

ANALES

Suplemento 125 • MAYO 1999

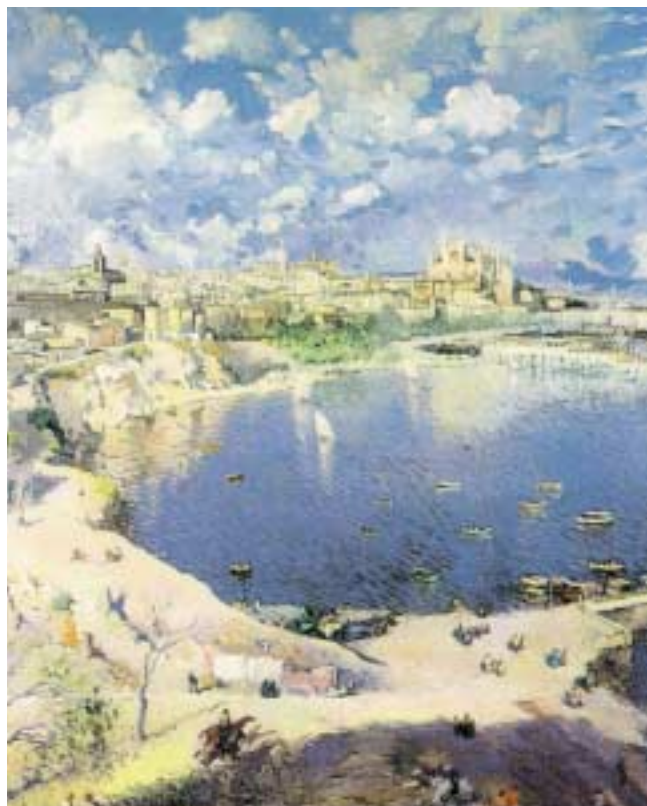
ESPAÑÓLES DE PEDIATRÍA



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

125

XXI CONGRESO DE LA SOCIEDAD ESPAÑOLA DE ENDOCRINOLOGIA PEDIATRICA DE LA A.E.P.



PALMA DE MALLORCA, 13 - 15 DE MAYO DE 1999

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	J DONAT COLOMER	MT MUÑOZ CALVO
FJ ALVAREZ GUIASOLA	R ESCORIHUELA ESTEBAN	J NAVARRO GONZALEZ
A ARBELO LOPEZ DE LETONA	A FERRANDEZ LONGAS	A NOGALES ESPERT
J ARDURA FERNANDEZ	G FONTAN CASARIEGO	JA OJEDA CASAS
J ARGEMI RENOM	JM FRAGA BERMUDEZ	JL OLIVARES LOPEZ
J ARGENTE OLIVER	JM GARAGORRI OTERO	I PASCUAL CASTROVIEJO
A BALLABRIGA AGUADO	A GALLART CATALA	JM PEREZ GONZALEZ
A BLANCO QUIROS	C GARCIA CABALLERO	I PLAZA MONTERO
E BLESAS SANCHEZ	M GARCIA FUENTES	I POLANCO ALLUE
J BOIX OCHOA	J GONZALEZ HACHERO	M POMBO ARIAS
L BONE SANDOVAL	M HERNANDEZ RODRIGUEZ	J POZO ROMAN
E BORRAJO GUADARRAMA	R JIMENEZ GONZALEZ	J QUERO JIMENEZ
J BRINES SOLANES	A LEGIDO CAMEO	M QUERO JIMENEZ
LM CALLIS BRACONS	M LOPEZ-LINARES	FJ RAMOS FUENTES
CA CANOSA MARTINEZ	G LOPEZ PEREZ	J RODRIGUEZ SORIANO
JJ CARDESA GARCIA	JP LOPEZ SAMBLAS	A ROMANOS LEZCANO
J CASADO FLORES	J LLORENS I TEROL	FJ RUZA TARRIO
E CASADO DE FRIAS	F LORENTE TOLEDANO	V SALAZAR ALONSO-VILLALOBOS
M CASANOVA BELLIDO	MJ LOZANO DE LA TORRE	JJ 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	JA TOVAR LARRUCEA
M CRUZ HERNANDEZ	J MATOS AGUILAR	A VALLS I SOLER
J CUBELLS RIERO	JA MOLINA FONT	F VALVERDE MORENO
A DELGADO RUBIO	M MORO SERRANO	C VAZQUEZ GONZALEZ
J DIEZ PARDO	J MORENO MARTIN	I VILLA ELIZAGA
E DOMÈNECH MARTINEZ	M MOYA BENAVENT	

Edición y Publicidad



**EDICIONES
ERGON, SA**

C/ Arboleda, 1 - 28220 Majadahonda (Madrid)

