L. Tapia
Servicio de Endocrinología Pediátrica, Hospital Materno-Infantil, Málaga.

Varón de 10,5 años diagnosticado en período neonatal de hiperplasia SSRR congénita (déficit de 21-OH) con pérdida salina; tratamiento con hidrocortisona y Astonin. Incumplimiento terapéutico sistemático desde los 3 años. A los 5 años presenta signos puberales con testes de 20-25 cc y consistencia pétrea, con edad ósea de 9 años y continúa con seguimiento clínico y cumplimiento terapéutico irregular.

Antecedentes familiares. Dos hermanos fallecidos a los 8 y 12 días de vida.

Exploración física actual. Peso 46,3 kg, talla 154,8 cm (+2,5 SDS). Aspecto atlético, acné, pubarquia V, axilarquia, pene puberal con testes de 25 cc de volumen y consistencia aumentada.

Datos complementarios. Edad ósea 15 años, DHA-S 405 ng/ml, 17-OH-P superior a 40 ng/ml, androstendiona 3,4 ng/ml, T 5,5 ng/ml. Ecografía testicular: aumento de tamaño testicular con contorno polilobulado. Ecogenicidad heterogénea. Aumento de vascularización intratesticular y capsular. Biopsia testicular: hiperplasia de células adrenales ectópicas en el seno de parénquima testicular adulto.

Evolución. Se inicia terapia con dexametasona (0,5 mg/día) y Astonin.

Comentario. Se expone el caso ante su rareza en relación con la etiología de la pubertad precoz mixta y las secuelas a largo plazo de un incumplimiento terapéutico mantenido de la hiperplasia SSRR congénita.

39

TEJIDO SUPRARRENAL ECTOPICO TESTICULAR EN VARONES AFECTOS DE HIPERPLASIA SUPRARRENAL CONGENITA

M. Boné, M. Enrubia, M. Gussinyé, C. Aso, E. Vicens Calvet,
A. Carrascosa

Servicio de Adolescentes y Endocrinología Pediátrica, Hospital Materno-Infantil «Vall d'Hebron», Barcelona.

La existencia de tejido suprarrenal ectópico testicular (TSRET) se ha relacionado con el mal control de los pacientes afectados de hiperplasia suprarrenal congénita (HSC).

De un total de 10 pacientes varones diagnosticados de HSC en el período neonatal, que han alcanzado la talla adulta, 4 han presentado TSRET. Todos fueron tratados con hidroaltesona (18-22 mg/m²/día, 2

dosis). La presencia de TSRET se ha evidenciado en ecografía testicular. Se consideró buen control evolutivo previo al diagnóstico de TSRET valores de DHEAS < 10, o testosterona < 10 en prepúberes y valores de DHEAS < 10, o A4 < 100 en los puberales y pospuberales. Los 4 pacientes con TSRET fueron tratados con dexametasona (DXM) 0,5-1,0 mg/d, con respuesta variable.

Resultados.

Paciente	1	2	3	4
Talla final (cm)	160,5	168	162,2	164
Edad Dg TSRET (años)	23	17	15	10
Control previo	malo	bueno	malo	malo
Clínica en Dg	-	Hpig	Hpig	Pub Ad
Respuesta a DXM	buena	buena	mala	mala

Dd: diagnóstico, Hpig: hiperpigmentación, Pub Ad: pubertad adelantada, DXM: dexametasona.

Conclusiones. Dada la alta incidencia y la ausencia de indicadores de la existencia de TSRET debería realizarse sistemáticamente ecografía testicular en los varones afectados de HSC, especialmente si son difíciles de controlar.

40

DESPISTAJE NEONATAL DEL SÍNDROME ADRENOGENITAL (SAG) VERSUS EVOLUCIÓN DE LAS HORMONAS SUPRARRENALES EN LOS SEIS PRIMEROS MESES DE VIDA

A. Lario, I. González, G. Juste, M.T. Arroyo,
J.M. Garagorri

Hospital Clínico Universitario de Zaragoza.

El SAG define un síndrome clínico (hermafroditismo femenino o pseudopubertad precoz masculina, con o sin pérdida de sal) debido a una deficiencia de uno de los citocromos P450 implicados en la esteroidogénesis suprarrenal, transmitido de forma autosómica recesiva. En la última década se ha pretendido diagnosticar el SAG mediante el despistaje neonatal en papel de filtro, dosificando la 17-OH-P.

Objetivo. Este estudio intenta analizar y establecer los rangos de normalidad de algunas de las hormonas involucradas en la esteroidogénesis suprarrenal, desde el nacimiento hasta los seis meses, para así evitar la yatrogenia que se derivaría de un diagnóstico neonatal erróneo.

Material y método. Se han estudiado un total de 110 lactantes sanos con pesos al nacer entre 2.500 y 4.000 g. Se están tomando muestras sanguíneas mensuales, desde el nacimiento hasta los seis meses, para cuantificar dichas hormonas mediante la técnica de RIA. Disponemos del total en 50 niños.

Resultados.

	Cordón	1 mes	3 meses	6 meses
17-OH-P	43,1 (2,6-124)	6,88 (0,6-57,3)	2,26 (0,16-6,2)	1,2 (0,22-3)
Cort.	18,6 (2,8-79)	7,8 (1,5-71,4)	9,9 (2,7-34)	11,9 (3,3-38)
11-DXC	101,6 (23-225)	60,8 (4,9-139)	20,3 (11,5-6,2)	5,4 (2,3-15,4)
TST	1,86 (0,33-5,5)	1,11 (0,01-3,5)	0,85 (0,03-2,1)	0,1 (0,02-0,88)
Andr.	2,58 (0,53-7,4)	0,59 (0,05-3,7)	0,51 (0,05-8)	0,14 (0,03-0,3)
DHEA-S	2.470 (331-6.420)	820 (91-3.742)	265 (8-1.944)	71 (10-174)

Comentario. La evolución de los parámetros bioquímicos supra-renales evidencia un descenso progresivo, que justifica prudencia para el diagnóstico del SAG en el período neonatal.

41

FUNCION ADRENAL EN NIÑOS ASMATICOS EN TRATAMIENTO CON CORTICOIDES INHALADOS

I. Rica¹, J. Elorz², A. Vela¹, B. Fernández², C. Vázquez², L. Loridan¹, P. Martul¹

¹Endocrinología Pediátrica, ²Sección de Respiratorio Infantil. Hospital de Cruces, Bizkaia.

Los corticoides inhalados son un pilar fundamental en el tratamiento del asma infantil. El uso de dosis elevadas durante períodos de tiempo prolongados exige vigilar la aparición de efectos adversos. El test de ACTH a dosis bajas (1 µg) es un estímulo adrenal eficaz en personas sanas; por ello, se ha propuesto como método sensible para detectar grados de insuficiencia adrenal parcial, que podrían quedar enmascarados con el test clásico de ACTH (250 µg).

Objetivos. Valorar la respuesta adrenal de cortisol tras ACTH (1 µg) en niños asmáticos en tratamiento con budesonida inhalada. Estudiar la posible relación entre aspectos inherentes al tratamiento (dosis-duración) con la respuesta adrenal y parámetros autológicos.

Pacientes y metodología. Hemos estudiado 28 pacientes asmáticos (57% niñas y 43% niños) prepuberales de $6,9 \pm 2$ años de edad. La antropometría de todos ellos fue normal (talla-SDS $-0,06 \pm 1,1$ y peso-SDS $0,2 \pm 1$). Todos los pacientes recibían budesonida inhalada a una dosis de $700 \pm 349,7$ µg/día, que representa $30,1 \pm 19,8$ µg/Kg/día, durante una media de $3,3 \pm 1,4$ años (datos expresados como $x \pm DE$). Se estudió la función adrenal administrando 1 µg de ACTH (1-24) en bolus iv, con la medición posterior de cortisol plasmático a los 30' y 60'. Consideramos como función adrenal normal la existencia de un valor de cortisol superior a 18 µg/dl o una elevación, respecto al cortisol basal, mayor de 7 µg/dl. Determinamos la cortisoluria en orina las 24 horas previas a la realización del test.

	Basal	30'	60'	Incremento
Cortisol µg/dl ($x \pm DE$)	10,9 ± 6,9	20,7 ± 4,3	19 ± 4,7	10,5 ± 5,1

Resultados. La función adrenal fue normal en 26 pacientes (92,5%):

No encontramos correlaciones significativas entre la respuesta de cortisol o la tasa de cortisoluria, con las dosis de budesonida o la duración del tratamiento. Los 2 niños con respuesta insuficiente al test de ACTH tenían una cortisoluria indetectable. Comparando las medias de las tallas de los pacientes, valoradas en SDS, en el momento actual ($-0,06 \pm 1,1$) y hace un año ($-0,04 \pm 1,1$) no existen diferencias con significación estadística, estando ambas en límites normales. Sin embargo, existe una correlación significativa e inversa entre la dosis/Kg/día de budesonida y ambas tallas SDS ($r = -0,45$ y $-0,51$).

Conclusiones. Existe una pequeña proporción de pacientes asmáticos en tratamiento prolongado con budesonida inhalada que presenta una insuficiente respuesta adrenal al ACTH. Las dosis elevadas de budesonida de forma prolongada pueden repercutir negativamente en su crecimiento, si bien los pacientes que las precisan presentan un asma más severo, capaz también de afectar su desarrollo estatural.

42

HIPOALDOSTERONISMO FAMILIAR EN EL PERIODO NEONATAL. PRESENTACION DE DOS CASOS

A. Rodríguez, M. Moreno, M. Moreno de Guerra, F. Martín, B. Draper, M.D. Rodríguez-Arnao

Unidad de Metabolismo y Desarrollo, Departamento de Pediatría, Hospital General Universitario «Gregorio Marañón», Madrid.

Introducción. El déficit de la enzima corticosterona metil oxidasa (CMO) es un trastorno autosómico recesivo de la biosíntesis de la aldosterona. Esta enzima está regulada por el citocromo P450 C11, codificado por los genes CYP11B1 y CYP11B2. Ambos genes se localizan en el cromosoma 8, y se han descrito alteraciones en cada uno de ellos, responsables de las dos formas de la enfermedad (CMO-I y CMO-II). Ambos tipos cursan con clínica de pérdida salina en el período neonatal y se diferencian fundamentalmente por los niveles de 18 hidrocorticosterona plasmática, estando disminuidos en el tipo I y aumentados en el tipo II. Presentamos dos hermanas que debutaron en el período neonatal.

Casos clínicos. Caso 1: Niña de 45 días de vida, que debutó con una cuadro de vómitos y falta de ganancia ponderal, asociado a hiponatremia (Na 128 mEq/l) e hiperkalemia (K 7,87 mEq/l). Los genitales externos eran femeninos. Tras descartarse otras causas de insuficiencia adrenal se diagnosticó de hipoaldosteronismo primario basado en niveles de aldosterona plasmática disminuidos (187 pg/ml), junto con una actividad de renina plasmática aumentada (31,4 ng/ml/h). El tratamiento con 9 alfa fluorhidrocortisona normalizó las alteraciones electrolíticas y permitió una curva ponderal normal. A los 3 años de edad se suspendió el tratamiento. A los 5 años de edad permanece con buena curva ponderoestatural, normalidad electrolítica, y con tensiones arteriales normales. Caso 2: Hermana de la anterior, presentó un cuadro de hiponatremia (Na 120 mEq/l) e hiperpotasemia (K 9 mEq/l) a los 9 días de vida, sin otra sintomatología asociada. El tratamiento con 9 alfa fluorhidrocortisona y suplementos de sodio orales normalizó las alteraciones electrolíticas. Actualmente evoluciona favorablemente, con electrolitos normales, buena curva ponderoestatural y tensiones normales. Pendiente de resultados de 18 hidrocorticosterona.

Conclusiones. El déficit de la CMO debe ser considerado en aquellos neonatos con crisis de pérdida salina aislada. Aunque la clínica en el período neonatal es muy llamativa, es posible que los síntomas en la edad adulta sean mucho más leves debido a la maduración de los mecanismos extraadrenales de regulación de sal. De esta manera, no siempre es preciso continuar el tratamiento con mineralcorticoides una vez transcurrida la infancia, como el caso primero que presentamos.

43

FEOCROMOCITOMA Y CARCINOMA RENAL EN UN NIÑO CON ENFERMEDAD DE VON HIPPEL-LINDAU

J. Ferragut, M. Caimari, M. Herrera, F. Alonso, R. Ramos, J. Román
Hospital «Son Dureta», Palma de Mallorca.

Presentamos un niño de 6 años que consultó en 1988 por poliuria y polidipsia. Detectada hipertensión arterial (HTA), se diagnosticó un feocromocitoma bilateral. Tras la intervención, el niño quedó asintomático y se normalizaron las catecolaminas. La madre, operada a los pocos meses de feocromocitoma bilateral, presenta angiomas retinianos y hemangioblastoma cerebeloso, y se etiqueta de enfermedad de Von Hippel-Lindau.

Al cabo de 7 años, el niño presenta de nuevo HTA y catecolaminas urinarias elevadas. Se detecta una masa de 7 x 6 cm en polo renal inferior derecho que, extirpada, se trata de un carcinoma renal. Tras la extirpación siguen aumentadas las catecolaminas, y por gammagrafía con MIBG se detectan múltiples focos adrenal y paraaórticos. Por TAC y RMN no se observan recidivas del carcinoma renal, confirmando los hallazgos de la MIBG. El octreoscan ha sido negativo. Una nueva intervención para extirpar los feocromocitomas ha sido infructuosa, y el cuadro sigue sin resolverse. En el manejo de este caso se pone en evidencia la complejidad de la patología asociada a la enfermedad de Von Hippel-Lindau y las dificultades para establecer un pronóstico a largo plazo.

44

FEOCROMOCITOMA RECURRENTE EN LA INFANCIA

G. Ródenas Luque, J. Gil Arrones, M.A. Espeso Estévez,
A. Almuedo Paz, M. García Guerrero, G. Cruz Guerrero

Unidad de Endocrinología Pediátrica, Hospital Universitario de Valme, Sevilla.

Introducción. El feocromocitoma es un tumor del tejido cromafín poco frecuente en la infancia. Sin embargo, en este período tiene una alta incidencia de presencia múltiple, localización extraadrenal y bilateralidad. Se describe recurrencia del mismo en el 6-10% de los casos, a veces tras períodos prolongados de tiempo.

Caso clínico. Niño de 10 años que se estudia por crisis convulsivas tónico-clónicas generalizadas de repetición. A la exploración se detecta retraso ponderal (peso 21 Kg) e hipertensión arterial (220/100 mm de Hg), que precisa para su control nifedipino. Exámenes complementarios: EEG: ondas delta generalizadas de sufrimiento cerebral; TC craneal, ecografía abdominal, hormonas tiroideas, calcitonina y parathormona normales; Catecolaminas en orina de 24 horas muy elevadas; TC abdominal: tumoración adrenal derecha que tras ablación quirúrgica se confirma anatomopatológicamente como feocromocitoma. El paciente queda asintomático, con normalización clínica y analítica en seguimiento. Con 13 años, a raíz de intervención quirúrgica por fractura ósea, se detecta nuevamente hipertensión arterial (160/120 mm de Hg). El estudio realizado (catecolaminas urinarias y TC abdominal) demuestra la existencia de un nuevo feocromocitoma adrenal izquierdo que se extirpa, confirmando histológicamente el diagnóstico. Los controles clínicos y de exámenes complementarios posteriores realizados al paciente hasta la actualidad han sido normales.

Discusión: 1. Si bien la hipertensión arterial es la guía habitual para el diagnóstico de feocromocitoma, hay que tener en cuenta que en niños puede presentarse de forma atípica (convulsiones, retraso ponderal). 2. Es preciso el seguimiento del tumor a largo plazo para valorar su posible recurrencia.

45

ANTICUERPOS ANTITIROIDEOS EN DIABETES MELLITUS INSULINO-DEPENDIENTE

N. Hernández Trujillo, C.A. Sánchez Salguero, F. Jaen Amate,
J.L. Lechuga Campoy

Unidad de Endocrinología Pediátrica, Hospital Universitario «Puerta del Mar», Cádiz.

La DMID es el resultado de un proceso autoinmune, lento y progresivo, que tiene como objetivo la alteración de las células beta de los

islotes pancreáticos y que puede establecerse durante años. Esta teoría autoinmune de la DMID está basada en la presencia de insulinitis, la asociación con otras enfermedades autoinmunes (tiroiditis linfocitaria crónica) y las alteraciones de la inmunidad humoral y celular.

El objetivo es demostrar la utilidad de las determinaciones periódicas de anticuerpos anti-TPO y antitiroglobulina así como de las hormonas tiroideas en pacientes con diabetes mellitus insulino-dependiente.

El período estudiado ha sido desde el año 90 al 96, con revisión de 70 historias clínicas obteniéndose los siguientes resultados: 2 casos (un varón y una mujer) con hipotiroidismo que precisaron tratamiento con tiroxina y 2 casos asintomáticos (sexo femenino) con sólo elevación de los anticuerpos y sin repercusión sobre las hormonas tiroideas.

Conclusión. Insistimos en la necesidad de realizar controles periódicos de anticuerpos tiroideos y hormonas tiroideas en pacientes diabéticos insulino-dependientes, para poder iniciar tratamiento ante la elevación de TSH sin esperar a la aparición de sintomatología.