Tel. 91-636 29 30 - Fax 91-636 29 31

ergon@ergon.es

Plaça Josep Pallach, 12 - 08035 Barcelona

Tel. 93-274 94 04 - Fax 93-428 56 60

Secretaría de Redacción

P. González Gómez

ANALES ESPAÑOLES DE PEDIATRÍA
C/ Arboleda, 1 - 28220 Majadahonda (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

A DELGADO RUBIO

Vicepresidente Hospitalario

A GONZALEZ-MENESES
GONZALEZ-MENESES

Vicepresidente Extrahospitalario

M ADAN PÉREZ

Secretaria General

I POLANCO ALLUÉ

Tesorero

C RODRIGO GONZALO DE LIRIA

Director de Anales Españoles de Pediatría

J RODRIGUEZ SORIANO

Presidente XXI Congreso Español Extraordinario de Pediatría

M CASANOVA FERNANDEZ

Sociedad de Cirugía Pediátrica

L MORALES FOCHS

Vocales de las Sociedades/Secciones

M BERNACER BORJA

JM CORRETGER RAUET

E GONZALEZ PASCUAL

S MALAGA GUERRERO

G MERINO BATRES

JL PEDREIRA MASSA

J SANCHEZ DE TOLEDO CODINA

L SANCHO PÉREZ

Vocales de las Sociedades Regionales

J ARGEMI RENOM

M BUENO SANCHEZ

MC GAGO GARCIA

J GONZALEZ HACHERO

J LOPEZ MUÑOZ

C MARINA LOPEZ

JM MARTINON SANCHEZ

MA NAVAJAS GUTIERREZ

M PAJARON DE AHUMADA

C PAREDES CENCILLO

M ROCA ROSADO

J SANCHEZ MARTIN

A ZURITA MOLINA

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

G MERINO BATRES
Cardiología Pediátrica

L MORALES FOCHS
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

E GALAN GOMEZ
Genética Clínica y Dismorfología

M BERNACER BORJA
Hematología Pediátrica

J DE ARISTEGUI FERNANDEZ
Infectología Pediátrica

MA MARTIN MATEOS
Inmunología Clínica y Alergología Pediátrica

J CORNELLA I CANALS
Medicina del Adolescente

S MALAGA GUERRERO
Nefrología Pediátrica

E DOMENECH MARTINEZ
Neonatología

S LIÑAN CORTES
Neumología Pediátrica

C CASAS FERNANDEZ
Neurología Pediátrica

J SANCHEZ DE TOLEDO CODINA
Oncología Pediátrica

J DEL POZO MACHUCA
Pediatría Extrahospitalaria

I GOMEZ DE TERREROS
Pediatría Social

JL PEDREIRA MASSA
Psiquiatría Infantil

H CORTINA ORTS
Radiología Pediátrica

E GONZALEZ PASCUAL
Reumatología Infantil

J BENITO FERNANDEZ
Urgencias de Pediatría



XXI CONGRESO DE LA SOCIEDAD ESPAÑOLA
DE ENDOCRINOLOGIA PEDIATRICA DE LA A.E.P.

PALMA DE MALLORCA, 13-15 DE MAYO DE 1999

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

Presidente
R. GRACIA BOUTHELIER

Secretaria
M.J. LOPEZ GARCIA

Vocales
R. CAÑETE ESTRADA
M. GUSSINYE CAÑADELL
J.I. LABARTA AIZPUN
M.F. RIVAS CRESPO

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

Presidente
J. FERRAGUT MARTI

Vicepresidenta
M. CAIMARI JAUME

Tesorero
M. CUESTA GIMENO

Vocales
B. GOMEZ RIVAS
M. RIOL DIEGO
S. SERRA TRESPALLE
C. SERVERA GINARD



XXI CONGRESO DE LA SOCIEDAD ESPAÑOLA DE ENDOCRINOLOGIA PEDIATRICA DE LA A.E.P.

PALMA DE MALLORCA, 13-15 DE MAYO DE 1999

SUMARIO

MESA REDONDA: TECNICAS DE IMAGEN EN ENDOCRINOLOGIA PEDIATRICA

- 1 **Imaging of the brain and pituitary**
I. Boechat
- 2 **Técnicas de imagen en endocrinología pediátrica: Tiroides y paratiroides**
C. Aso
- 7 **Patología de suprarrenales y gónadas**
H. Cortina
- 12 **Exploraciones isotópicas en endocrinología pediátrica**
I. Roca, P. Galofré
- 16 **Bone measurements in children**
V. Gilsanz

MESA REDONDA: VARIANTES DE DIABETES MELLITU POCO FRECUENTES EN EL NIÑO

- 18 **Diabetes tipo Mody**
R. Barrio
- 25 **Diabetes mellitus secundaria a alteraciones del páncreas**
M. Gussinyé, N. Potau, R. Tormo, A. Carrascosa
- 28 **Diabetes secundaria a drogas, infecciones y endocrinopatías**
M. Rodríguez Rigual
- 33 **Síndromes genéticos asociados en ocasiones a diabetes mellitus (DM)**
B. Sobradillo

MESA REDONDA: ASPECTOS TIROIDEOS PERINATOLOGICOS ACTUALES

- 36 **Interrelaciones materno-fetales de las hormonas tiroideas**
G. Morreale de Escobar
- 44 **Función tiroidea en el recién nacido a término y en el recién nacido prematuro**
A. Carrascosa, P. Ruíz-Cuevas, N. Potau, J. Almar, S. Riqué, G. Peguero
- 47 **Lactancia artificial y deficiencia de yodo en el niño prematuro**
S. Ares, G. Morreale de Escobar, J. Quero



XXI CONGRESO DE LA SOCIEDAD ESPAÑOLA
DE ENDOCRINOLOGIA PEDIATRICA DE LA A.E.P.

PALMA DE MALLORCA, 13-15 DE MAYO DE 1999

SUMARIO

- 52 **Povidona yodada y profilaxis infecciosa en el parto**
J.A. Miranda, A. Puertas

CONFERENCIA EXTRAORDINARIA

- 57 **Manifestaciones cutáneas de las endocrinopatías en el niño y el adolescente**
E. Fonseca

- 62 COMUNICACIONES ORALES

- 73 POSTERS

Imaging of the brain and pituitary

I. Boechat

There are few better examples on the progress of medical technology than the changes that have occurred in pediatric imaging. Magnetic resonance imaging (MRI) and computed tomography (CT) now play a central role in the evaluation of children with brain tumors responsible for endocrinological disorders, such as craniopharyngioma and pituitary lesions. As a result, conventional radiographs, ultrasonography, angiography, and pneumoencephalography currently have very limited use in the work up of pediatric brain tumors.

CT is at least as sensitive as MRI for the detection of most supratentorial tumors in children, and it may be used to screen for most supratentorial neoplasms when there is a low clinical index of suspicion for a mass lesion (e.g. as in children with headaches or uncomplicated epilepsy). However, when specific signs and symptoms suggest the presence of a mass, MR is the modality of choice. It allows the surgeon to select the best surgical approach and is very useful in the post-operative follow-up.

When CT of the sella and parasellar region is performed, direct coronal images are essential, using thin (1-3 mm) slices. Images obtained before contrast administration are useful in the depiction of calcifications, which are specifically important in the diagnosis of malformative lesions and craniopharyngioma. Timing of post contrast images is very important, as the perfusion dynamics of many intrasellar lesions, such as pituitary adenomas, play an important role in detecting pathology.

MR of the sella turcica should begin with a high resolution, thin-section T1-weighted sequence in the sagittal plane. T2 - weighted images are obtained in at least one plane, most often the axial, using fast imaging techniques. T1-weighted images should be obtained before and after contrast in the axial, coronal and sagittal planes. A small field of view with high resolution matrix and thin cuts can optimize the detection of small lesions such as a pituitary adenoma or hamartoma of the tuber cinereum. Careful examination of the entire brain is necessary while searching for an intracranial mass lesion, because occasionally tumors that are distinct for one area can mimic the clinical presentation of another region's tumor, such

as a pineal region tumor can have the presentation of a parasellar neoplasm.

The use of intraoperative ultrasonography is increasing due to the development of high resolution transducers that are small enough to be inserted into a bony defect created by a craniotomy, thus allowing direct visualization of lesions in the pituitary.

Nuclear medicine, including positron emission tomography (PET) scanning, is primarily used in the follow up evaluation of tumors. Some agents are helpful in estimating tumor grade by quantitative analysis of blood flow. Thallium is avidly taken by many primary brain tumors and can be used to determine the presence of a residual or recurrent tumor in the operative bed. Thallium studies are helpful in the distinction between tumor and radiation necrosis. PET scanning allows direct estimate of tumor metabolism.

More recently, researchers have been using MR spectroscopy to estimate tumor grade, using the spectra of substances present in increased levels in tumors such as choline, myo-inositols and mobile fatty acids, or detecting decreased levels of N-acetylaspartate (NAA) and total creatinine. As with PET scanning, spectroscopy may hold the greatest promise in the evaluation of tumor viability.

Approximately 25% of pediatric brain tumors arise in the parasellar region, accounting for nearly half of all supratentorial tumors. Although most pediatric parasellar lesions have a benign histology, involvement of vital structures makes therapeutic intervention often difficult. The imaging findings of the brain and pituitary lesions that have endocrinological manifestations will be discussed in detail during the presentation.

References

1. Ball W. *Pediatric Neuroradiology*. 1st ed. Philadelphia: Lippincott-Raven 1997;10:369-442.
2. Cohen M. *Imaging of children with cancer*. 1st ed. Saint Louis: Mosby Year Book 1992;8:261-307.
3. Burton E, Brody A. *Essentials of pediatric radiology*. 1st ed. New York: Thieme 1999;2:102-104.