46

AUTOINMUNIDAD TIROIDEA EN NIÑOS Y ADOLESCENTES CON DIABETES MELLITUS INSULINO-DEPENDIENTE

M. Roldán, M.J. Tusset, M. Alonso, R. Barrio

Unidad de Endocrinología Pediátrica, Hospital «Ramón y Cajal», Madrid.

Los anticuerpos antitiroideos son marcadores útiles en la detección de patología tiroidea.

Objetivo. Establecer la prevalencia de patología tiroidea autoinmune en nuestra población de niños y adolescentes con diabetes insulino-dependiente (DMID).

Pacientes. Doscientos cuatro diabéticos (47,5% mujeres y 52,5% varones) hasta los 20 años de edad.

Métodos. Estudio retrospectivo de los anticuerpos antimicrosomales (ATM) y antitiroglobulina (ATG) realizados en el seguimiento anual de autoanticuerpos de nuestra población diabética. El método de detección de ATM y ATG fue la aglutinación (MB kit®), considerándose como positivos títulos de ATM > 1/400 y ATG > 1/160. Las hormonas tiroideas (RIA) fueron determinadas en pacientes con ATM/ATG positivos, estudiándose los TSI (inmunoglobulinas estimulantes del tiroides) en aquellos pacientes en los que se observó una hiperfunción tiroidea.

Resultados. La edad media en el momento del estudio fue de 12,5 años (2,2-20), con un tiempo medio de evolución de la enfermedad de 7,1 años (0-18,5). Presentaron patología tiroidea 36/204 pacientes (17,6%, intervalo de confianza 95%: 12-22%). De éstos, 23 eran mujeres y 13 varones. La patología observada fue: TLC con normofunción en 18 mujeres y 10 varones, TLC con hipotiroidismo subclínico en 4 mujeres, TLC con hipotiroidismo manifiesto en 1 mujer, enfermedad de Graves en 2 varones y fase hipertiroidea de TLC en un varón con normalización posterior. Los ATM fueron positivos en todos los niños y adolescentes con patología tiroidea y los ATG en 12 pacientes. Los dos varones diagnosticados en enfermedad de Graves presentaron ATM, ATG y TSI positivos. La edad media de positividad de los marcadores fue 12,5 años (0,2-20) y el tiempo medio de evolución de la diabetes en el momento de positividad de los anticuerpos fue 2,4 (0-11,4). La edad al diagnóstico del hipo/hipertiroidismo fue 11,1 (0,3-15,8) y el tiempo de evolución desde la positividad de los marcadores hasta la aparición de clínica 4,4 (0-10,6) años.

Conclusiones: 1. La patología tiroidea más frecuentemente aso-

ciada a la DMID es la TLC. 2. La prevalencia de patología tiroidea autoinmune es mayor en mujeres diabéticas que en varones. 3. Los ATM muestran una mejor correlación con la aparición de patología autoinmune que los ATG.

47

ANTICUERPOS ANTITIROIDEOS (AAT) Y ANTICUERPOS ASOCIADOS A ENFERMEDAD CELIACA (AAC) EN UNA POBLACION DE NIÑOS DIABETICOS INSULINO-DEPENDIENTES (DMID)

A.L. Gómez Gila, C.J. del Valle Núñez, J.A. Ramírez Tortosa
Unidad de Endocrinología Pediátrica, H.I.U. «Virgen del Rocío», Sevilla.

Objetivo. Valorar la prevalencia de AAT y AAC en una muestra de pacientes con DMID.

Pacientes y método. Se estudian 230 diabéticos (117 niños; 113 niñas). Se valoran TSH, T4L, AbTG (RIA) y AbTPO (IRMA), así como los anticuerpos antirreticulina (AAR), anti gliadina (AAG) y anti endomisio (AAE) por inmunofluorescencia indirecta. En los que tienen alguno de los tres AAC positivo se ha realizado biopsia intestinal.

Resultados. Se detecta al menos un AAT positivo en 24 pacientes (8 niños y 16 niñas) con una edad media de 9,8 años y un tiempo medio de evolución de la diabetes de 4,3 años. Han precisado tratamiento sustitutivo 7 de ellos (2 niños y 5 niñas). Los AAC son positivos en 8 pacientes (AAR = 7; AAG = 8; AAE = 2) con una edad media de 9,2 años y un tiempo medio de evolución de la diabetes de 3,8 años. La biopsia intestinal fue patológica en los casos con AAE positivos.

Conclusiones: 1. La prevalencia de AAT positivos, en nuestra población de diabéticos, es de 10,4%. Sólo el 3% ha precisado tratamiento sustitutivo. 2. La prevalencia de AAC positivos ha sido del 3,4%. 3. Se comprueba la sensibilidad de los AAG, y la especificidad de los AAE. 4. Necesidad de realizar despistaje rutinario de ambas patologías.

48

ELEVADA INCIDENCIA DE DIABETES MELLITUS TIPO I (DMID) EN LA PROVINCIA DE BADAJOZ EN PACIENTES MENORES DE 15 AÑOS

F.M. Morales Pérez, J. Barquero Romero, C. Martos Paredes,
F. Carramiñana Barrena, J. Barahona Parra, M.A. Gutiérrez López,
J. Guillén Regodón

Grupo de Epidemiología de la DMID de Badajoz.

Introducción. La incidencia de DMID en España (10,6-12-5/100.000) ha demostrado ser más alta de la esperada para los países del sur de Europa. Badajoz es la más extensa de las provincias españolas, con una población de carácter rural o semirural en su mayoría.

Objetivos. Determinar la incidencia de DMID en niños de 0 a 14 años en la provincia de Badajoz durante los últimos 5 años (1992-1996) siguiendo la metodología internacional recomendada.

Pacientes y métodos. Todos los casos de DMID diagnosticados entre el 1 de enero de 1992 y el 31 de diciembre de 1996 en pacientes menores de 15 años fueron recogidos retrospectivamente. La notificación por los endocrinólogos, internistas y pediatras de todos los hospitales y centros de especialidades de la provincia constituyó la fuente primaria de datos. Se emplearon tres fuentes secundarias de confirmación: los registros de las asociaciones de diabéticos de la provincia, los campamentos de diabéticos y las fichas de dispensación de reflectómetros de los laboratorios comerciales. El grado de exhaustividad se calculó mediante el método de la captura-recaptura. Para el cálculo de

la incidencia por grupos de edades se empleó el método directo (Diamond project).

Resultados. El grado de exhaustividad para el conjunto de fuentes de datos fue del 98% (96,5% para la primaria y 44,7% para el conjunto de las secundarias). Se detectaron un total de 112 nuevos casos de DMID durante el período de estudio (110 en la fuente primaria y 2 adicionales en las secundarias, con 49 casos comunes a las dos fuentes). La incidencia observada (cruda) fue de 16,1 casos/100.000 habitantes/año, siendo la incidencia estimada de 16,5 casos/100.000 habitantes/año (13,1-19,9, IC 95%). El número total de casos estimados para el período de 5 años fue de 114 (104-124) casos, o bien 23 nuevos casos/año (21-25, IC 95%). No se observaron diferencias anuales significativas en la incidencia de la enfermedad durante los 5 años de estudio. La incidencia estandarizada ajustada por la edad fue: 7,3 (5,0-10,5) de 0-4 años, 17,7 (13,5-21,9) de 5-9 años y 23,7 (18,6-28,8) de 10-14 años. La proporción de casos varones/mujeres fue 1,4 para el total de pacientes (2,4 de 0-4 años, 1,22 de 5-9 años y 1,34 de 10-14 años).

Conclusiones. La provincia de Badajoz tiene la incidencia de DMID, en menores de 15 años, más elevada de las comunicadas hasta la fecha para nuestro país. No observamos diferencias anuales en la incidencia de la enfermedad que fue mayor en los varones y, especialmente, en el grupo de 10 a 14 años (23,7/100.000).

49

CARACTERISTICAS CLINICAS DE LA DMID DE DEBUT EN LA PROVINCIA DE BADAJOZ EN MENORES DE 15 AÑOS

J. Barquero Romero, F.M. Morales Pérez, J. Guillén Regodón,
M.A. Gutiérrez López, J. Parra Barahona, C. Martos Paredes
Grupo de Epidemiología de la DMID de Badajoz.

Objetivos. Estudiar las características clínicas y bioquímicas al diagnóstico de 141 pacientes (60 mujeres y 81 varones) diagnosticados de DMID en los últimos 7 años en nuestra provincia y que tenían menos de 15 años en el momento del comienzo de la enfermedad. Se dividieron los pacientes en tres grupos, de 0-4, 5-9 y 10-14 años.

Resultados. Fueron ingresados al diagnóstico 128 pacientes (90,9%) aunque sólo el 34,8% estaban en cetoacidosis. La presentación en cetoacidosis ocurrió en el 33,4% de los casos, sin diferencias entre los grupos de edad ni entre varones y mujeres. El porcentaje de pacientes que ingresaron al diagnóstico se incrementó desde el 82% antes de 1992 hasta el 100% en 1996. Sin embargo, el porcentaje de cetoacidosis bajó del 50% antes del 1992, al 16% en 1996. La duración de los síntomas antes del diagnóstico (media de 4,9 semanas) no presentó diferencias entre sexos, aunque fue mayor en el grupo de pacientes de más de 10 años (7,2) que en los otros dos grupos (2,6 y 2,8 semanas). La HbA1c al diagnóstico (10,9%) y a los 3 meses del inicio del tratamiento (6,8%) no fue diferente entre grupos. Fue recogido un episodio de estrés físico o emocional en el 27% de los pacientes, sin diferencias entre grupos. Poliuria, nicturia y polidipsia estuvo presente en el 98%, pérdida de peso 87%, astenia 79%, polifagia 72%, náuseas, vómitos y dolor abdominal 28,1% y fiebre en el 7%. Cinco pacientes (6,4%) tenían al menos un hermano diabético y uno tenía dos hermanos diabéticos (1,3%). La coexistencia con enfermedad tiroidea autoinmune estuvo presente en el 3% de los pacientes, sin diferencias entre grupos. La dosis media de insulina al alta fue mayor para los pacientes de más de 9 años que para el resto (0,69 vs 0,45, $p < 0,05$) sin diferencias entre sexos.

Resumen. En nuestra provincia, la presentación de DMID en for-

ma de cetoacidosis ha disminuido de forma importante en los últimos años. Sin embargo, el porcentaje de pacientes que ingresaron al diagnóstico se incrementó hasta alcanzar al 100% de los casos.

50

INCIDENCIA DE DIABETES TIPO I EN EL AREA SANITARIA DEL HOSPITAL UNIVERSITARIO DE PUERTO REAL (CADIZ)

S. Rico de Cos¹, M.C. Gutiérrez Moro¹, M. Casanova Román¹, E. Meléndez Bellido², I. Rodríguez Ruiz¹, M. Casanova Bellido¹

¹Hospital Universitario de Puerto Real, Puerto Real, Cádiz.

²Hospital «Santa María del Puerto», El Puerto de Santa María, Cádiz.

Introducción. La diabetes mellitus tipo I es la endocrinopatía más frecuente en la edad pediátrica. Hoy día se acepta que se desarrolla en individuos genéticamente susceptibles. Su incidencia varía ampliamente, pareciendo que interviene la geografía y el medio ambiental. En nuestro país son pocos los estudios existentes sobre epidemiología de la misma, por lo que hemos realizado nuestro estudio en nuestra área de cobertura.

Material y métodos. Hemos realizado nuestro estudio en el área de cobertura del Hospital Universitario de Puerto Real. Se recogen un total de 42 niños menores de 14 años con el diagnóstico de diabetes mellitus tipo I en un período de tiempo de 5 años. Se utiliza para el cálculo estadístico la ecuación de aproximación de Poisson.

Resultados. Durante este período de tiempo encontramos una incidencia media del 12,62/100.000 habitantes. Veintidós eran varones y 20 eran mujeres, con una relación global varones/mujeres de 1.1; encontramos una mayor incidencia para ambos sexos a los 8 años. La edad media al diagnóstico fue de 8,3 años. La incidencia estacional fue mayor en las estaciones de invierno y verano. Sólo en dos casos había antecedentes familiares en primer grado.

Discusión. Los estudios epidemiológicos de diabetes son muy escasos. La tasa de incidencia es similar a los datos dados por Serrano Ríos y a los de López Sigüero en Madrid y Málaga, respectivamente. Se hace una comparación con otros estudios tanto españoles como extranjeros revisados en la literatura.

51

CASUÍSTICA DE DEBUTS DIABÉTICOS. ESTUDIO RETROSPECTIVO DE UN HOSPITAL COMARCAL

M.V. Borrás Pérez, A. Puig Hernández
Hospital General de Granollers, Barcelona.

Realizamos un estudio retrospectivo, desde el año 1990 al 1996, del debut de la diabetes mellitus insulino-dependiente en pacientes menores de 18 años, en un Hospital Comarcal que asiste a una población de 250.000 habitantes.

Objetivos del estudio: 1. Conocer la incidencia de DMID en pacientes < 18 años cuyo debut se haya registrado en el hospital. 2. Describir las variables que intervienen en el DD.

Ingresaron por debut 78 pacientes diabéticos (53,8% varones y el 46,2% mujeres). Veintisiete (34,6%) debutaron con cetoacidosis (bicarbonato < 15 mEq/L). Los grupos de edad con mayor incidencia fueron: menores de 5 años (77,7%) y mayores de 15 (35,3%). Los síntomas pasaron más inadvertidos o no fueron adecuadamente valorados. Hemos observado diversas variables relacionadas con el debut para conocer las posibles relaciones entre ellas.

Conclusiones: 1. No hemos observado ninguna relación entre cetoacidosis en el debut y el sexo, síndrome febril coincidente, existencia de problemática social, tiempo de duración de síntomas antes del diagnóstico y la Hb glucosilada en el debut. 2. Los síntomas que acompañan al debut son difícilmente reconocidos e insuficientemente valorados por los padres, como lo demuestra el largo tiempo de evolución que precede al diagnóstico. 3. Los síntomas clínicos asociados con más frecuencia al DD son: náuseas, vómitos, dolor abdominal y dificultad respiratoria. La presencia de estos síntomas debe hacernos pensar en la posibilidad de encontramos ante una diabetes. 4. Cabe destacar la labor del pediatra de cabecera en el reconocimiento precoz de los síntomas asociados al debut diabético, como lo demuestra el elevado número de casos diagnosticados por éstos sin cetoacidosis. 5. Sorprende la falta de relación entre el valor de la Hb glucosilada en el debut y la presencia de cetoacidosis; parecen existir dos formas de presentación del debut diabético: una de inicio brusco con destrucción rápida de los islotes provocando CA precoz, y otra de evolución más lenta con progresiva destrucción de islotes, ocasionando CA tardía.

52

FACTORES DE RIESGO EVOLUTIVO EN NIÑOS DIABÉTICOS

G. Ródenas Luque, J. Gil Arrones, E. Osuna Jiménez, A. Almuedo Paz, M. García Guerrero, G. Cruz Guerrero

Unidad de Endocrinología Pediátrica, Hospital Universitario de Valme, Sevilla.

Introducción. Hemos estudiado si problemas detectados al ingreso inicial de la enfermedad pueden influir en el comportamiento y en la evolución de los niños diabéticos. Para ello, analizamos una serie de factores de riesgo: A) Económico; B) Cultural; C) Estructura familiar, y D) Individual del propio niño, a los que se les asignó un baremo de puntuación.

Material y métodos. Hemos estudiado un grupo de 66 niños con diabetes mellitus tipo I. En 40 niños (Grupo I) no se apreciaron factores de riesgo al inicio de la enfermedad (H/M: 21/19) de $8,7 \pm 3,8$ años de edad al inicio ($X \pm DS$) y $3,5 \pm 2,2$ años de evolución. En 26 niños (Grupo II) se apreció al menos un factor de riesgo importante de los cuatro analizados (H/M: 14/12) de $8,8 \pm 3,2$ años de edad al inicio y $3,7 \pm 2,2$ años de evolución (problemática del factor A: 18 casos; factor B: 17 casos; factor C: 6 casos y factor D: 5 casos). Se valoraron una serie de parámetros evolutivos (cetoacidosis o no al ingreso, estancia hospitalaria total, número de reingresos, HbA1c media anual, número de dosis de insulina/día y dosis de insulina (U/kg/24 horas), así como el cumplimiento de la dieta, controles glucémicos indicados y correcta administración de insulina. Se realizó una valoración estadística utilizando el método de Chi² o ANOVA, según si la distribución de datos fuera normal o no.

Resultados. No encontramos diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos en cuanto a la edad de inicio, sexo, tiempo de evolución, presencia o no de cetoacidosis al ingreso, número de reingresos, dosis de insulina actual y administración correcta de la misma.

Sin embargo, apreciamos en el grupo de niños con factores de riesgo unas diferencias estadísticamente significativas respecto al grupo de pacientes sin ellos: mayores valores de HbA1c ($p < 0,0001$), mayor estancia hospitalaria total ($p < 0,05$), menor cumplimiento de la dieta ($p < 0,001$) y de los controles glucémicos indicados ($p < 0,001$).

Discusión. Los factores de riesgo ambientales y/o individuales apreciados al inicio de la diabetes mellitus en niños influyen negativamente en la evolución de estos pacientes.