Técnicas de imagen en endocrinología pediátrica: Tiroides y paratiroides

C. Aso

Tiroides

Métodos de estudio

La ecografía constituye una técnica idónea para el estudio de las partes blandas del cuello y concretamente, será la primera exploración a realizar cuando se sospecha patología de tiroides para una valoración morfológica del mismo. La medicina nuclear sigue teniendo vigencia para la valoración preferentemente funcional. La tomografía computerizada (TAC) y la resonancia magnética (RM) las reservaremos para casos concretos, especialmente en la valoración de la extensión de las masas tiroideas.

Ecografía del tiroides normal

En el corte ecográfico transversal sobre la cara anterior del cuello, identificamos ambos lóbulos tiroideos situados uno a cada lado de la tráquea y unidos por el istmo que se sitúa anterior a la tráquea.

Lateralmente a los lóbulos tiroideos, identificamos la carótida y la yugular interna. En la cara medial del lóbulo interno y pegado a la tráquea identificamos una estructura redondeada que corresponde al esófago. El estudio se completará con cortes longitudinales de ambos lóbulos (Fig. 1).

Ecográficamente el tiroides tiene un aspecto homogéneo, con una ecogenicidad inferior a la de los músculos vecinos. No es infrecuente la visualización de pequeños quistes de diámetro inferior a los 3 mm y que representan folículos coloides dilatados, lo cual constituye un hallazgo normal. El estudio con Doppler color nos demuestra que el tiroides normal es una glándula bastante vascularizada, viéndose múltiples pequeños vasos intraparenquimatosos.

Indicaciones de estudio del tiroides

En el período neonatal la mayor indicación la constituye el hipotiroidismo congénito. En otras épocas de la vida, las principales indicaciones serán: aumento de tamaño focal o generalizado del tiroides, hiper o hipofunción, control de pacientes con antecedentes de irradiación en cabeza o cuello, seguimiento post-cirugía de carcinoma de tiroides, guía para punción biopsica o aspiración de lesiones quísticas, etc....

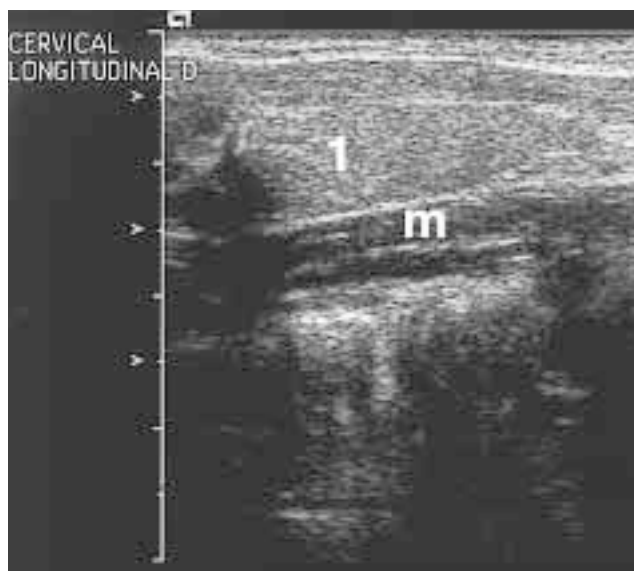
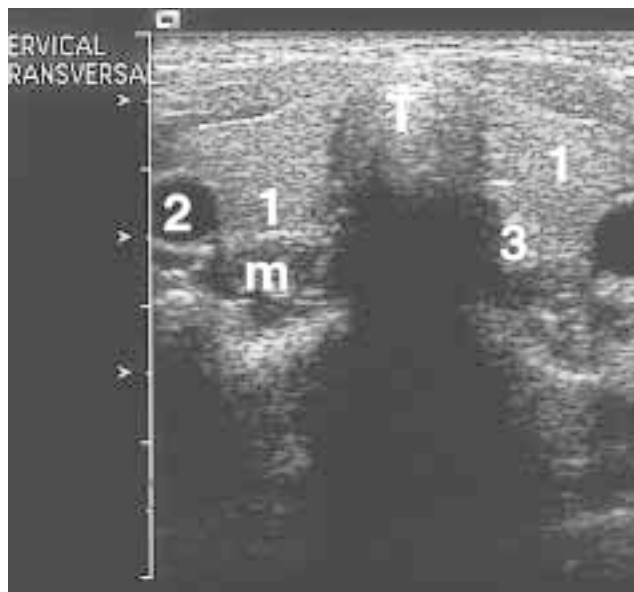


Figura 1. Tiroides normal. A) Corte transversal: A cada lado de la tráquea (T) se ven los lóbulos tiroideos.(1). Lateral y externamente al tiroides se visualiza la carótida (2) y medial al lóbulo izquierdo el esófago (3). B) Corte longitudinal: morfología triangular del tiroides (1). Posteriormente al tiroides se visualiza el músculo largo del cuello (M).