PREVALENCIA AUMENTADA DE DIABETES MELLITUS NO INSULINO-DEPENDIENTE Y DE INTOLERANCIA A LA GLUCOSA EN FAMILIARES DE PRIMER GRADO DE NIÑAS CON HISTORIA DE PUBARQUIA PREMATURA

L. Ibáñez¹, N. Potau¹, C. Castell², R. Tresserras², M. Gussinyé¹, A. Carrascosa¹

¹Hospital Materno-Infantil «Vall d'Hebron». ²Departament de Sanitat, Generalitat de Catalunya. Barcelona.

Las adolescentes postpuberales con historia de pubarquia prematura (PP) presentan una incidencia elevada de hiperinsulinemia y de hiperandrogenismo ovárico funcional (HOF). El hiperinsulinismo es en general de inicio prepuberal, lo que sugiere un mecanismo patogénico común para la hiperinsulinemia y el hiperandrogenismo. Con el objetivo de identificar fenotipos bioquímicos intermediarios que podrían ser defectos fijos en la PP y en el HOF, hemos estudiado 18 familiares de primer grado asintomáticos [padres y madres, edad: $43,1 \pm 4,3$ años, índice de masa corporal (IMC): $26,9 \pm 3,3$ kg/m²] de 9 familias en las que habían dos hermanas con historia de PP e hiperinsulinemia y al menos una con HOF. En todos los casos se realizó una sobrecarga oral de glucosa (SOG) estándar con determinaciones de glucosa e insulina a los 0, 30, 60 y 120 min, y de testosterona y SHBG basal. Cuatro casos (22,2%) presentaban una diabetes mellitus no insulino-dependiente (DMNID) y otros 5 (27,7%) una intolerancia a la glucosa (IG), según los criterios de la WHO. La prevalencia de esas anomalías fue significativamente más alta que la de nuestra población normal de edad e IMC similar (DMNID: 1,5%, IG: 8,2%, $p < 0,0001$ y $p < 0,001$, respectivamente). El IMC era similar en los pacientes con anomalías de la glucosa y en los pacientes con SOG normal ($27,3 \pm 4,6$ vs $26,5 \pm 2,2$ kg/m²; $p > 0,05$). En las mujeres, los niveles de SHBG eran más bajos comparados con controles de la misma edad ($36,3 \pm 3,4$ vs $60,3 \pm 3,5$ nmol/L, $p < 0,0001$).

Nuestros resultados sugieren la existencia de una base genética en los casos de PP familiar asociada a hiperinsulinemia y HOF. El defecto genético podría producir una activación anormal de la fosforilación de la serina en el citocromo P450c17 causando hiperandrogenismo suprarrenal y ovárico y del receptor de insulina, produciendo hiperinsulinemia y resistencia insulínica, ambos mecanismos recientemente propuestos en la patogenia de algunos tipos de hiperandrogenismo. El estudio de más familias permitirá determinar la potencial base genética de la PP familiar e identificar subgrupos de niñas con PP y riesgo elevado de desarrollar precozmente una DMNID.

ANÁLISIS DE LAS CONSULTAS PROGRAMADAS EN LA DIABETES INFANTO-JUVENIL

M. Oyarzábal, M. Aliaga, M. Chueca, G. Echarte, M. Aizpun, A. Zabalza, I. Lorente

Unidad de Endocrinología Pediátrica, Hospital «Virgen del Camino», Pamplona.

Nuestra Unidad de Endocrinología Pediátrica es centro de referencia para la atención a niños y adolescentes diabéticos de una población de 530.000 habitantes. El acceso al Hospital es relativamente cómodo, y el hecho de disponer de personal cualificado junto con la oferta que hacemos a los pacientes de teléfonos particulares del equipo sanitario (ES) y de la Unidad nos ha permitido diseñar el presente estudio.

Objetivo. Evaluar de forma real las necesidades de atención al dia-

bético en función del criterio del propio ES o la demanda de pacientes/familia, mediante recogida de datos prospectiva durante dos meses de consultas no programadas.

Pacientes y metodología. Durante los meses de noviembre y diciembre se recogieron: número de consultas «extras» y de pacientes que las hacen, motivos de las mismas (a: relacionado con la enfermedad; b: otros, enfermedades intercurrentes, viajes, etc.), procedencia de la demanda (ES o paciente/familia), quién la atendió (médico o enfermera), tiempo dedicado a cada consulta, diferenciando si fue de presencia física o telefónica y dentro o fuera del horario laboral. Asimismo, se valoró la edad, tiempo de evolución y control metabólico de los pacientes.

Resultados. Ochenta y tres pacientes (54% M/46% V) precisaron 251 consultas de este tipo, correspondiendo al 72% del total de los diabéticos; con número medio de 3 pacientes (rango: 1-19). Motivos: a) en relación con la enfermedad el 78,5% (autocontrol 18,5%, insulino-terapia 37,3%, alimentación y ejercicio 10,6%, descompensación aguda 10,3%, mal control 7,4%) y por enfermedad intercurrente u otros (21,5%); no variando según los grupos de edad (< 7 años, 7-14 y > 14 años) excepto en el caso de la descompensación aguda que fue más frecuente en el grupo de 7-14 años ($p < 0,001$). Predominaron las consultas de presencia física (71,3%) frente a las telefónicas (28,7%) ($p < 0,001$). Solicitadas por ES, $n = 135$ (53%) y por el paciente y/o familia, $n = 116$ (46,2%) sin influir la edad de los demandantes; cuando la causa que motiva la consulta es descompensación aguda* u enfermedad intercurrente** la procedencia es del paciente/familia y en insulino-terapia**, autocontrol** o mal control* la demanda procede del ES. (* $p < 0,01$; ** $p < 0,001$)

La mayoría de las consultas (96,7%) fueron atendidas por enfermera y el resto por médico; y mayor número dentro del horario laboral, $n = 237$, que fuera del mismo, $n = 14$ ($p < 0,001$). El tiempo medio dedicado a las de presencia física fue de 27' y de 9' en las telefónicas. Por edad, los < 7 años consultaron en 19 ocasiones (100% de los niños de esta edad), entre 7-14 años, $n = 104$ (87% de los pacientes) y > 14 años, $n = 128$ (61% de pacientes). Según el tiempo de evolución los < 5 años consultaron el 85%, y > 5 años el 72%. Las consultas de los pacientes con buen control metabólico se generan del paciente/familia y las de los de mal control provienen del ES ($p < 0,05$).

Conclusiones: 1. Existe un número importante de demandas que suponen más del doble de las consultas programadas habituales y corresponden al 85% de los pacientes controlados. 2. La procedencia de la demanda es similar, bien del ES o paciente/familia; la disponibilidad física y el acceso telefónico no genera actividad extralaboral relevante estando las demandas extralaborales casi siempre relacionadas con enfermedad intercurrente y descompensación aguda. 3. El personal sanitario demanda fundamentalmente consultas en relación al control de la enfermedad y el paciente/familia lo hace en relación con episodios que interfieren en su vida habitual. 4. Aunque las conclusiones de este trabajo tienen la limitación de su duración, apoyan la necesidad de disponer del personal adecuado, especialmente enfermeras con dedicación suficiente y fácil acceso a la Unidad.

FRECUENCIA E IDENTIFICACION DE HIPOGLUCEMIAS NOCTURNAS (HN): RESULTADOS EN UN CAMPAMENTO DE DIABETICOS

A. Sola, M. Oyarzábal, M. Aliaga, M. Aizpun, M. Chueca, G. Echarte, A. Zabalza

Unidad de Endocrinología Pediátrica, Hospital «Virgen del Camino», Pamplona.

Objetivo. Conocer la frecuencia y características de las hipoglu-

cemias nocturnas en un campamento de niños diabéticos y comparar su sintomatología con la referida dentro del ambiente familiar, recojiéndose los datos por el mismo equipo sanitario mediante encuesta.

Pacientes y metodología. En un campamento con 34 niños diabéticos, 21 M/13 V, de 11,7 años de edad media (rango: 8-15) se realizaron durante los 12 días de duración del mismo, además de glucemias pre y postprandiales, otras determinaciones de glucemia nocturna: 1) 23 h, 2) 3 ó 5 h de la madrugada a todos los niños en días alternos, y 3) a otras horas, bien por demanda del paciente o por valores hipoglucémicos previos.

Aunque se considera hipoglucemia < 54 mg/dl, para glucemias nocturnas se han definido como valores de riesgo los < 70 mg/dl (< 54 mg/dl, 55-60, 61-70 mg/dl). Se analizan estos valores en función de las siguientes variables: edad, tiempo de evolución, control metabólico, dosis de insulina/kg/día y reparto de la misma, antecedentes de hipoglucemia severa en el último año y sintomatología de los episodios.

Resultados. Veintiocho niños (82,3%) presentaron algún episodio hipoglucémico (rango: 1-11). El número de hipoglucemias respecto al total de glucemias, n= 745, fue de 127 (17%). Estudiamos la distribución de las hipoglucemias a lo largo de la noche y no encontramos diferencias en la hora de aparición (23 h 36%, 3 h 37%, 5 h 19,6%) ni en el valor de las mismas (< 54, 55-66, 61-70 mg/dl). No influye en las HN la edad del paciente pero sí el tiempo de evolución (< 5 años n° medio = 2,5 ± 2,78 vs > 5 años = 5,5 ± 2,57, p < 0,01). La presencia de HN está relacionada con la dosis de insulina (total y de la cena, p < 0,05) pero no con el % de la relación dosis cena/dosis resto del día. El número de hipoglucemias en los pacientes con mejor control metabólico es significativamente menor (p < 0,05). En cuanto a la relación entre los valores glucémicos y los episodios de hipoglucemia en las distintas horas nocturnas, encontramos que la glucemia de las 23 horas no es predictiva de hipoglucemia nocturna (RR = 1,12), aunque los valores medios de glucemia a las 23 h son superiores en los que no tienen hipoglucemia a las 3 ó 5 h (178 mg/dl) que en los que la tienen (153 mg/dl). Llamativamente ningún niño en el campamento identificó las hipoglucemias durante el sueño, por contra en la encuesta familiar refieren identificarla el 15% de niños. La sintomatología predominante fue: mareos (54%), temblor (27%) y sudoración (11%). Dos pacientes con antecedentes de hipoglucemia severa presentaron el número más elevado de hipoglucemias (9 y 5, respectivamente).

Conclusiones: 1. Aunque estos datos se han recogido en un campamento de diabéticos, las características de las hipoglucemias son semejantes a las realizadas en otros estudios colaborativos. 2. El elevado número de HN no identificadas (100% en este estudio y el 85% en la encuesta familiar) indican la necesidad de controles glucémicos antes de acostarse y el aporte necesario de suplemento de hidratos de carbono como recena. 3. No obstante, aunque el número de hipoglucemias parece elevado, no lo es cuando se agrupa por pacientes/noche.

56

VALORACION DE IGFs, IGFbPs 1 Y 3 Y EXCRECION URINARIA DE GH EN ADOLESCENTES DIABETICOS DURANTE EL TRATAMIENTO CON INSULINA LISPRO

M. Enrúbia, M.J. López, M. Oyarzábal, M. Rodríguez, M. Gussinyé, N. Potau, L. Audí, A. Carrascosa
HCU Valencia, HUC Pamplona, HMS Zaragoza, HMIVH Barcelona.

En dieciséis pacientes adolescentes con diabetes mellitus tipo I, sin secreción residual de insulina endógena, pertenecientes al ensayo clí-

nico para valorar los efectos metabólicos del análogo de insulina de acción ultrarrápida Lispro, fueron estudiadas las modificaciones en los niveles plasmáticos de IGF, IGFbPs y excreción urinaria de GH en 24 horas, durante el tratamiento con humulina regular e insulina Lispro.

El protocolo clínico consistió en realizar un tratamiento con dos inyecciones diarias de humulina más NPH durante 4 meses, seguidas del cambio a dos inyecciones diarias con lispro más NPH durante otros 4 meses. En el 50% de pacientes la terapia se inició con humulina y en el otro 50% con lispro. La evolución clínica de parámetros de control metabólico y de IGFs e IGFbPs se realizó al inicio, 2, 4, 6 y 8 meses del tratamiento. Los valores basales al inicio del tratamiento de IGF-I, IGF-II, IGFbP-1, IGFbP-3 y GHu estaban dentro del rango de la normalidad y no se modificaron en los controles realizados a los 2, 4, 6 y 8 meses de terapia, excepto para el IGF-I que fue significativamente inferior a los 4 meses de tratamiento con lispro (264,9 ± 87,3 ng/ml vs 207,9 ± 65 ng/ml, p < 0,02) aunque ambos valores estaban en el rango de la normalidad. Tampoco hubo cambios significativos en el peso ni en los niveles plasmáticos de hemoglobina glicosilada durante los dos regímenes terapéuticos.

En conclusión, nuestros datos sugieren que durante el tratamiento con insulina lispro nos niveles de IGFs, IGFbPs y excreción urinaria de GH se mantienen dentro del rango de la normalidad.

57

DENSIDAD MINERAL OSEA EN NIÑOS Y ADOLESCENTES DIABETICOS

E. Viña¹, M. Armadá¹, C. Fernández², G. Bueno¹, J.L. Ruibal¹,
C. Lozano³, E. Casado de Frías¹

¹Servicios de Pediatría, ²Epidemiología y ³Unidad de Osteopatías,
Hospital Universitario «San Carlos», Madrid.

Introducción. La deficiente acumulación de capital óseo durante la infancia y la adolescencia constituye un riesgo de osteoporosis en la edad adulta. La insulina forma parte del complejo sistema hormonal que regula los mecanismos de neoformación ósea.

Objetivo. Se compara la densidad mineral ósea (DMO) de un grupo de jóvenes diabéticos con uno de voluntarios sanos. Los datos obtenidos se relacionan con parámetros de control metabólico de la diabetes.

Pacientes y métodos. Cuarenta y cinco diabéticos y 246 voluntarios sanos con edades medias de 13,1 (4,4) y 11,8 (4,4) años, respectivamente. El 40% de los diabéticos y el 45% de los sanos eran varones. El tiempo medio de evolución de la diabetes fue de 4,9 años (4,1). A todos ellos se les realizó una densitometría ósea de doble energía de rayos X (Hologic-QDR 1000) en columna lumbar, L1-L4. Se determinó edad decimal, peso, talla, índice de masa corporal (IMC), estadio puberal y sexo. Además en el grupo diabético se analizó la hemoglobina glicosilada media, dosis de insulina, glucemia, fructosamina y tiempo de evolución de la diabetes. En el análisis estadístico se utilizó el test de ANOVA para comparación de medidas con el test de Bonferroni «a posteriori». Las variables cualitativas se analizaron mediante la ji-cuadrado o el test de Fisher. Se consideró significación estadística con p < 0,05.

Resultados. Los resultados más importantes fueron: 1. No se encontraron diferencias significativas entre ambos grupos en cuanto a peso, talla, IMC ajustando para su edad, sexo y estadio puberal. 2. No existieron diferencias significativas de DMO por sexo (p = 0,14), pero sí por edad, estadio puberal y presencia de diabetes o no (p = 0,000). 3. La mayor diferencia de masa ósea se ha observado durante el brote puberal en ambos sexos: 11-14 años en niñas y 13-16 años en varones con una DMO media de un 11% y un 20% menor, respectivamente. El 22% de los diabéticos presentaron una DMO por debajo de las

dos desviaciones estándar (70% varones). 4. El tiempo de evolución y los parámetros de control metabólico no influyen de forma significativa en la masa ósea en el grupo diabético.

Conclusiones. La diabetes infanto-juvenil puede considerarse una población de riesgo de desarrollo de osteoporosis. No se ha encontrado correlación entre la DMO y el grado de control metabólico o el tiempo de evolución de la enfermedad. Sería conveniente realizar una densitometría ósea como parte de su protocolo de estudio y seguimiento.

58

VACIAMIENTO GÁSTRICO Y CONTRACTILIDAD VESICULAR EN NIÑOS DIABÉTICOS MEDIANTE ULTRASONOGRAFÍA

A. Gracia Alfonso, J. García Montes, F. Argüelles, J.M. Herreras, J.J. Martínez Martínez

Secciones de Gastroenterología, Endocrinología y de Ecografía de Aparato Digestivo, Hospital Universitario «Virgen Macarena», Sevilla.

Introducción. La alteración de la motilidad gastrointestinal en el paciente diabético ha sido estudiada con frecuencia en la población diabética adulta, sin embargo, son pocas las referencias en la edad pediátrica. La ultrasonografía en tiempo real es una técnica inocua, bien tolerada por el niño y de fácil disponibilidad, que permite el estudio de los patrones de vaciamiento gástrico y contractilidad vesicular en la diabetes infantil.

Objetivos. Identificar la existencia de diferencias en los patrones de vaciamiento gástrico y contractilidad vesicular entre los niños sanos y los diabéticos y su relación con las diferentes variables estudiadas.

Material y métodos. Se ha realizado la medición, por ecografía, del área del antro gástrico y del volumen de la vesícula biliar, en ayunas y a intervalos de 30 minutos tras la ingesta, en un grupo de 41 niños sanos y 76 niños diabéticos, con edades comprendidas entre los 3 y 17 años.

Resultados. La curva de vaciamiento gástrico evidencia una hipomotilidad del antro gástrico a los 60, 90 y 120 minutos, tras la ingesta, en los niños diabéticos con respecto a los normales ($p = 0,000^*$, $p = 0,000^*$ y $p = 0,004^*$, respectivamente), lo que se traduce en un patrón de curva de vaciamiento gástrico de morfología aplanada. La aparición de este patrón guarda relación con una mayor edad y con un peor control metabólico. Respecto a la contracción vesicular, es significativamente inferior a los 90, 120, 150 y 180 minutos tras la ingesta ($p = 0,033^*$, $p = 0,038^*$, $p = 0,004^*$ y $p = 0,048^*$, respectivamente), con una curva de contractilidad vesicular también de morfología aplanada en los diabéticos.

Conclusiones. La ultrasonografía en tiempo real es un método útil en la detección y seguimiento de los trastornos de la motilidad gástrica y vesicular en los niños diabéticos. La aparición de hipomotilidad antral guarda relación con la edad del niño, la dosis y tipo de insulina utilizada y con los niveles altos de hemoglobina glicosilada.

59

CRECIMIENTO HASTA TALLA FINAL EN DIABETES DE DEBUT PREPUBERAL

J.A. Moreno, J.P. López Siguero, M.J. Martínez-Aedo Ollero
S. de Endocrinología Pediátrica, Hospital Materno-Infantil, Málaga.

Objetivo. Analizar la influencia de factores genéticos y metabólicos en el crecimiento de pacientes con diabetes mellitus insulino-dependiente (DMID) de inicio prepuberal.

Material y métodos. Se analiza el crecimiento de 106 pacientes (57 niños y 49 niñas) diagnosticados de DMID en período prepuberal. Las tallas se expresan como Z-score (SDS). Se analiza: edad al inicio de la diabetes (EID), talla al inicio (SDS-TIN), talla diana (SDS-TD), edad al inicio de pubertad (EIP), talla al inicio de pubertad (SDS-IN-PUB), ganancia prepuberal de talla (GANPUB), talla final (SDS-TF), tiempo de evolución (TE), media de al menos 5 determinaciones de HbA1c en los 2 años previos al inicio de pubertad (HbA1c-PREP) y media de al menos 5 determinaciones de HbA1c durante los 2 primeros años desde el inicio de pubertad (HbA1c-PUB), diferencia de talla final y talla al inicio (INCRETALL). Método estadístico: análisis descriptivo, t-Student, t-Student datos pareados y regresión lineal simple.

Resultados. A continuación se muestra media (DS) de las variables estudiadas.

	Global	Niños	Niñas
EID (años)	7,44 (2,58)	7,44 (2,52)	7,44 (2,69)
SDS-TIN	-0,004 (1,01)	0,098 (0,98)	0,13 (1,04)
SDS-TD	-0,95 (0,89)	-0,86 (0,89)	-1,006 (0,90)
EIP (años)	11,74 (1,03)	12,13 (0,94)	11,19 (0,91)
SDS-INPUB	-0,19 (0,96)	-0,12 (0,94)	-0,29 (1,01)
GANPUB (cm)	21,61 (5,59)	23,96 (5,2)	18,39 (4,37)
SDS-TF	-0,43 (0,96)	-0,4 (0,93)	-0,45 (1,00)
TE (años)	8,58 (2,92)	9,11 (2,94)	7,96 (2,81)
HbA1c-PREP	8,34 (1,33)	8,24 (1,31)	8,49 (1,36)
HbA1c-PUB	8,93 (1,78)	8,88 (1,83)	8,98 (1,73)
INCRETALL (SDS)	-0,39 (0,82)	-0,46 (0,74)	-0,3 (0,90)

Existe diferencia significativa entre SDS-TD y SDS-TF, en el grupo completo ($p = 0,0001$) y en ambos sexos (niños: $p = 0,01$; niñas: $p = 0,003$). En el análisis de forma pareada se aprecia una diferencia significativa entre SDS-TF y SDS-TIN en el grupo completo ($p = 0,0000$), para niños ($p = 0,0000$) y niñas ($p = 0,02$).

Existe una correlación lineal significativa de SDS-TF con: SDS-TD ($r = 0,58$, $p = 0,000$), SDS-TIN ($r = 0,64$, $p = 0,000$), SDS-INPUB ($r = 0,69$, $p = 0,000$) y HbA1c-PUB ($r = -0,35$, $p = 0,0002$); mientras que no existe tal correlación con TE ($r = -0,07$, $p = 0,45$) y tampoco se correlaciona con HbA1c-PREP ($r = -0,22$, $p = 0,056$) ni EID. El incremento de talla (INCRETALL) no se correlaciona significativamente con HbA1c-PREP, HbA1c-PUB, y sí con EIP ($r = 0,23$, $p = 0,01$).

Conclusiones: 1. Se observa una pérdida significativa de talla a lo largo de la evolución. 2. La talla final alcanzada es significativamente mayor que la talla genética, por lo que aunque existe una pérdida de talla, la talla final no está comprometida. 3. Existe una influencia del control metabólico sobre el crecimiento en este grupo de pacientes.

60

DIABETES DE COMIENZO NEONATAL, NO TRANSITORIA, CON MARCADORES INMUNOLÓGICOS NEGATIVOS

C. Luzuriaga, L. Castaño, P. Sánchez-Velasco, I. de las Cuevas, A. Rebollo, R. Galván

H.U.M. Valdecilla, Santander. Hosp. de Cruces, Baracaldo (Vizcaya).

La diabetes de comienzo neonatal es infrecuente (1/500.000 neonatos en Alemania). Un 50% de ellas son transitorias o con un largo período de remisión. La causa es desconocida. Presentamos un caso con marcadores inmunológicos negativos con objeto de discutir su etiología y dificultades de manejo.

Caso clínico. Niña nacida post-término (43 + 5), primogénita de padres no consanguíneos. Antecedentes familiares en 2º grado de DMID. Ecografías prenatales: retraso de crecimiento intrauterino. Serología: rubéola (+), toxoplasma (+) con IgM (-), VDRL y HBsAg negativos. Peso al nacer: 1.940 g; talla 46,5 cm; P.C. 31,5 cm; Apgar 8-9. Aspecto distrófico y escaso panículo adiposo. Al 6º día de vida comienza con glucosuria y glucemias de 205-222 (preprandiales) y 231-281 (postprandiales), sin cetonuria ni acidosis. Se comienza con insulino terapia i.v. continua a dosis de 0,38-0,5 U/kg/día, lactancia manterna y perfusión glucosada. El control es difícil, con tendencia a hipoglucemias nocturnas. A los 18 días de vida se inicia pauta de insulina s.c., inicialmente 2 dosis de NPH al día, siendo más fácil su manejo con insulina regular antes de cada toma e insulina NPH nocturna (0,33-1 U/kg/día). Para una correcta dosificación fue necesario utilizar un diluyente específico para cada tipo de insulina. Las hipoglucemias disminuyeron progresivamente siendo prácticamente inapreciables. Desarrollo psicomotor normal. Crecimiento adecuado. Al año peso: 10,2 kg -P 50- y talla: 72,2 cm -P 25-).

Estudios realizados: Ecografía abdominal y cerebral: normal, de recién nacida; EEG: normales; péptido C: indetectable siempre; HbA1c (sólo valorable desde el 6º mes): 5,3-6,7; lípidos normales; anticuerpos antipáncreas: ICA > 20 UJDF en el primer control, negativizándose a los 3 meses (valores normales > 5); anticuerpos anti-insulina, anti-GAD y anti-IA2 negativos. Subtipaje: DRB1 1302/0402, DQB1 0303/0604, DQA1 0102/0301. Madre: sin clínica; ICA > 20 UJDF mantenidos; resto de autoanticuerpos negativos. Padre: autoanticuerpos negativos. Estudio de la región HLA: niña: DR4/DR13.1; DQ6/DQ3; madre: DR1/DR13.1; DQR/DQ6; padre: DR4/DR7; DQ2/DQ3.

Conclusiones: 1. Diabetes neonatal, por el momento no transitoria (13 meses). 2. Inmunológicamente negativa; posible origen transplacentario de los ICA. 3. Madre con alteraciones inmunológicas que implican riesgo de diabetes. 4. Haplotipos de histocompatibilidad no asociados a alto riesgo de diabetes.

61

DENSIDAD MINERAL ÓSEA EN LACTANTES Y NIÑOS EX-PREMATUROS

M. Pujol, D. Yeste, J. Perapoch, M. Gussinyé, F. Castillo, G. Peguero, A. Carrascosa

S. Endocrinología Pediátrica, S. Neonatología, Hospital Materno-Infantil «Vall d'Hebron», Barcelona.

Introducción. El depósito de sales minerales en el esqueleto del feto se adquiere fundamentalmente en el tercer trimestre de gestación. Durante la vida posnatal los recién nacidos pretérmino (RNPT) precisan un aporte de calcio y fósforo equivalente al ritmo de aposición ósea intrauterino para lograr una mineralización adecuada de la matriz ósea (Ca: 100-140 mg/kg/día y P: 60-75 mg/kg/día). Objetivo que, en ocasiones, es técnicamente difícil de conseguir. El objeto de nuestro estudio ha sido conocer la densidad mineral ósea (DMO) alcanzada por una población de RNPT en edades comprendidas entre los 6 y 48 meses.

Material y métodos. Estudio transversal de la DMO y análisis retrospectivo de los datos perinatales de una población de 29 RNPT de edad gestacional: 28 ± 2 semanas (rango: 24-32) y PN: 975 ± 240 g; 79% con peso < 1.000 g. Aporte estimado del calcio p. neonatal: 116 ± 22 mg/kg/día y fósforo: 63 ± 14 mg/kg/día. La DMO fue evaluada a nivel de columna lumbar (L2-L4) mediante un densitómetro Lunar

DPX, expresada en g/cm² y comparada con una población de lactantes y niños nacidos a término y sanos.

Resultados. La DMO alcanzada en los diferentes intervalos de tiempo considerados fue:

Edad (meses)	5-12 n = 16	12-24 n = 7	24-48 n = 6
DS-DMO (m ± esm)	-1,33 ± 0,28	-0,71 ± 0,27	-0,29 ± 0,32
Rango	(-3,1) - (+0,56)	(-1,2) - (+0,85)	(-0,97) - (+0,5)

Conclusiones. La DMO de los RNTP está disminuida en los primeros meses de vida posnatal, recuperándose progresivamente, incluso en aquellos RNPT de menor peso.

62

DENSIDAD MINERAL ÓSEA EN LACTANTES Y NIÑOS (0-4 AÑOS). PATRONES DE NORMALIDAD

D. Yeste¹, M. Pujol¹, L. del Río², M. Gussinyé¹, A. Carrascosa¹

¹S. Adolescentes y Endocrinología Pediátrica, Hospital Materno-Infantil «Vall d'Hebron», Barcelona. ²CETIR, Barcelona.

El contenido mineral óseo (CMO) fue evaluado a nivel de la columna lumbar (L2-L4) mediante un densitómetro Lunar DPX en una población de 136 lactantes y niños sanos de nuestro entorno geográfico (70 niños, 66 niñas) de edades comprendidas entre los 15 días de vida y los 4 años de edad. Los valores de CMO fueron corregidos por la superficie vertebral y expresados como densidad mineral ósea (DMO), gramos hidroxiapatita/cm².

Los valores de DMO se incrementan con la edad. No se observaron diferencias estadísticamente significativas en relación al sexo en las diferentes edades evaluadas, considerándose así una población única. Se ha observado una correlación positiva y estadísticamente significativa con la edad, la altura y el peso (p < 0,001).

Edad	n	Media	DS	Edad	n	Media	DS
0-1,5 m	9	0,190	0,04	12-18 m	16	0,381	0,06
1,5-3 m	9	0,237	0,05	18-24 m	15	0,438	0,09
3-6 m	13	0,244	0,04	24-30 m	23	0,470	0,07
6-9 m	11	0,281	0,05	30-36 m	14	0,501	0,09
9-12 m	10	0,313	0,06	36-48 m	10	0,565	0,07

En conclusión, se ha estudiado el patrón de mineralización del esqueleto a nivel de columna lumbar mediante una técnica no invasiva y obtenido los valores de normalidad durante los primeros años de la vida. El proceso de mineralización del esqueleto transcurre de forma paralela al proceso de crecimiento en estas épocas de la vida.

63

ESTUDIO DE LA MINERALIZACIÓN ÓSEA EN UNA POBLACION PEDIATRICA SANA DE LA COMUNIDAD DE MADRID

M.I. Armada¹, E. Viña¹, J.L. Ruibal¹, P. Zuluaga², G. Bueno¹, C. Lozano³, E. Casado de Frías¹

¹Departamento de Pediatría, ²Unidad de Osteopatías, H. Clínico Universitario «San Carlos». ³Departamento de Estadística, Universidad Complutense de Madrid (Madrid).

Objetivo. Obtener unas curvas de referencia de mineralización

ósea, tanto en la forma de contenido mineral óseo (CMO), como de densidad mineral ósea (DMO), en la columna lumbar y en el antebrazo en una población pediátrica sana de la Comunidad de Madrid.

Material y métodos. Se ha estudiado la mineralización ósea por medio de densitometría dual de rayos X realizada con el amparo Hologic QDR-1000, en 246 niños sanos, con talla y peso adecuados para su edad y sexo, con edades comprendidas entre los 2 y los 20 años (113 niños y 133 niñas), obteniéndose las curvas de normalidad de mineralización en forma de CMO y DMO, según la edad, el estadio puberal, la talla y el peso para cada sexo.

Resultados. Se produce un aumento progresivo de la mineralización tanto en la columna lumbar como en el antebrazo, a medida que aumenta la edad, el estadio puberal, la talla, el peso, y la longitud del antebrazo del individuo. La densidad mineral guarda relación con la edad en ambos sexos, mientras el contenido mineral lo hace con la talla. La mineralización es similar en ambos sexos, aunque es discretamente superior en los niños que en las niñas en todos los grupos de edad, excepto en la columna lumbar entre los 10 y los 14 años, que es superior en las niñas por su desarrollo puberal precoz.

Conclusiones. Dado que la mineralización ósea está muy influida por la vitamina D, y ésta a su vez, por los niveles de radiación solar recibida, que es diferente en las distintas zonas de un país, es de gran interés que cada grupo disponga de sus propias curvas de normalidad. Nuestra población tiene niveles de mineralización similares a la población sevillana pero diferente a la catalana.

64

CRECIMIENTO Y MINERALIZACIÓN ÓSEA DURANTE EL PRIMER AÑO DE VIDA. INFLUENCIA DE LA MADUREZ FETAL

J.M. Fernández, E. Narbona, J. Maldonado, J.L. Santos, C. Trillo, A. Muñoz, J.A. Molina Font

Unidad de Endocrinología Infantil, Departamento de Pediatría, Hospital Clínico, Granada.

Introducción. A pesar de los logros alcanzados en la pasada década en el cuidado y seguimiento de los recién nacidos prematuros, aún quedan aspectos que precisan ser mejorados. En relación a esto, queremos señalar que uno de los cuadros más importantes, la osteopenia del prematuro, plantea problemas tanto en el conocimiento de sus mecanismos íntimos como en su prevención y seguimiento. En este sentido, hemos estudiado las características de la mineralización ósea y sus relaciones con parámetros somatométricos durante el primer año de vida en recién nacidos prematuros y a término.

Material y métodos. Se estudiaron 53 recién nacidos divididos en dos grupos según su edad gestacional; recién nacidos pretérminos (RNPT, n = 41) y recién nacidos a término (RNT, n = 12). Se estudiaron parámetros somatométricos (peso, talla y perímetro cefálico) y bioquímicos (Ca, P, Mg y fosfatasa alcalina). La mineralización ósea se evaluó mediante absorciometría de rayos X de doble energía (Hologic QDR-1000), cuantificándose el área, contenido mineral óseo (CMO) y densidad mineral ósea (DMO). Todas las medidas se realizaron al nacimiento y se repitieron a los 4 meses y al año de vida.

Resultados:

	F1 (tiempo)						F2 (grupo) T/PT
	RNPT			RNT			
	x1	x2	x3	x1	x2	x3	
Peso (g)	17612	51636	85894	30266	67291	95508	p < 0,001
Talla (cm)	432	570	718	498	699	830	p < 0,001
P. cefál. (cm)	3048	401	461	342	422	467	p < 0,001
CMO (g)	97	116	362	172	183	519	p < 0,001
DMO (g/cm ²)	46	36	43	45	41	48	p < 0,001
Area	232	299	815	361	442	1058	p < 0,001

Conclusión. El contenido y la densidad mineral ósea en RN a término y prematuros depende de la edad gestacional, el peso y la talla al nacimiento. Esta relación continúa de forma directa y significativa durante el primer año de vida.

65

TERAPIA HORMONAL SUSTITUTIVA EN NIÑOS CON DEFICIT DE GH. EFECTO SOBRE LA MINERALIZACIÓN ÓSEA

J.M. Fernández, E. Narbona, J. Maldonado, J.L. Santos, C. Trillo, A. Muñoz, J.A. Molina Font

Unidad de Endocrinología Infantil, Departamento de Pediatría, Hospital Clínico, Granada.

Introducción. La densitometría de rayos X de doble energía (DEXA) permite el estudio del estado de mineralización ósea del niño, permitiendo conocer su variación en aquellas patologías en las que puede existir una alteración del metabolismo fosfo-cálcico.