Anomalías del desarrollo del tiroides

Agenesia

Constituye la causa más común de hipotiroidismo congénito. La finalidad del estudio ecográfico ante un neonato con hipotiroidismo será establecer la presencia o ausencia de tiroides en su localización cervical habitual. Ante la ausencia de tiroides normalmente localizado, exploraremos ecográficamente la base de la lengua, ya que constituye la localización más frecuente de tejido tiroideo ectópico (Fig. 2).

La confirmación de ectopia tiroidea puede hacerse por medicina nuclear, teniendo en cuenta que en ocasiones este tejido tiroideo ectópico no es funcional lo que puede dar lugar a falsos negativos gammagráficos.

La evidencia ecográfica del tiroides morfológicamente normal hará necesario descartar otras etiologías menos frecuentes de hipotiroidismo congénito (transitorio, defecto de transporte de yodo, alteración en los receptores de T.S.H., etc). Recientemente se han descrito defectos genéticos específicos en relación a las diversas etiologías del hipotiroidismo congénito.

Hemiagenesia

Constituye una anomalía rara que con mayor frecuencia afecta al lado izquierdo. Puede ser asintomático, en cuyo caso suele ser un hallazgo ecográfico accidental, o estudiarse por hipertrofia del lóbulo contralateral o por disfunción tiroidea. Será necesario diferenciar la verdadera hemiagenesia diagnosticada por ecografía, de la ausencia de función de un lóbulo en la gammagrafía lo cual constituye la hemigenesia funcional.

Quiste del conducto tirogloso

Representa la anomalía más frecuente del desarrollo del tiroides. Se localiza en la línea media a cualquier nivel entre la base de la lengua y el tiroides, más frecuentemente infrahioideo (65%). Ecográficamente se visualiza como una pequeña tumoración anecoica, aunque no es raro que se infecten, en cuyo caso pueden aumentar de tamaño y presentar ecos o septos en su interior.

Lesiones focales del tiroides

Lesiones benignas

Quiste tiroideo simple

Posiblemente representa un degeneración quística de un adenoma folicular. Ecográficamente suele presentar un aspecto sonoluceto, con pared fina y avascular.

En ocasiones estos quistes pueden sangrar ya sea espontáneamente o post-trauma dando lugar a quistes hemorrágicos con un aspecto ecográfico más complejo.

Adenomas

Constituye la tumoración benigna más frecuente. Se presentan como una lesión solitaria, bien encapsulada, no invasiva en un

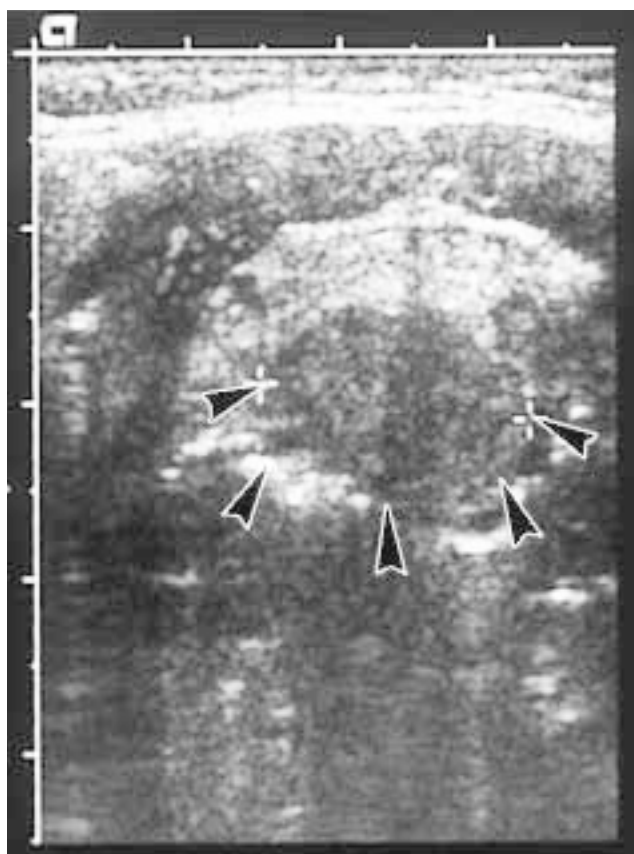
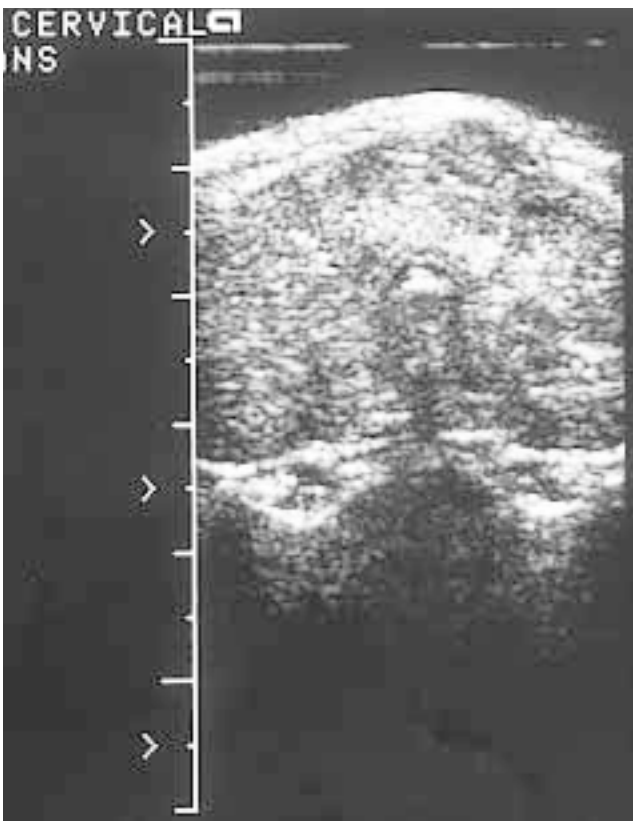