Objetivos. Incorporar esta metodología para el control y seguimiento del estado mineral óseo en niños afectados de déficit parcial de GH y sometidos a tratamiento hormonal sustitutivo.

Material y métodos. Se estudiaron prospectivamente 33 niños (20 varones y 13 mujeres), con una edad media de 11,23 años, diagnosticados de déficit parcial de GH y sometidos a tratamiento hormonal sustitutivo. En todos ellos fueron evaluados antes de iniciar el tratamiento y a los 4 y 12 meses del inicio del mismo distintos indicadores del metabolismo fosfo-cálcico; a nivel bioquímico (fosfatasa alcalina ósea, osteocalcina, 25-OH colecalciferol), somatométricos (peso, talla) y radiológicos (edad ósea, área, contenido mineral óseo -CMO- y densidad mineral ósea -DMO-). Los tres últimos fueron cuantificados con DEXA (Hologic QDR-1000). Los datos fueron analizados mediante análisis de la varianza de una vía.

Resultados:

	Antes	4 meses	12 meses	F	p
Peso	29,83 ± 9,92	31,24 ± 8,90	33,7 ± 9,32	1,60	NS
Talla	-2,62 ± 0,72	-2,45 ± 0,95	-2,27 ± 0,88	1,32	NS
Edad ósea	8,96 ± 3,02	9,28 ± 2,51	10,58 ± 2,74	4,73	< 0,05
FAO	412,8 ± 195,6	517,4 ± 3,87	622 ± 221,4	3,56	< 0,05
Osteocalcina	6,64 ± 3,88	9,13 ± 3,87	7,07 ± 5,12	2,58	NS
25-OH-D3	52,5 ± 37,5	34,4 ± 14,68	34,5 ± 17,01	3,93	< 0,05
Area	11,84 ± 4,74	12,72 ± 4,62	13,06 ± 4,29	0,49	NS
CMO	5,9 ± 2,82	6,39 ± 2,79	6,33 ± 2,33	0,27	NS
DMO	0,48 ± 0,004	0,47 ± 0,004	0,48 ± 0,005	0,0001	NS

Conclusión. La DMO y CMO no varían tras el tratamiento apli-

cado, lo que permite afirmar que la terapia prolongada con GH no modifica el proceso de mineralización ósea.

66

ESTUDIO COMPARATIVO DE LA MINERALIZACION OSEA EN NIÑOS CON TALLA BAJA FAMILIAR Y UN GRUPO CONTROL DE REFERENCIA

M.I. Armadá¹, E. Viña¹, J.L. Ruibal¹, P. Zuluaga², G. Bueno¹,
C. Lozano³, E. Casado de Frías¹

¹Departamento de Pediatría, ²Unidad de Osteopatías, H. Clínico Universitario «San Carlos». ³Departamento de Estadística, Universidad Complutense de Madrid (Madrid).

Objetivo. Estudiar a un grupo de pacientes que presenta talla baja familiar (TBF), para ver si realizan una mineralización ósea de manera similar a la de los niños sanos con talla adecuada para su edad y sexo.

Material y métodos. Se ha realizado un estudio en 70 pacientes con TBF (39 niños y 31 niñas) de edades comprendidas entre los 6 y 20 años, y en 70 niños de un grupo control de la misma edad y sexo. Se ha empleado como medida de mineralización, la densitometría dual de rayos X, realizada con el aparato Hologic QDR-1000, en la columna lumbar y en el antebrazo.

Resultados. La mayor diferencia de mineralización entre la población de TBF y la control, se encuentra en el pico de masa ósea definitivo de la edad adulta, siendo menor en los niños de TBF un 20% en la columna lumbar y un 15% en el antebrazo. Respecto a la mineralización según los distintos estadios puberales, no se produce igual en ambas poblaciones, siendo inferior para un mismo estadio puberal en los de talla baja. Igualmente, con respecto al crecimiento vemos que, para un mismo peso o longitud de antebrazo, la mineralización es inferior en la población de TBF, mientras que para una misma talla disminuyen significativamente las diferencias entre ambas poblaciones.

Conclusiones. Observamos que existe una gran diferencia de mineralización entre la población de TBF y sus controles durante toda la infancia y adolescencia, que se acentúa a medida que va avanzando la edad, estadio puberal o crecimiento (peso, talla o longitud de antebrazo), no alcanzando un pico de masa ósea óptimo para afrontar las pérdidas de la vida adulta.

67

ESTUDIO COMPARATIVO DE LA MINERALIZACION OSEA EN NIÑOS CON RETRASO CONSTITUCIONAL DEL CRECIMIENTO Y DESARROLLO Y UN GRUPO CONTROL DE REFERENCIA

M.I. Armadá¹, E. Viña¹, J.L. Ruibal¹, P. Zuluaga², G. Bueno¹,
C. Lozano³, E. Casado de Frías¹

¹Departamento de Pediatría, ²Unidad de Osteopatías, H. Clínico Universitario «San Carlos». ³Departamento de Estadística, Universidad Complutense de Madrid (Madrid).

Objetivo. Estudiar a un grupo de pacientes que presentan retraso constitucional del crecimiento y desarrollo (RCC), para ver si realizan una mineralización ósea de manera similar o diferente a la de los niños sanos con talla adecuada para su edad y sexo.

Material y métodos. Se realizó densitometría dual de rayos X en columna lumbar y antebrazo en 27 pacientes (22 niños y 5 niñas) con

RCC, y se compararon con los de 27 niños del grupo control de la misma edad y sexo.

Resultados. En la columna lumbar existen diferencias de la mineralización, alrededor de un 35% menor para el contenido mineral óseo (CMO) y de un 15% para la densidad mineral ósea (DMO) en los RCC, en relación con los niños controles. Dicha mineralización es inferior en la infancia y en la adolescencia, tanto si se compara en relación con la edad, la talla, el peso o la longitud del antebrazo. Sin embargo, la mineralización de ambas poblaciones es similar a partir del estadio III de Tanner, hasta alcanzar la talla definitiva.

Conclusiones. Los pacientes con RCC mantienen durante toda la infancia y adolescencia una mineralización inferior pero paralela a la de los valores de referencia de la población control, que se iguala al alcanzar la talla definitiva. Por lo tanto, al igual que existe un retraso en la adquisición de los caracteres sexuales y de la talla final, existe un retraso en la mineralización ósea en los niños con RCC.

68

ESTUDIO COMPARATIVO DE LA MINERALIZACION OSEA EN NIÑOS CON TALLA BAJA FAMILIAR ASOCIADO A RETRASO CONSTITUCIONAL DEL CRECIMIENTO Y DEL DESARROLLO Y UN GRUPO CONTROL DE REFERENCIA

M.I. Armadá¹, E. Viña¹, J.L. Ruibal¹, P. Zuluaga², G. Bueno¹,
C. Lozano³, E. Casado de Frías¹

¹Departamento de Pediatría, ²Unidad de Osteopatías, H. Clínico Universitario «San Carlos». ³Departamento de Estadística, Universidad Complutense de Madrid (Madrid).

Objetivo. Estudiar a un grupo de pacientes que presentan de manera simultánea talla baja familiar y retraso constitucional del crecimiento y desarrollo (TBF + RCC), para ver si realizan una mineralización ósea de forma similar o diferente a la de los niños sanos con talla adecuada para su edad y sexo.

Material y métodos. Se ha realizado un estudio en 30 pacientes con TBF + RCC (23 niños y 7 niñas) y en otros 30 de un grupo control de la misma edad y sexo. Se ha empleado como medida de mineralización la densitometría dual de rayos X, realizada con el aparato Hologic QDR-1000, en la columna lumbar y en el antebrazo.

Resultados. Existe una gran diferencia entre la mineralización de la población control y la afecta de TBF + RCC. En la columna lumbar el contenido mineral óseo (CMO) es un 33% menor y la densidad mineral ósea (DMO) un 20% menor en el segundo grupo respecto al sano. En el antebrazo las diferencias son de un 20% en el CMO y de un 10% en la DMO, respectivamente. La diferencia entre ambas poblaciones aumenta a medida que lo hace la edad o los parámetros relacionados con el crecimiento (estadio puberal, peso o longitud del antebrazo). Para una misma talla se igualan los valores de mineralización de ambas poblaciones. Comparados los pacientes con TBF + RCC con los que sólo presentan TBF o sólo RCC, vemos que siguen un patrón similar a los que presentan sólo TBF, y que no se acentúa el déficit de mineralización por padecer además un RCC.

Conclusiones. Los pacientes con TBF + RCC presentan durante toda la infancia y adolescencia un déficit de mineralización con respecto a los grupos controles que se acentúa a medida que avanza su crecimiento, no alcanzado como sucedía también en los casos de niños con sólo TBF, un pico de masa óptimo para afrontar las pérdidas que acontecen en la edad adulta.

ESTUDIO COMPARATIVO DE LA MINERALIZACION OSEA EN NIÑAS CON PUBERTAD PRECOZ CENTRAL IDIOPATICA TRATADAS CON UN ANALOGO DE LA LHRH (TRIPTOLERINA) Y UN GRUPO CONTROL DE REFERENCIA

M.I. Armadá¹, E. Viña¹, J.L. Ruibal¹, P. Zuluaga², G. Bueno¹, C. Lozano³, E. Casado de Frías¹

¹Departamento de Pediatría, ²Unidad de Osteopatías, H. Clínico Universitario «San Carlos». ³Departamento de Estadística, Universidad Complutense de Madrid (Madrid).

Objetivo. Estudiar la mineralización ósea de un grupo de pacientes con pubertad precoz central idiopática (PPCI), en tratamiento con un análogo de la LHRH, y compararlo con la de un grupo de niños sanos de la misma edad y sexo.

Material y métodos. Se ha realizado un estudio en 17 pacientes con PPCI (todas niñas), en tratamiento con triptorelina (Decapeptyl) a dosis de 60 a 120 µg/kg/mes, administrada por vía i.m., durante un tiempo que osciló entre el año y medio y los 3 años; y en otras 17 de un grupo control de la misma edad y sexo. Se ha empleado como medida de mineralización la densitometría dual de rayos X, realizada con el aparato Hologic QDR-1000, en la columna lumbar y en el antebrazo.

Resultados. No se han encontrado diferencias significativas entre la mineralización de la columna lumbar y el antebrazo en ambas poblaciones.

Conclusiones. Las pacientes con PPCI en tratamiento con análogos de la LHRH no presentan alteraciones en su mineralización ósea con las dosis empleadas.

DENSITOMETRIA OSEA EN NIÑOS AFECTOS DE HIPERCALCIURIA IDIOPATICA

E. Barrios¹, I. Rodríguez¹, J.M. Rial¹, C. Ferrández², V. García Nieto²
Dpto. Pediatría. ¹Unidad de Endocrinología, ²Unidad de Nefrología. Hosp. «Candelaria». Santa Cruz de Tenerife.

Objetivo. Estudiar la densidad mineral ósea (DMO) en 73 niños diagnosticados de hipercalciuria idiopática (HI) (34 V, 39 M; 8,1 ± 3,6 años) y relacionar dichos valores con diversos parámetros del metabolismo óseo y de la vitamina D.

Pacientes y métodos. Se diagnosticó HI cuando la calciuria fue superior a 4 mg/kg/día en dos muestras consecutivas de orina minutada y en ausencia de otras causas conocidas de hipercalciuria. La DMO se midió en un densitómetro Hologic QDR-1000W (DXA). Los resultados se registraron en forma de «standard deviation score» de la DMO (Z-DMO) en relación con el valor medio para su edad y sexo. Se definió la osteopenia cuando Z-DMO fue menor de -1. Se midieron los niveles de osteocalcina, calcitriol, fosfatasa ácida tartrato-resistente (FATR), PTH intacta y la eliminación urinaria de PGE2, fosfato y de magnesio. Ningún niño había recibido tratamiento con tiazidas. Los niveles de PTH intacta eran normales en todos los pacientes. Los resultados se compararon con los de un grupo control constituido por 57 niños sanos (32 V, 25 M; 7,9 ± 2,9 años).

Resultados. En relación con el grupo control, los niños con HI mostraron valores significativamente elevados de osteocalcina, calcitriol y de la eliminación urinaria de PGE2 y de magnesio, así como significativamente reducidos de TmPO4/GFR y de Z-DMO (-0,71 ± 0,88

vs 0,16 ± 0,62, p < 0,01). Se observó correlación directa de la calciuria tanto con los niveles de calcitriol (r: 0,3, p < 0,05) como con la eliminación urinaria de PGE2 (r: 0,26, p < 0,05). Z-DMO se correlacionó negativamente con la edad (r: -0,3, p < 0,01) y FATR directamente con los niveles de osteocalcina (r: 0,51, p < 0,01). Veintidós niños (9 V, 13 M) (30,1%) tuvieron una Z-DMO menor de -1. En estos pacientes con HI y osteopenia, se comprobó una correlación negativa entre los niveles de calcitriol y Z-DMO (r: -0,53, p < 0,05).

Conclusiones. Desde el punto de vista fisiopatológico, la HI parece estar relacionada con la presencia de niveles elevados de calcitriol y de PGE2. En el 30,1% de los niños de nuestra muestra se detectó osteopenia. El descenso de la DMO podría ser causada por un incremento de la resorción ósea, relacionado en algunos pacientes con un aumento de los niveles de calcitriol.

METABOLISMO FOSFO-CALCICO EN PACIENTES CON DEFICIT AISLADO IDIOPATICO DE HORMONA DE CRECIMIENTO (DAIGH) DE INICIO PREPUBERAL. RELACION CON EL TRATAMIENTO SUSTITUTIVO

M. Enrubia, M. Gussinyer, L. Audí, N. Potau, A. Carrascosa
Hospital Universitario Materno-Infantil «Vall d'Hebron».
Universidad Autónoma, Barcelona.

Previamente valorando marcadores del metabolismo óseo y densidad mineral ósea, hemos observado que la GH promueve la aposición mineral ósea.

Objetivos. Estudiar la relación entre el tratamiento con GH y las modificaciones en los parámetros del metabolismo fosfocálcico.

Pacientes y métodos. Noventa y seis afectados de DAIGH evaluados en diferentes fases de su evolución. Antes del inicio del tratamiento con GH (grupo A); durante tratamiento (grupo B), y a la finalización del tratamiento por alcanzar la talla adulta, justo antes de suspender tratamiento (grupo C), durante el primer año tras la suspensión (grupo D), tras 12-24 meses de la suspensión (grupo E), y transcurridos más de 4 años de la suspensión (grupo F). Se valoró Ca, P, PTH, 25OHvitD y 1,25(OH)2vitD* en suero; así como la reabsorción tubular de fosfatos (RTP) y cociente calcio/creatinina (Ca/Cr) urinarios.

Resultados (X ± DE):

	A n = 11	B n = 23	C n = 18	D n = 15	E n = 19	F n = 10
Ca	10,2 ± 0,7	9,9 ± 0,5	10 ± 0,4	9,9 ± 0,2	9,9 ± 0,5	9,5 ± 0,5
P	4,1 ± 0,7	4,6 ± 0,5	4 ± 0,4	3,6 ± 0,5	3,7 ± 0,8	3,7 ± 0,5
Ca/Cr	0,13 ± 0,04	0,12 ± 0,08	0,1 ± 0,06	0,1 ± 0,05	0,11 ± 0,06	0,13 ± 0,07
RTP	84,3 ± 7,8	85,5 ± 5,3	83,6 ± 4,2	8,32 ± 4,9	83,2 ± 6,8	82,6 ± 6,6
PTH	28,6 ± 8,4	28,9 ± 11,9	30 ± 9	23,9 ± 14	27,6 ± 10,2	29,6 ± 14,2
25OH	27,2	16,6	18,6	19,5	13,4	11,2
D	± 12	± 6,5	± 9,8	± 8,3	± 7,5	± 6,3

* Resultados en proceso.

El análisis de la varianza entre los grupos no ha mostrado cambios significativos excepto para la 25OHvitD (p < 0,05) entre el grupo B y el A.

Conclusiones. A pesar del incremento significativo de la masa ósea durante el tratamiento con GH no se observan modificaciones en los parámetros del metabolismo fosfocálcico, excepto en la 24OHvitD, estando pendientes de evaluar los valores de 1,25(OH)2vitD.

72

PSEUDOHIPOPARATIROIDISMO TIPO I

F. Moreno, R. Gandía, C. Carles, M. Evole, E. Bono, A. Pereda, V. Albiach

Hospital Infantil «La Fe», Valencia.

Presentamos tres pacientes varones (1, 2, 3) de 3,9, 4,8 y 13 años de edad, diagnosticados de pseudohipoparatiroidismo tipo I por presentar obesidad e hipotiroidismo, lesión cutánea y crisis de pérdida de consciencia, respectivamente, a la edad de 2,3, 3,0 y 12,8 años.

Los tres presentan fenotipo y facies características, retraso mental leve, diversos grados de afectación esquelética y calcificaciones de partes blandas, incluyendo osteoma de cutis.

Los pacientes 1 y 3 presentan malformaciones vasculares intracraniales y, este último, edema de papila. El paciente 1 presenta hipospadias y escroto bifido y el 2, criptorquidia. La madre del paciente 3 presenta un pseudopseudohipoparatiroidismo.

En el momento del diagnóstico los tres presentaban hiperfosfate-mia (8,2, 6,8, 10,1 mg/dl) y dos de ellos hipocalcemia (8,1, 8,8, 6,3 mg/dl). La PTH intacta estaba elevada (798, 232 pg/ml; nl: 10,0-65,0) y las 25-OH y 1-25-OH vitD eran normales. Se comenta el test de perfusión de PTH, así como el resto de estudios practicados.

Los tres pacientes han respondido al tratamiento con calcitriol y suplementos de Ca.

Queremos destacar la diversidad de las manifestaciones clínicas de este proceso, así como la variedad de las causas que pueden llevar al diagnóstico del mismo.

73

PSEUDOHIPOPARATIROIDISMO: PRESENTACION DE TRES CASOS

D. Sotto, M.I. Martín, I. Sánchez, I. González Casado, M.A. Molina, R. Gracia

Serv. Endocrinología Pediátrica, H.I. «La Paz», Madrid.

Introducción. El pseudohipoparatiroidismo es un síndrome heterogéneo causado por defecto en los receptores celulares de la hormona paratiroidea (PTH), particularmente a nivel renal. Se produce hipocalcemia e hiperfosforemia con niveles elevados de PTH. Se han descrito dos variedades, el tipo I (a y b) y el tipo II, dependiendo del nivel de localización del defecto y las características asociadas (fenotipo Albright, resistencia a otras hormonas...).

Casos. Se presentan tres varones con edades de diagnóstico de 7 años en un caso, y 10 en los otros dos. Los motivos de consulta fueron obesidad (3 casos), talla baja con rasgos peculiares (cara redonda, cuello corto...) y acortamiento del IV metacarpiano (3 casos), retraso psicomotor (3), poliuria, polidipsia y craneosinostosis (1), síntomas de dificultad respiratoria alta (1) y antecedentes de hipocalcemia en contexto de sepsis neonatal en otro. Los principales hallazgos analíticos fueron hipocalcemia, hiperfosforemia y elevación de la PTH. Se realizó test con PTH exógena, siendo los resultados compatibles con el diagnóstico. Dos pacientes también presentaron hipotiroidismo primario. Se ha realizado tratamiento en todos ellos con aportes de calcio

elemento (500-1000 mg/día), vitamina D3 (0,25-0,50 mg/día) y hormona tiroidea en dos casos. La edad actual de los pacientes es de 12, 14 y 15 años. No se ha observado desarrollo de hipercalcemia ni nefrocalcinosis.

Conclusiones. El hallazgo de datos fenotípicos característicos encuadrables dentro de la osteodistrofia hereditaria de Albright nos obliga a descartar evolutivamente la existencia de un trastorno de resistencia a la PTH. El test con PTH exógena permite apoyar el diagnóstico, así como localizar el nivel del defecto. Debe realizarse tratamiento con vitamina D, aportes de calcio y restricción dietética de fósforo, vigilando el desarrollo de hipercalcemia, litiasis renal y nefrocalcinosis.

74

PSEUDO-PSEUDO-HIPOPARATIROIDISMOS EN LA INFANCIA

G. Joya Verde, N. López Negueruela, J. Pastor Peidro, I. González Casado, I. Sánchez Abisua, R. Gracia

Servicio Endocrinología, Hospital Infantil «La Paz», Madrid.

El pseudo-pseudo-hipoparatiroidismo (PPHP) es un trastorno poco frecuente, caracterizado por la presencia de signos clínicos de osteodistrofia hereditaria de Albright, al igual que en el pseudo-hipoparatiroidismo (PHP) tipo Ia, pero, a diferencia de éste, sin evidencia bioquímica de resistencia renal a la PTH y, por tanto, sin hipoparatiroidismo.

Presentamos tres casos de PPHP vistos en nuestra consulta en los últimos cinco años. Los tres casos eran niñas. La edad media que presentaron en el momento de consultar fue de 10,2 años. El motivo de consulta fue: obesidad con talla baja y retraso psicomotor en un caso; talla baja y retraso psicomotor, con peso en P10 en otro caso; y obesidad con retraso psicomotor en el tercer caso.

Antecedentes personales: Peso y talla normales al nacer, con período neonatal normal, y lentitud en la adquisición del desarrollo psicomotor, precisando en dos casos en la actualidad educación especial. Dos niñas fueron intervenidas de tonsiloadenoidectomía al año y 3 años de edad. No existen antecedentes familiares de interés en ningún caso, con padres y hermanos con tallas y desarrollo mental normales. No hay antecedentes en la familia de hipocalcemia ni ninguna otra endocrinopatía.

En la exploración física destacan: Obesidad generalizada (con P > P97): dos casos; acúmulo de grasa en hipogastrio y pubis (con peso en P10) en el tercer caso. Talla baja (< P3) en dos casos y talla en P50 (menor de talla diana) en otro caso. Retraso psicomotor de leve a moderado, en los tres casos. Facies hipopsíquica y redonda, con fenotipo peculiar y cuello corto, en los tres casos. Braquidactilia con acortamiento de los 4º y 5º metacarpianos y metatarsianos, más pronunciado en el 4º metacarpiano, en los tres casos. En uno de los casos se asociaba hiperlaxitud articular, pectum excavatum y cifosis.

Exploraciones complementarias: Metabolismo fosfo-cálcico en los tres casos. PTH, vitamina D3 y fosfatasas alcalinas: normales en los tres casos. Cariotipo femenino normal, 46XX, en los tres casos. Rx de manos con acortamiento de 4º y 5º metacarpianos en todos los casos. Función tiroidea normal en las tres niñas. Una paciente presentaba hiperandrogenismo suprarrenal funcional (test de Synacthen con pico de 17-OH-progesterona de 7,5 ng/ml) e hiperinsulinismo reactivo en la SOG. Ecografía ovárica, realizada en dos niñas, normal. Test mental realizado en una paciente, con un CI global de 72.

Conclusiones. Aunque el pseudo-pseudo-hipoparatiroidismo es

un trastorno poco frecuente, se debe pensar en él ante el hallazgo de una clínica compatible con OHA (obesidad, talla baja, retraso mental y acortamiento de 4º metacarpiano), con metabolismo fosfo-cálcico y PTH normales, a diferencia del PHP tipo Ia, con el que está íntimamente relacionado. Se deben seguir controles periódicos en estos pacientes, por la posibilidad descrita de evolución hacia la hipocalcemia.

75

FORMA NEONATAL DE HIPERCALCEMIA HIPOCALCIURICA FAMILIAR BENIGNA

M. Chueca¹, M. Oyarzábal¹, C. Mendivil¹, E. Menéndez², A. Sola¹, P. Ollanquindia¹, A. Zabalza¹

¹Unidad de Endocrinología Pediátrica y Neonatología, Hospital «Virgen del Camino». ²Servicio Endocrinología, Hospital de Navarra. Pamplona.

Las formas familiares de hipercalcemia hipocalciúrica benigna (HHFB) cursan con hipercalcemia moderada que no tiende a aumentar con la edad y paradójicamente con hipocalciuria. Su herencia es autosómica dominante y los niveles de PTH están normales o moderadamente elevados. Se sugiere una anomalía funcional de las paratiroideas, con falta o disminución de la sensibilidad a la hipercalcemia y también en el túbulo renal a la concentración extracelular de calcio. La biología molecular ha demostrado mutaciones en el gen del receptor del calcio en el cromosoma 3 en algunas familias estudiadas. Su incidencia es desconocida y su pronóstico bueno. Las formas precoces neonatales graves semejan al hiperparatiroidismo primero neonatal y en los casos descritos en la literatura mundial (5) los dos últimos no han sido tratados con cirugía, ya que la paraidectomía subtotal no se ha demostrado eficaz en el resto. Nuestro caso es el primero comunicado en la literatura española.

Caso clínico. Recién nacido, 2º hijo varón de una familia con antecedentes de padre, abuelo, hermano y tías paternas con HHFB, que ingresa a los 3 días de vida por presentar alteraciones óseas severas secundarias a fracturas patológicas en fémur y tibia, acortamiento e incurvación de ambos fémures con movilidad espontánea normal. El resto de la exploración física es normal. Analítica al ingreso: calcio 12,2 mg/dl, calcio iónico 6,2 mg/dl, fósforo 4,9 mg/dl, Mg 2 mg/dl; FA 690 U/l, PTH intacta 636 pg/ml (VN = 10-65 pg/ml), calcitonina 30 pg/ml, Ca/creat. orina 0,04. La evolución fue satisfactoria, sin procesos intercurrentes. En cuanto al seguimiento analítico durante su primer año de vida, las cifras de calcio se han mantenido elevadas (11,5, 12,4, 12,1, 12,8, 13,6 mg/dl), el fósforo y magnesio en límites normales, la PTH intacta elevada, que va descendiendo (154, 24, 58, 74 pg/ml), AMPc (92,7, 43,7, 56,6, 48,2 nmol/l), 1-25-OH2vitD (31, 16, 34, 45 pg/ml), FA elevadas pero adecuadas a su edad (963, 1.026, 1.288, 664, 750, 695 U/l) y un índice Ca/creat. orina bajo (0,076, 0,028). A los 3 meses de edad persiste deformidad por arqueamiento de fémures y en menor grado en húmeros, las tibias son de longitud normal pero con fracturas patológicas y despegamiento subperióstico. La evolución radiológica de estas lesiones ha sido satisfactoria, recuperándose la densidad ósea; recientemente se le ha practicado una densitometría ósea. Actualmente (1 año de edad) presenta un desarrollo pondoestatural y psicomotor adecuado; incurvación de EEII con disimetría de 1 cm. Sigue una dieta pobre en calcio y se ha instaurado tratamiento con furosemina. El estudio familiar de Biología Molecular (Dr. Pearce, Londres) no ha evidenciado alteraciones en el gen del receptor del calcio en el cromosoma 3 (datos preliminares).

Comentarios. La evolución de este niño, como los otros dos ca-

sos descritos más recientemente, indican que la actitud médica expectante permite apreciar la autolimitación de la enfermedad pudiendo evitarse la cirugía, paratiroidectomía, de resultados dudosos. Es imprescindible, dada la herencia AD, el seguimiento de los embarazos en estas familias. El diagnóstico diferencial de la hipercalcemia es vital para el manejo de estos enfermos.

76

SINDROME HIPERCALCEMICO COMO FORMA DE PRESENTACION EN UN CASO DE LINFOMA LINFBLASTICO DE CELULAS B EN LA INFANCIA

R. López-Almaraz, J.P. González-Díaz, J.M. Raya, J.C. Rodríguez-Luis, M.A. González

Hospital Universitario de Canarias, La Laguna, Tenerife.

Introducción. La hipercalcemia es una complicación extremadamente infrecuente en niños con tumores malignos (0,4%) y más rara aún resulta como manifestación inicial del tumor. Se describe el caso de un niño en que la hipercalcemia constituyó la forma de presentación de un linfoma linfoblástico de células de estirpe B.

Caso clínico. Varón de 7 años, con dolor abdominal crónico recidivante y estreñimiento pertinaz, que motivaron apendicectomía con postoperatorio tórpido al que se añade febrícula, poliuria-polidipsia y vómitos esporádicos, siendo la exploración física anodina. Analíticamente destaba: leucocitos 3.400/mm³, Hb 8,5 g/dL, VSG 1ª h 110 mm, PCR 96 mg/L, ferritina 681 ng/mL, LDH 750 U/L, calcio 15 mg/dL (calcio iónico 1,6 mM/L), fósforo 2,5 mg/dL, hipercalcemia (13,8 mg/kg/24 h) y PTH indetectable. Estudios por imágenes: aumento de la mineralización cortical de huesos tubulares (radiología ósea convencional), captación aumentada en parrilla costal (gammagrafías con Ga67 y Tc99) y aumento de la densidad tímica (TAC). El aspirado de médula ósea mostró la presencia de una infiltración medular por blastos con características morfológicas, citoquímicas e inmunofenotípicas (citometría de flujo) diagnósticas de linfoma linfoblástico de estirpe B. No se encontró afectación visceral ni neurológica. Actualmente, tras fase de inducción según tratamiento quimioterápico protocolizado, se encuentra asintomático, en remisión completa y sin alteraciones analíticas.

Comentario. Si bien la mayoría de neoplasias de células precursoras linfoides B se presentan en la infancia como leucemias agudas, en ocasiones lo hacen como linfomas malignos de origen primariamente óseo, sin expresión blástica periférica. La sintomatología hipercalcémica en estos casos puede constituir la forma inicial de manifestación del tumor. Se desconoce el mecanismo fisiológico íntimo de la hipercalcemia, postulándose como más probable la secreción de un péptido afín a la PTH (PaPTH) por parte de las células malignas.

77

SITUACION DEL BOCIO ENDEMICO EN EL SUROCCIDENTE DE ASTURIAS

I. Riaño Galán, A. Enguix Armada, R. Gómez de la Torre, I. Pinto S. de Pediatría, Hospital Narcea. Cangas del Narcea, Asturias.

El objetivo del presente trabajo ha sido conocer la evolución de la prevalencia del bocio endémico en el área suroccidental de Asturias (39.200 habitantes, de los cuales 5.620 son escolares).

Con este motivo han sido estudiados 132 escolares del concejo de

Ibias, y 78 de Cangas del Narcea (entre 6 y 14 años). En todos ellos se realizó exploración del tamaño tiroideo, y se determinó la excreción de yoduros en muestra aislada de orina (relación microgramos de yoduro/gramo de creatinina, I/C), según método modificado de Sandell y Kolthoff. Paquete estadístico Statwing 4.0.

Resultados. La prevalencia de bocio en Ibias ha sido del 16,7% (se objetiva un 31% en los mayores de 11 años y 5,4% en los menores de dicha edad). En Cangas del Narcea, la prevalencia global fue de un 5%. La excreción media de yoduros ha sido de 100,5 y 116,3 microgramos/gramo de creatinina, en Ibias y en Cangas del Narcea, respectivamente.

Discusión. Estudios previos realizados hace dos años mostraron una prevalencia de bocio en Ibias del 48,5%, mientras que en Cangas era del 6,9%. Se ha producido un significativo aumento en la excreción media de yoduros en el concejo de Ibias ($p < 0,01$) que ya no presenta diferencias en relación con el de Cangas del Narcea. La excreción media de yoduros en aquel momento fue de 78 microgramos/gramo de creatinina en Ibias frente a 116,5 en el núcleo de Cangas del Narcea ($p < 0,01$, test de U. Mann-Whitney).

Conclusión. En este período se ha producido una notable disminución en la prevalencia de bocio endémico en el concejo de Ibias, con un rango en la eliminación de yoduros dentro de la normalidad.

78

ELIMINACION DE BOCIÓGENOS EN EL SUROCCIDENTE DE ASTURIAS

I. Riaño Galán, A. Enguix Armada, R. Gómez de la Torre, I. Pinto
S. de Pediatría, Hospital Narcea. Cangas del Narcea, Asturias.

Objetivo. Investigar la asociación entre bocio endémico y excreción urinaria de bociógenos en dos poblaciones con prevalencias previas de bocio y excreción de yoduros significativamente diferentes, del área suroccidental de Asturias (39.200 habitantes, de los cuales 5.620 son escolares). En esta zona existe alto consumo de vegetales de la Brassica oleracea var. acephala (conocida como berza), que es rica en tiocinatos (SCN-).

Pacientes y métodos. Se han estudiado todos los escolares del concejo de Ibias y 78 de Cangas del Narcea escogidos aleatoriamente. En todos ellos se palpó la glándula tiroidea, y se determinó la excreción de yoduros (I-) y SCN- en muestra aislada de orina (relación microgramos de yoduro/gramo de creatinina; I/C, SCN-/g de creatinina). Métodos: I: Sandell y Kolthoff modificado; SCN-: Lundquist et al., modificado. Estadística: Statwin 4.0.

Resultados. La prevalencia de bocio en el concejo de Ibias ha sido del 16,7% (31% en el grupo de más de 11 años, 5,4% en los menores de dicha edad). En Cangas del Narcea la prevalencia global fue de un 5%. La excreción media de yoduros en Ibias ha sido de 100,5 microgramos/g de creatinina y 5,3 mg de SCN-/g creatinina, y en Cangas, de 116,3 y 10,9, respectivamente. El cociente I/SCN- fue de 31,4 y de 16,5 en ambos grupos de población. No hemos encontrado diferencias significativas en la excreción de I/C, pero sí en la de SCN- ($p < 0,001$; test de U. Mann-Whitney).

Discusión. No se ha encontrado correlación alguna entre prevalencia de bocio, excreción de I/C, excreción de SCN- ni grupos etarios o sexo. Curiosamente la excreción de tiocinatos ha sido superior en el núcleo de Cangas del Narcea que en el concejo de Ibias.

Conclusión. En la actualidad, la eliminación de yoduros y tiocinatos se encuentra en el rango de la normalidad en el área suroccidental de Asturias.

79

EFFECTO DE LA SUPLEMENTACION DEL YODO DIETETICO SOBRE LA PREVALENCIA DE DISFUNCION TIROIDEA EN UNA POBLACION ESCOLAR

M. Ríos, E. Fluiters, L.F. Pérez Méndez, C. Páramo, R. Luna, M. Regal, J.M. Sierra, R.V. García-Mayor
Servicio de Endocrinología, Hospital Xeral-Cies de Vigo, Vigo.

Objetivo. Determinar el efecto de la suplementación del yodo dietético sobre la prevalencia de disfunción tiroidea (DT) en un área de consumo de yodo previo normal.