Figura 2. Hipotiroidismo congénito. A) Corte transversal: Ausencia de tiroides en localización cervical habitual. B) Tiroides ectópico (flechas) localizado a nivel de la base de la lengua.

tiroides por otra parte normal. En la ecografía suelen ser hipoeicoicas en relación al tiroides normal, pero también pueden ser iso



o hiperecogénicas. Aproximadamente en el 60% de los casos presentan un halo sonoluciente que rodea la lesión. Por Doppler color es característica la presencia de un anillo vascular.

Lesiones tiroideas malignas

Carcinoma

Se han descrito 3 tipos de carcinoma en la infancia: papilar (70% de casos), folicular (20% de casos) y medular (10% de casos). El carcinoma medular puede ser esporádico o familiar, la forma familiar es la que puede presentarse con mayor frecuencia en niños. Ecográficamente puede presentarse como una masa hipoecoaica o isoecoaica en relación al tiroides normal. Actualmente la R.M. puede ser de gran utilidad para delimitar la extensión de la tumoración y diferenciar el tejido tumoral del tiroides normal, especialmente en aquellos casos que ecográficamente sean isoecoaicos. El tumor puede calcificar especialmente en la forma medular. El carcinoma metastatiza preferentemente a los ganglios regionales, con preferencia a los ganglios del cuello, aunque también puede hacerlo al pulmón (Fig. 3) y en las formas foliculares lo hace al pulmón o a los huesos.

Linfoma

La infiltración linfomatosa del tiroides es rara, aunque se ha descrito como posible en niños y adolescentes. Ecográficamente puede presentarse como una masa solitaria hipoecoaica, o con masas múltiples reemplazando al tejido tiroideo.

Figura 3. Carcinoma de tiroides: Niña de 6 años con clínica de disnea progresiva. A) Ecografía de tiroides con afectación difusa del mismo con aspecto heterogéneo y lesiones focales hiperecogénicas. B) Mismo paciente, metástasis pulmonares. Rx tórax AP: Patrón miliar y estrechamiento de la tráquea (flecha). C) T.A.C. pulmonar confirma el patrón nodular bilateral.

Afectación del tiroides difusa

Tiroiditis

La tiroiditis aguda bacteriana es rara en la infancia. Ante la sospecha diagnóstica y especialmente si existe historia de episodios repetidos, estará indicado descartar la existencia de una fístula de seno piriforme, la cual representa un remanente de la tercera o cuar-

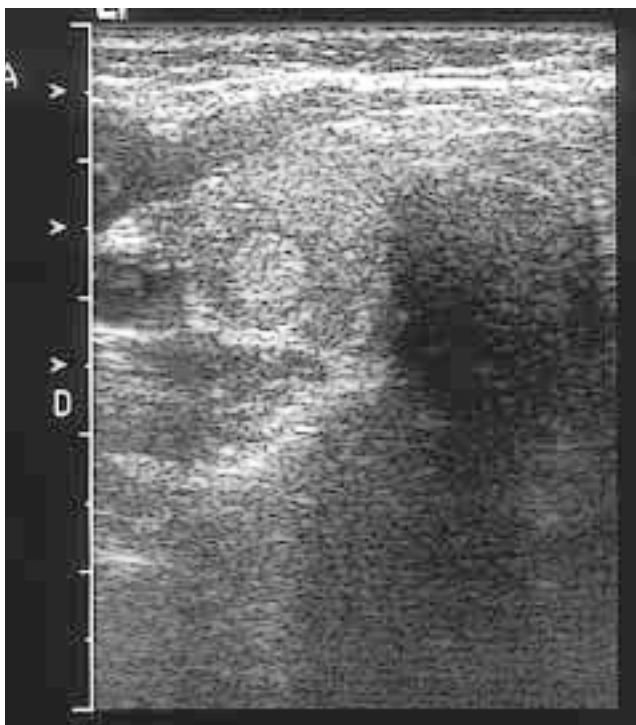


Figura 4. Adenoma de tiroides post irradiación: Paciente de 17 años con antecedentes de irradiación por meduloblastoma. A) Corte transversal lóbulo tiroideo derecho: Imagen nodular hiperecogénica con relación al tiroides vecino, homogénea y con halo sonoluciente alrededor de la lesión. B) Eco Doppler color: Lesión avascular con un anillo vascular que la rodea, hallazgo sugestivo de adenoma.

ta bolsa branquial y que puede ponerse radiológicamente de manifiesto con un estudio de contraste gastro-intestinal.

La tiroiditis de Hashimoto o tiroiditis linfocítica representa una enfermedad autoinmune específica del tiroides y que afecta preferentemente a niñas adolescentes y mujeres por encima de los 40 años. Por ecografía el tiroides suele estar muy agrandado con afectación difusa y una ecogenicidad muy heterogénea.

Bocio

En el bocio la glándula tiroidea está difusamente agrandada con un aspecto multinodular y heterogéneo pudiendo alternar zonas hiperecogénicas con otras sonolucientes y a veces con calcificaciones.

Enfermedad de Graves

En la enfermedad de Graves o tirotoxicosis, el tiroides suele estar difusamente agrandado y con una ecogenicidad del parénquima tiroideo habitualmente normal con un aumento importante de la vascularización intratiroidea en el Doppler color.

Lesiones tiroideas post-irradiación

La radiación en cabeza o cuello da lugar a un aumento en la frecuencia de tumores no tan sólo del tiroides sino también en paratiroides y glándulas salivares. El espectro de lesiones tiroideas post-irradiación es amplio, incluyendo atrofia uni o bilateral del tiroides, tiroiditis a veces silente clínicamente, degeneración quística, adenoma benigno (Fig. 4) y aumento de la incidencia de carcinoma de tiroides, especialmente papilar y folicular. Por ecografía es difícil establecer si estas lesiones post-irradiación son benignas o malignas pero nos servirá para detectar nódulos no palpables, valorar cambios en el aspecto ecográfico del tiroides, o en caso de duda diagnóstica, para guía del punto de biopsia.

Paratiroides

Anatomía y ecografía

Habitualmente existen cuatro glándulas: 2 superiores y 2 inferiores. Las superiores se desarrollan a partir del cuarto arco branquial y se sitúan pegadas a la cara superior del tiroides. Las paratiroides inferiores se originan del tercer arco branquial y se sitúan junto al polo inferior del tiroides. Aproximadamente en un 5% la localización de las paratiroides es ectópica, ya sea en otra región del cuello o incluso en el mediastino.

Las paratiroides normales habitualmente no son visibles por ecografía debido a su pequeño tamaño y por ser la ecogenicidad similar a la del tiroides que las hace indiferenciables del mismo.

La principal motivación del estudio ecográfico de la paratiroides en un niño lo constituye el hiperparatiroidismo, ya sea primario o secundario, éste generalmente asociado a insuficiencia renal crónica.

Adenoma de paratiroides

El 80-90% de casos de hiperparatiroidismo se relacionan con adenoma. El tamaño de éstos suele ser algo superior a un centímetro y ecográficamente se ven como una masa oval bien delimitada.

tada, sólida y generalmente hipoeoica. En ultrasonido pueden pasar inadvertidos aquellos casos más raros de adenoma ectópico, en los que habría que realizar otras exploraciones como gammagrafía con talio, TAC o RM.

Hiperplasia de paratiroides

Se relaciona con la mayoría de casos de hiperparatiroidismo secundario. Todas las glándulas pueden estar hiperplásicas y con ecogenicidad inferior al tiroides vecino, del que se pueden diferenciar por la presencia de una línea ecogénica que se cree representa la cápsula fibrosa.

No existen signos ecográficos definitivos para diferenciar adenoma de hiperplasia. La presencia de un nódulo único favorece adenoma mientras que si están varias glándulas aumentadas sugiere hiperplasia aunque en ocasiones el adenoma también puede ser múltiple.