Diseño. Transversal en dos etapas, antes (1984) y durante (1995) la suplementación de yodo dietético.

Población. Escolares de ambos sexos, entre 5 y 15 años. En el primer período, 1.442 y en el segundo, 907 niños fueron elegidos aleatoriamente del total de la población escolar de la provincia de Pontevedra. Determinaciones: tamaño de tiroides por palpación, T4 libre por RIA, TSH por IRMA y yoduria por el método de Dunn.

Resultados. La prevalencia de bocio fue similar en ambos períodos, 3,7% y 3,9%. La prevalencia de DT en el primer período fue de 8,4%, 1,23% de hipertiroidismo, y 7,2% de hipotiroidismo. En el segundo período fue de 7,1%, 0,12% de hipertiroidismo y 6,9% de hipotiroidismo. Diferencia significativa se observó únicamente respecto al hipertiroidismo. Todos los niños afectados tenían la forma subclínica de DT. Observamos significativa mayor excreción de yodo en el segundo período respecto al primero, 188 ± 75 y 85 ± 59 mcg/g de creatinina, respectivamente.

Conclusión. La suplementación del yodo dietético en la población escolar parece inducir un descenso en la prevalencia de hipertiroidismo.

80

ESTUDIO DE LA FUNCION TIROIDEA EN RECIEN NACIDOS PREMATUROS

P. Ruiz-Cuevas, S. Riqué, J. Almar, N. Potau, G. Peguero, A. Carrascosa

Hospital Materno-Infantil «Vall d'Hebron», Barcelona.

Objetivo. Evaluar la función tiroidea en recién nacidos prematuros (RNPT) en relación con la edad gestacional (EG) y la patología prenatal y perinatal (PPP).

Diseño del estudio. Se valoran los niveles de T4, T3, T4L, RT3 y de TSH en la madre, sangre de cordón, a la hora de vida, a las 24 horas, a la semana (S), a las 3 S, a los 2, 4, 6, 9 y 12 meses de edad, en 56 RNPT de EG 25-36 S.

Resultados. En RNPT con EG > 30 S sin PPP ($n = 33$) la función tiroidea es similar a la de los recién nacidos a término sanos (RNATS) a las 24 horas de vida. En RNPT con EG > 30 S ($n = 10$) con PPP la función tiroidea es similar a la de RNATS a las 3 S de vida. En RNPT con EG < 30 y PPP ($n = 13$) la función tiroidea es similar a la de los RNATS a los 3 meses de vida.

Conclusiones: 1. La función tiroidea en RNPT > 30 S se normaliza entre las 24 horas y las 3 S de vida. 2. Existe una situación de hipotiroidismo en relación a los RNATS en los RNPT < 30 S con PPP durante los 3 primeros meses de vida. 3. El estudio evolutivo es necesario para establecer si esta situación de hipotiroidismo puede contribuir a la aparición de las anomalías psicomotoras y del desarrollo que presentan estos niños.

TIROIDITIS EN LA EDAD PEDIÁTRICA

LL. Delgado, M. Gussinyé, L. Ibáñez, N. Potau, M.A. Albisu,
E. Vicens-Calvet, A. Carrascosa
Hospital Materno-Infantil «Vall d'Hebron», Barcelona.

La tiroiditis autoinmune es un cuadro de interés creciente en pediatría dada su frecuente aparición durante la adolescencia, y la prolongación de la edad pediátrica.

Pacientes. Se revisan de forma retrospectiva 20 pacientes entre los 10 y 17 años, 5 de sexo masculino y 15 femenino, diagnosticados en nuestro hospital en los últimos 7 años.

Resultados. Doce consultaron pro bocio, 4 por clínica de hipotiroidismo (uno por obesidad, otro por hipercolesterolemia, otro por astenia, y otro por obesidad, hipercolesterolemia, astenia y anemia), dos pacientes por retraso de crecimiento, uno por bocio y clínica de hipertiroidismo, y el otro por galactorrea. Todos ellos presentaron anticuerpos anti-tiroideos: 4 antitiroglobulina, 6 antimicrosomales y 10, ambos. En cuanto a las hormonas tiroideas, 5 presentaron valores normales (eutiroides), 8 elevación de la TSH con T4 normal (hipotiroidismo subclínico) y en 7 disminución de la T4 y elevación de la TSH (hipotiroidismo clínico).

Los 15 pacientes que presentaron hipotiroidismo clínico o subclínico recibieron tratamiento con T4. Ocho se reevaluaron 2 años después de iniciado el tratamiento, habiéndose normalizado las hormonas tiroideas en dos de ellos (uno con TSH inicial de 177 mIU/L y otro de 10,2 mIU/L) después de 3 semanas de haber suspendido el tratamiento, mientras que los otros 6 debieron seguir con el tratamiento al volver a presentar hipotiroidismo. De los 5 eutiroideos, a los 2 años, tres negativizaron los anticuerpos y uno presentó hipotiroidismo subclínico, iniciándose tratamiento con T4.

Conclusiones. La forma de presentación es heterogénea, siendo el bocio la más frecuente. Un seguimiento individualizado de todos los pacientes debe realizarse con reevaluación de la función tiroidea.

TRASTORNOS DEL EJE HIPOTALAMO-HIPOFISIO-TIROIDES EN HIJOS DE MADRES HIPERTIROIDEAS

E. Mayayo¹, J.I. Labarta¹, J. Acha¹, A. Cortés², P. Lobera¹,
A. Ferrández Longás¹

¹Unidad de Endocrinología Pediátrica, ²Laboratorio Medicina Nuclear,
Hospital Infantil «Miguel Servet», Zaragoza.

Introducción. La enfermedad tiroidea autoinmune materna, actual o pasada, puede producir en el hijo, en el período perinatal, y con un intervalo de tiempo variable, hipertiroidismo por paso transplacentario de Ac TSI o, por el contrario, hipotiroidismo primario por paso de Ac clásicos, TBII, o fármacos antitiroideos. Se ha descrito en la literatura, aunque con muy pocos datos, la posibilidad de que pueda producirse también hipotiroidismo hipotálamo-hipofisario.

Caso n° 1. Niña. Edad 2 meses y 7 días. Madre tratada con yodo radiactivo por E. Graves 3 años antes, en tratamiento con LT4, TSI a las 26 semanas de gestación: 193 u/l. Ecografía fetal: crecimiento en límite bajo de la normalidad. Frecuencia cardíaca 150 x'. Parto: cesárea a las 37 s. Longitud RN: 47 cm. Peso RN: 2.100 g. Consulta por anorexia y escasa ganancia ponderal. Talla: 54,7 cm; peso: 4.120 g. Función tiroidea: (T3: ng/100 ml; T4: mcg/100 ml; FT4: pg/ml; TSH: mcUI/ml). Edad: 2 meses, T3: 105; T4: 4,2; FT4: 4,9; TSH: 0,14. Test TRH, T3: 113; T4: 5,2; FT4: 5,2; TSH: 0,11-0,44-0,20; PRL (ng/ml): 9,0-33,8, 18,0. 6 m: T3: 118; T4: 12,8; FT4: 26,1; TSH: 0,01. 7 m: T3:

114; T4: 7,4; FT4: 15,8; TSH: 0,08. Resto de determinaciones realizadas a los 2 meses de edad: Ac anti-TG: 0; anti-M: 12 (u/ml). TSI: 6 u/l. IGF-I: 187 ng/ml; IGFBP-3: 1,89 mcg/ml. Cortisol: 7,06 mcg%; ACTH: 45 pg/ml. GH tras ornitina: 4,6 ng/ml; GH tras GRF: 17,06 ng/ml. Test LHRH: LH: 0,25-1,55; FSH: 0,29-17,85 (mU/ml).

Caso n° 2. Niña. Madre: E. Graves en tratamiento con propiltiouracilo. TSI comienzo embarazo: 65 u/l, a los 7 meses de gestación 18,7 u/l. Gestación: 40 semanas. Parto normal. Longitud RN: 49 cm; peso RN: 3.300 g. TSI a las 49 h: 6,04 u/l. Función tiroidea: edad, 48 h: T3: 183; T4: 12,2; FT4: 26,0; TSH: 6,06; 11 días: T3: 182; T4: 16,9; FT4: 29,3; TSH: 0,02; 25 días: T3: 110; T4: 8,2; FT4: 15,3; TSH: 0,0 (Vn: T3: 143,0 ± 35; T4: 10,5 ± 1,9; FT4: 17,3 ± 3,3; TSH: 1,7 ± 1,1); 39 días: test TRH: T3: 157; T4: 8,6; FT4: 16,3; TSH: 0,3-2,1-2,3; PRL: 23,9-43,9-42,9); 3 meses: T3: 193; T4: 8,6; FT4: 13,7; TSH: 0,46.

Discusión. La paciente n° 1 pudo padecer, probablemente, hipertiroidismo perinatal que pasó desapercibido. A los 2 meses de edad presentó un claro hipotiroidismo hipofisario bioquímico, y se instauró tratamiento con 25 mcg/día de LT4, que se disminuyó a 18,7 mcg/día a los 6 meses. Cuatro semanas después del cambio está en eutiroidismo pero con TSH descendida. La paciente n° 2 presentó a los 11 días hipertiroidismo bioquímico que no precisó tratamiento. A los 25 días la TSH no se detectaba a pesar de tener niveles de T3, T4, T4L por debajo de la media normal (-0,9; -1,1 y -0,6 SDS, respectivamente). En experimentación animal la administración de dosis altas de T4 durante la 1ª semana produce una disminución prolongada de la secreción de TSH (Azizi F, 1974). La elevación de las hormonas tiroideas produce una disminución del número de receptores hipofisarios para TRH y disminución del número de células tireotropas hipofisarias (Astier HS, 1980). En nuestros pacientes se ha podido producir un déficit o ausencia de receptores hipofisarios para TRH o una disminución de células tireotropas en el primer caso, como consecuencia de un posible hipertiroidismo fetal, y un «bloqueo» transitorio de dichos receptores en el 2º caso, debido a un hipertiroidismo leve neonatal.

Comentario. Se aconseja que en la vigilancia rutinaria de los hijos de madres hipertiroideas se tenga en consideración la posibilidad de que se produzcan alteraciones del eje H-H-T a nivel hipofisario.

CARCINOMA PAPILAR DE QUISTE TIROGLOSO EN UNA NIÑA DE 4 AÑOS

J.M. Rial Rodríguez, I. Rodríguez Rodríguez, L. Antón Hernández,
A. Allende Riera

Complejo Hospitalario «Ntra. Sra. de la Candelaria», Santa Cruz de Tenerife.

La aparición de carcinoma papilar de tiroides sobre tejido ectópico tiroideo debe considerarse excepcional, encontrándose en un 1-4% de los quistes tireoglosos. Presentamos el caso clínico de una niña de 4 años de edad afecta de carcinoma papilar de tiroides, cuyo diagnóstico se hace a partir de la extirpación de un quiste tirogloso.

Caso clínico. Paciente de 4 años, que consulta al Servicio de Cirugía Pediátrica por la presencia de una masa cervical media que ecográficamente es independiente de la glándula tiroides. Durante la intervención se reseca una adenopatía próxima. En la anatomía patológica tanto el quiste como la adenopatía presentan infiltración por carcinoma papilar tiroideo. La gammagrafía de la glándula presenta una captación normal sin áreas frías.

Se procede a tiroidectomía total. La anatomía patológica demuestra infiltración por el carcinoma de la glándula, ganglios regionales y tejidos adiposo y fibroconectivo circundantes. En el rastreo posterior

con I-131 no se aprecian metástasis a distancia. Se pauta dosis ablativa y tratamiento sustitutivo con levotiroxina.

Comentarios. Menos del 10% de carcinomas diferenciados de tiroideos aparece antes de los 20 años. Se han comunicado unos 150 casos de carcinoma papilar sobre quistes tiroideos en la literatura internacional, y un número más reducido de carcinomas folocular o de carcinomas de células escamosas. La edad de aparición de esos casos suele corresponder a la 3ª a 5ª décadas de la vida. La paciente que comunicamos no había estado sometida a irradiación externa a excepción de un estudio digestivo por reflujo gastroesofágico. La extensión de la lesión no nos permite discernir si el asiento primario del carcinoma fue el quiste tiroideo o, como es más frecuente, la neoplasia es de origen multifocal. Pese a la rareza de su presentación, creemos que siempre deben excluirse lesiones malignas en los quistes tiroideos resecaos.

84

DISGERMINOMA OVÁRICO EN LA INFANCIA:

A PROPOSITO DE DOS CASOS

G. Ródenas Luque¹, A. Almueda Paz¹, L. López Canti², M. García Guerrero¹, G. Cruz Guerrero¹

¹Unidad de Endocrinología Pediátrica, Hospital Universitario de Valme.

²Hospital Militar Universitario «Vigil de Quiñones». Sevilla.

Introducción. El disgerminoma ovárico es un tumor maligno poco frecuente en la infancia. Este tumor puede metastatizar a ganglios linfáticos, cavidad peritoneal, pulmón y hueso. El tratamiento es quirúrgico con quimioterapia combinada, dependiendo el pronóstico de la extensión de la enfermedad en el momento del diagnóstico.

Casos clínicos. Caso 1: Paciente de 7 años, que presentó cuadro brusco de dolor abdominal en fosa ilíaca derecha. En la exploración se detectó contractura abdominal. La ecografía detectó una masa abdominal que la TC confirmó que procedía de ovario derecho. Se realiza laparotomía, extirpándose un tumor torsionado de 15 x 9 cm de diámetro. El estudio histológico demostró la presencia de un disgerminoma.

Caso 2: Paciente de 16 años, que a raíz de un aborto espontáneo de 14 semanas, se detecta por ecografía masa ovárica, la cual se confirma con la TC abdominal. La laparotomía demuestra tumor ovárico de 10 x 6 cm, que se extirpa. El estudio histológico confirma el diagnóstico de disgerminoma.

Evolución. El resto de las pruebas practicadas (alfa-fetoproteína, gonadotropina coriónica, estudio hormona y estadiaje de metástasis) fue normal en ambos casos. Tras quimioterapia coadyuvante no se han objetivado hasta la actualidad la presencia de recidivas ni metástasis.

Discusión: 1. La presentación clínica del disgerminoma puede ser en forma de torsión ovárica o cursar asintóticamente. 2. La medición de niveles de alfa-fetoproteína y gonadotropina coriónica está indicada con miras a la posterior evaluación de la eficacia del tratamiento. 3. Es necesario el empleo de quimioterapia combinada coadyuvante a la cirugía aun cuando no se encuentren metástasis, por el riesgo de diseminación inaparente.

85

TUMOR OVÁRICO DE CELULAS ESTEROIDEAS ASOCIADO A PSEUDOPUBERTAD PRECOZ

N. López Negueruela, I. Sánchez Albisua, M.A. Molina, M.G. Ipiña, J. Calvo de Mora, R. Gracia

Servicio de Endocrinología, Hospital Infantil «La Paz», Madrid.

Introducción. Los tumores ováricos son raros en la infancia y en-

tran dentro del diagnóstico diferencial de pubertad precoz. Los que producen estrógenos causan precocidad isosexual periférica.

Caso clínico. Niña de 7 meses, de raza gitana, con botón mamario desde el nacimiento, pubarquia de un mes de evolución y metroragia de 5 días de duración una semana antes de consultar en nuestro servicio.

Antecedentes familiares: Padres y tres hermanos sanos. Menarquia de la madre a los 11 años.

Antecedentes personales: Embarazo y parto normales. RNTPA-EG. Lactancia materna exclusiva. Desarrollo psicomotor normal. No enfermedades previas. No medicación.

Exploración física. Somatometría: peso, 8,4 kg (P 50); talla, 75 cm (P 97); PC, 45 cm (P 50); velocidad de crecimiento: 25 cm en 7 meses. Desarrollo puberal: telarquia III con mamilas hiperpigmentadas, vello escaso liso en labios mayores, no hipertrofia de clítoris, no hipertriosis. Resto de la exploración: sin hallazgos significativos.

Exploraciones complementarias: Ecografía pélvica y abdominal: tumor ovárico derecho sólido, de 4 x 3,8 cm, sin calcificaciones, con una pequeña imagen líquida (folículo). Utero aumentado de tamaño. Resto de la exploración abdominal sin alteraciones.

Análisis hormonal:

	Preintervención	Post-intervención
FSH basal (mU/ml)	1	1
LH basal (mU/ml)	1	1
Estradiol basal (pg/ml)	95	12
Testosterona basal (pg/ml)	22	-
HCG	Indetectable	-
α-1-fetoproteína (ng/ml) (N: 0-15)	16,3	Indetectable

Tratamiento: Salpingo-ooforectomía derecha. Se reseca tumor, que ocupa todo el ovario derecho, de 7 x 8 cm.

Diagnóstico anatómo-patológico: Tumor de células esteroideas del ovario (células con material lipídico, sin necrosis ni mitosis). Ovario izquierdo normal.

Evolución clínica: A los 14 meses se ha normalizado la velocidad de crecimiento (5 cm/6 meses) y la edad ósea corresponde a 2 años. Los ginos puberales han desaparecido. En la ecografía pélvica persiste útero ligeramente agrandado, con ovario izquierdo de 2 cm.

Conclusiones. Éste es uno de los casos más jóvenes de tumor ovárico de células esteroideas descritos en la literatura. Los tumores ováricos funcionantes son muy raros en la infancia (5%). En época prepuberal la clínica es muy llamativa. La realización de una ecografía pélvica es obligada y urgente ante la aparición de telarquia precoz con signos de estrogenización.

86

PSEUDOPUBERTAD PRECOZ POR QUISTE OVÁRICO EN UNA NIÑA DE 4,5 AÑOS

J.M. Cuatrecasas¹, J. Vila³, G. Cuatrecasas-Cambra¹, LL. Morales²

¹Unidad de Endocrinología, ²Cirugía Infantil, ³Anatomía Patológica.

C.M. Teknon, Barcelona.

Las causas de pseudopubertad precoz en niñas son principalmente los quistes ováricos foliculares, los tumores suprarrenales, los cistoadenomas, gonadoblastomas, disgerminomas, teratomas y carcinomas ováricos; el síndrome de McCune Albright y la administración yatrogénica de estrógenos (cremas, cosméticos, anabolizantes esteroide-

os, etc.). En la pseudopubertad precoz no existe activación del eje hipotálamo-hipófiso-gonadal y su origen es siempre periférico.

Caso clínico. B.C.L., niña de 4,5 años; talla: 102 cm (P25); peso: 17 kg (P50). Edad ósea: 4 años (G & P), que consultó por instauración brusca, en menos de una semana, de telarquía bilateral, signos puberales (S2-3, P2, A1, Tanner), hipertrofia de clítoris y labios mayores edematosos. No hubo evidencia de tratamientos yatrogénicos.

Aportó unos análisis de una semana anterior con gonadotropinas prepuberales (LH: 0,7 U/L; FSH: 1,0 U/L), estradiol algo elevado (E2: 9,92 pg/ml), testosterona (0,2 ng/ml) y DHAs (0,3 ug/ml) normales; 17-OHP: 2,9 ng/ml y cortisol matinal (8,0 ug/dl) normales, que aumentaron tras un test de ACTH (17-OHP: 9,9 ng/ml; cortisol: 51 ug/dl; cortisol total en orina: 1,2 mg/24 h). Se repitieron las gonadotropinas (LH: 1,0 U/L; FSH: 1,0 U/L) y el estradiol (E2: 529 pg/ml) que alcanzó valores muy altos. El TAC craneal fue normal y el TAC abdominal descartó alteraciones suprarrenales. La ECO ginecológica evidenció un útero puberal (4,8 x 1,5 x 3,0 cm) y un ovario derecho de patrón quístico (3,6 x 2,8 x 2,6 cm) informado como quiste ovárico o posible teratoma ovárico. Gónada contralateral de 2,2 x 2,0 cm, de estructura homogénea. Se realizó laparoscopia y se extirpó el quiste que ocupaba la casi totalidad del ovario derecho. La anatomía patológica mostró un ovario con gran quiste de aspecto folicular y otras formaciones adyacentes que simulaban cuerpo lúteo inmaduro. Se descartó tumoración ovárica. Las gonadotropinas post-quirúrgicas fueron normales y el estradiol, 12,3 pg/ml, volvió a valores prepuberales. Los signos puberales a los 10 días fueron S1, P2, A1 (Tanner).

Comentario. La pseudopubertad precoz isisexual precisa de una valoración detallada de posibles causas yatrogénicas, tumorales, alteraciones suprarrenales o de ovario quístico. En nuestro caso la laparoscopia fue de gran utilidad diagnóstica y terapéutica.

87

TERAPEUTICA CON TESTOSTERONA ORAL. ALTERNATIVA EN EL TRATAMIENTO DEL HIPOGONADISMO

M. Albisu, T. Olivé, J. Ortega, N. Potau, A. Carrascosa
Hospital Materno-Infantil «Vall d'Hebron», Barcelona.

Paciente de 16 años de edad, que consulta por ausencia de desarrollo puberal. En los antecedentes destaca LLA, sometido a TMO, con aplasia secundaria, por lo que requiere transfusiones de hemáties y plaquetas a días alternos durante 6 meses. Actualmente persiste plaquetopenia (20.000). Exploración G1, P1, A1 (2 cc, 2 cc).

A. hormonal:	Test Luforan	Procrin
Testosterona: 20 ng	LH pico 3 FSH pico 2	3,5 4

Discusión. Se cataloga el cuadro de hipogonadismo hipogonadotrófico, secundario a depósito de hierro tisular; RNM: normal, ferritina: muy elevada. Dada la contraindicación del tratamiento con testosterona parenteral (plaquetopenia), se instaura terapéutica con undecanoato de testosterona oral a dosis progresivas de 40 a 120 mg/día. A los 9 meses de tratamiento presenta un grado de virilización G3-4, P4, A3, 2 cc/2 cc, y valores de testosterona a plasmáticos de 279 ng/ml. No habiendo presentado efectos secundarios.

Conclusión. Estudios actuales han puesto de manifiesto la inoportunidad del tratamiento del undecanoato de testosterona por vía oral, por

lo que se puede utilizar como alternativa al tratamiento parenteral, como en el caso de este paciente.

88

EVALUACION DE LA FUNCION GONADAL EN ADOLESCENTES TRATADOS POR CRIPTORQUIDIA EN LA INFANCIA

D. Crespo, I. Martínez, C. Alameda, M. Alonso, R. Yturriaga, R. Barrio
Unidad de Endocrinología Pediátrica, Hospital «Ramón y Cajal», Madrid.

Clásicamente se ha considerado la criptorquidia como una causa frecuente de esterilidad.

Objetivo. Evaluar la función gonadal en pacientes post-puberales tratados por criptorquidia uni o bilateral durante la infancia.

Pacientes. Realizamos el estudio de la función gonadal en 19 pacientes, con una edad media al estudio de 17,1 años (15-20). De ellos 12 habían presentado criptorquidia unilateral y 7, bilateral. Sólo un caso era de localización abdominal, en el resto los testes estaban localizados en conducto inguinal. Un paciente tenía antecedentes familiares de criptorquidia. Se excluyeron aquellos pacientes que presentaron alguna patología asociada. La edad media al tratamiento fue 5,9 años (2-13). Inicialmente recibieron tratamiento médico con HCG, 1.500 x 9 dosis en 16 pacientes, con una respuesta positiva en cuatro. De los que respondieron todos eran unilaterales de localización inguinal. Los que no respondieron al tratamiento médico recibieron posteriormente tratamiento quirúrgico a una edad media de 7,2 (4-13). Tres pacientes fueron sometidos inicialmente a tratamiento quirúrgico por presentar hernia inguinal.

Método de estudio. En todos se evaluó de manera retrospectiva la edad de inicio y evolución de la pubertad. En el momento del estudio se valoró el tamaño testicular (orquidómetro de Prader), se determinaron los niveles basales de testosterona, LH y FSH. Para el estudio de la línea germinal se realizó seminograma.

Resultados. Todos los pacientes presentaron una pubertad normal. El volumen testicular medio fue de 19,4 cc. Los niveles de testosterona, 552 ng/dl (245-869); LH, 4,07 mUI/ml (0,47-8,9) y FSH, 4,23 mUI/ml (0,84-17,5) estuvieron dentro del rango normal para el adulto, excepto un paciente que presentaba aumento de FSH. En el seminograma 5 casos presentaron oligospermia (< 20 millones/ml); de ellos, dos había recibido sólo tratamiento médico a los 8 y 9 años, respectivamente y tres, tratamiento quirúrgico a los 7, 9 y 13 años. De éstos, 4 tenían criptorquidia unilateral y en uno, bilateral. El resto de los pacientes tenían seminograma normal, lo que representa un 26,2% de los pacientes con alteración de la función de la línea germinal.

Conclusión. La criptorquidia es una causa frecuente de alteración de la línea germinal.

89

DESARROLLO DEL SISTEMA SOMATOSTATINERGICO EN LA CORTEZA FRONTOPARIETAL DE LA RATA: EFECTO DE AGENTES TOXICOS PRESENTES EN LA LECHE MATERNA

V. Barrios¹, E. Arilla²

¹Sección de Endocrinología Pediátrica, Hospital «Niño Jesús», Universidad Autónoma. ²Departamento de Bioquímica, Facultad de Medicina, Universidad de Alcalá, Madrid.

La somatostatina (SS) se ha considerado como un péptido con un papel importante en algunas formas de aprendizaje, memoria y acti-

vidad motora. La exposición a la nicotina y el etanol durante los períodos de gestación y lactancia ocasiona alteraciones en estos procesos en los animales en desarrollo.

Objetivos: 1. Estudiar la ontogenia de este péptido y sus receptores en la corteza frontoparietal de la rata. 2. Analizar si ciertas sustancias, como la nicotina y el etanol, ingeridas por la madre, pudieran alterar el desarrollo de este sistema.

Material y métodos. Se emplearon crías procedentes de ratas controles Sprague-Dawley y de ratas tratadas durante los períodos de gestación y lactancia con nicotina (0,9 mg/kg/día, vía subcutánea) o etanol (25% en el agua de bebida). Las crías procedentes de estos tres grupos experimentales se sacrificaron el día del nacimiento o a los 10 ó 30 días, separándose la corteza frontoparietal para aislar la SS tisular y sus receptores presentes en la membrana plasmática.

Resultados. Los niveles de SS y sus receptores son bajos en el nacimiento, alcanzando un máximo los receptores a los 10 días de edad y las concentraciones de SS continúan incrementándose hasta los 30 días. La ingestión de nicotina y etanol a través de la leche provoca un retraso en la ontogenia del sistema, normalizándose a los 30 días, período en el que se ha producido el destete.

Edad (días)	Receptores de SS			SS inmunorreactiva		
	Bmax (fmol/mg de proteína)			(ng/mg de proteína)		
	Control	Nicotina	Etanol	Control	Nicotina	Etanol
0	296 ± 13	207 ± 20*	1,45 ± 0,13	3,34 ± 0,39*	3,64 ± 0,30*	
10	527 ± 48	373 ± 34*	319 ± 38*	3,27 ± 0,22	3,08 ± 0,7	3,19 ± 0,42
30	358 ± 47	375 ± 21	302 ± 39	4,74 ± 0,10	4,97 ± 0,07	4,72 ± 0,22

Significación estadística: * $p < 0,01$ respecto al grupo control.

Conclusiones: 1. El desarrollo del sistema somatostatinérgico en la corteza frontoparietal sigue un patrón similar al presentado por otros neuropéptidos. 2. La nicotina y el etanol producen un retraso transitorio en el desarrollo de los receptores de SS. 3. Este péptido podría estar implicado en ciertos aspectos del comportamiento en los animales en desarrollo.

90

IMPACTO DE LA OBESIDAD Y LA DISTRIBUCION DE LA GRASA ABDOMINAL EN LA PRESION ARTERIAL AMBULATORIA EN NIÑOS

B. Cremades, J. Tacons, V. Alvarez, C. Rodríguez, I. Torró, E. Lurbe
Endocrinología y Nefrología Pediátricas, Hospital General Universitario de Valencia. Universidad de Valencia.

Objetivo. Estudiar en niños el efecto que sobre la PA ambulatoria tiene la obesidad y la distribución de grasa abdominal.

Material y métodos. Se incluyeron 140 niños, edad media: 9,5 ± 2,5 años; 70 obesos (O) y 70 controles (C) de similar edad y sexo. Se obtuvo peso, talla, pliegue tricótipal y subescapular y perímetros cintura y cadera. Para cada caso individual se calculó el índice de masa corporal (IMC) y el cociente cintura/cadera (C/C). Se consideró obesidad cuando el IMC y los pliegues tricótipal y subescapular fueron > P97, según las tablas de Hernández. La monitorización ambulatoria de PA (MAPA) se realizó durante 24 horas con frecuencia de lecturas cada 20 minutos desde las 06:00 am hasta la medianoche y cada 30 minutos el período restante (media de lecturas válidas: 62 ± 6). Se calculó la PA sistólica y diastólica de 24 horas, período día (08:00 am - 22:00 am) y noche (medianoche-06:00). La relación entre los parámetros en-

tropométricos y la MAPA se estableció por regresión lineal múltiple y las diferencias entre grupos, por análisis de covarianzas.

Resultados. Los perfiles de la PAS para O y C se muestran en la figura siguiente. La obesidad fue el único determinante de las diferencias en la PAS entre grupos. Una relación significativa se observó entre el C/C y la PAS, independiente del sexo, talla, IMC y pliegues.

Conclusión. En niños obesos, la PAS se mantiene más elevada durante las 24 horas del día. Ya en época pediátrica la distribución de la grasa abdominal, estimada por el cociente cintura/cadera, tiene una contribución independiente en la PAS ambulatoria.

91

ESTUDIO MOLECULAR DEL DOMINIO TIROSIN-QUINASA DEL GEN DEL RECEPTOR DE INSULINA

S. Riqué, D. Mauricio, N. Potau, M. García, C. Nogués, A. Carrascosa
Hospital Materno-Infantil «Vall d'Hebron», Barcelona.

Mediante técnicas moleculares se ha estudiado el dominio tirosín-quinasa del gen del receptor de insulina de una familia con un hijo afecto del síndrome de Rabson-Mendenhall, y de 18 controles.

El paciente afecto fue diagnosticado del citado síndrome a los 8 años. Presentaba malformación dentaria con macrodoncia, facies y manos toscas, clinodactilia, pabellones auriculares dismórficos, macrogenitosomía y acantosis nigricans. Bioquímicamente se demostró la existencia de un hiperinsulinismo con glucemias normales y una disminución muy importante del enlace insulina-receptor en eritrocitos.

A partir del ADN obtenido de leucocitos de sangre periférica y utilizando las sondas descritas por Seino et al. (1990), se han amplificado los exones que componen el dominio tirosín-quinasa del receptor mediante la técnica de PCR. La electroforesis en gel de agarosa ha permitido descartar grandes deleciones, duplicaciones, inserciones y translocaciones en esta región.

La técnica de SSCP ha puesto de manifiesto variaciones de la conformación de las secuencias en los exones 17. La secuenciación de estas muestras ha revelado que el paciente ha heredado de su padre una mutación en el codón 1000, que cambia una Arg por un codón de Stop, además presenta en His1058 un polimorfismo silente igual que su madre. Este polimorfismo lo presentan también cinco de los controles estudiados. Uno de los controles presenta una variación en el codón 985 en heterocigosis, que convierte una Val en una Met. El resto de los controles presenta la secuencia estándar.

La mutación encontrada en el exón 17, en el paciente, puede ser una de las causas de la insulina-resistencia severa que padece, aunque el estudio de la subunidad alfa del receptor es necesaria para poder explicar la disminución del enlace insulina-receptor.

92

ESTUDIO DESCRIPTIVO SOBRE 40 CASOS DE SINDROME DE NOONAN

Grupo Andaluz de Endocrinología Pediátrica
(J.A. Moreno Molina y cols.)
Comunidad Autónoma de Andalucía.

El síndrome de Noonan (SN) es una entidad que suele cursar con talla baja y presenta una alta prevalencia (1/2.500), a pesar de lo cual es poco reconocido.

Objetivos: 1. El reconocimiento y captación de pacientes con SN a través de una hoja de recogida de datos estandarizada en las con-

sultas de Endocrinología Pediátrica de hospitales de tercer nivel. 2. Describir la frecuencia de los signos diagnósticos y afectación de órganos en el SN en la población referida.

Pacientes y metodología. Se utilizó una hoja de recogida de datos, considerando las siguientes variables: sexo; antecedentes familiares (AF); motivo de consulta (MC); datos auxólogos (A); criterios diagnósticos (CD), según Van der Burgt; otros hallazgos; estudios hormonales de crecimiento y tratamiento con GH.

Resultados. Se recogieron 40 hojas de datos durante un período de 9 meses. Sexo masculino en 29/40 casos. AF: 14/40, con padres de fenotipo similar. Talla inicial: -1,85 (1,7) SDS. Talla diana: -1,33 (0,8) SDS. Edad al diagnóstico: 6,8 (5,1) años. MC: talla baja (20/40); fenotipo (14/40); cardiopatía (9/40); criptorquidia (9/40); retraso psicomotor (4/40); sospecha de hipotiroidismo (2/40). Los CD presentes fueron: facies (36/40), típica en 29/40; pared torácica (35/40), pec-

tum excavatum y/o carinatum en 16/40 y tórax ancho en 19/40; cardiopatía (24/40), típica en 14/40; talla baja (22/40); historia familiar (14/40), típica en 4/40; retraso mental (16/40); criptorquidia (14/40); displasia linfática (2/40).

La cardiopatía más frecuente fue la estenosis pulmonar (típica) en 14/40, seguida por la coartación aórtica (3/40) y la CIV (3/40). Entre los hallazgos no típicos los más frecuentes fueron: hernias inguinales (12/40), estrabismo (5/40), otitis de repetición (3/40) y cifosis (3/40). Se registró una mala respuesta a dos tests de estímulo para GH en 10/21 casos. Actualmente, 8/40 pacientes siguen tratamiento con GH.

Comentarios: 1. Validez de la metodología en cuanto a la captación de pacientes, ya que 30 de los casos no habían sido previamente diagnosticados. 2. Sexo masculino predominante (72,5%). 3. Retraso mental (leve) presente en el 40% de los casos. 4. Criterios diagnósticos más frecuentes: fenotipo, talla baja y alteraciones torácicas.