Bibliografía

1. Siegel M. *Pediatric Sonography*. 2nd Edition. Raven Press New York, 1995.
2. Gretchen AW. *Gooding: Sonography of the thyroid and parathyroid*. *The Radiologic Clinics of North America*. September 1993.
3. Veda D, Mitamura R, Suzukin, Yanok, Okuna. Sonographic imaging of the thyroid gland in congenital hypothyroidism. *Pedi Radiology* 1992; **22**:102-105.
4. *Thyroid defects due to pax 8 gene Mutations*. Giuseppe Damante-(1998)-Society of the European Journal of Endocrinology.
5. Remigis, D'Angelo M, Bonaduce S. Comparison of ultrasonic scanning and scintiscanning in the evaluation of thyroid hemiagenesis. *J Clin Ultrasound* Oct. 1985;**13**:561-563.
6. Vázquez E, Enríquez G, Castellote A, Lucaya J, Creixell S, Aso C, Regas J. US, CT, and MR imaging of neck lesions in children. *Radiographics* 1995;**15**:105-12.
7. Lucaya J, Berdon WE, Enríquez G, Regas J, Carreño JC. Congenital Pyriform Sinus Fístula: A cause of acute left-side suppurative thyroiditis and neck abscess in children. *Pediatric Radiology* 1990;**21**:27-29.
8. Ibañez L, Zampolli M, Albisu MA, Potau N, Enríquez G, Vicens E, Carrascosa A. Bocio y tiroiditis autoinmune en la infancia y adolescencia. *An Esp Pediatric* 1995;**43**:97-101.
9. Yoskovitch A, Laberge YM, Rodd C, Sinky A, Gaskin D. Cystic Thyroid Lesiones in Children. *J Ped Surgery* June 1998;**33**(6): 866-870.
10. Hancock SL, McDougall IR, Constine LS. Thyroid abnormalities after therapeutic external radiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* Mar1995;**31**(5):1165-70.

Patología de suprarrenales y gónadas

H. Cortina

Introducción

La patología endocrinológica pediátrica de suprarrenales y gónadas está ligada, fundamentalmente, a los trastornos puberales y de la diferenciación sexual formando un todo con las alteraciones del eje hipotálamo hipofisario. Si, a nivel central, la Resonancia Magnética es la técnica de elección, en el estudio del área pélvica y suprarrenal la Tomografía Computarizada, Ecografía y Genitograma son opciones excelentes alternativas o complementarias con indicaciones específicas para cada una de ellas. Determinar estas indicaciones es el objetivo de este trabajo.

Idealmente la información clínica, bioquímica y hormonal debe ser completa antes de iniciar los estudios de imagen. Sin embargo esto supone un considerable tiempo de espera. Por ello la Ultrasonografía, técnica rápida, sencilla, no irradiante y que no precisa sedación altera, con frecuencia, el protocolo de actuación pasando a un primer escalón no sólo porque ofrece la posibilidad de detectar patologías concretas sino por su capacidad para reflejar, a partir de la modificación de tamaño y morfología de los genitales internos procesos idiopáticos o centrales.

Dimensiones uterinas y ováricas

Existen diferentes tablas que establecen las medidas normales de longitud y volumen de útero y ovarios desde el nacimiento a la pubertad^(6,11,13), (Fig. 1). Como orientación general cabría aceptar:

• Longitud del útero neonatal	2,3-4,6 cm
• Longitud del prepuberal	3,3 cm
• Longitud del puberal	5-8 cm
• Volumen del ovario prepuberal	1 cc
• Volumen del ovario puberal	4-5 cc

Pubertad precoz

Se define como la aparición de los caracteres sexuales secundarios antes de los 8 años en niñas y 9 en niños como consecuencia de la activación del eje hipotálamo-hipofisario-gonadal. Es mucho más frecuente en niñas con un predominio de la forma idiopática cuyo porcentaje es cuatro veces superior al del varón en el que sólo un 10% de los casos pertenecen a este grupo, presentando, sin embargo, una proporción superior de lesiones orgánicas hipotálamo-hipofisarias.

Es importante en niñas la distinción entre pubertad precoz ver-

dadera, telarquia prematura (desarrollo prematuro de las mamas) y adrenaquia (aparición precoz del vello axilar y púbico). Estos últimos hallazgos no implican patología concreta, cursan con bajos niveles de gonadotropinas y, no habiendo estímulo, no provocan el desarrollo acelerado de útero y ovarios característico de la pubertad precoz.

La ultrasonografía, como técnica de estudio inicial de la pubertad precoz se centra en la determinación de:

1. Presencia de signos puberales. Pubertad precoz verdadera
 - a) Aumento de tamaño del útero. Longitud superior a 4 cm.
 - b) Mayor grosor del cuerpo que del cuello uterino
 - c) Proliferación endometrial (Fig. 1).
 - d) Contenido en cavidad uterina.
 - e) Tamaño ovárico puberal.A partir del diagnóstico y tratamiento la ecografía permite el seguimiento de la reducción de las medidas.
2. Presencia de tumores ováricos. Producen estrógenos los tumores de la granulosa y, más raramente, el gonadoblastoma, carcinoma, cistadenoma y teratoma. Son virilizantes algunos carcinomas, cistadenomas y gonadoblastomas.
3. Presencia de quistes ováricos funcionantes. Su tamaño es siempre superior a 2 cm. Persisten durante 6-8 semanas.
4. Tumores suprarrenales feminizantes. Son excepcionales.

En el varón cabe distinguir la adrenaquia precoz aislada (aparición de vello precoz pubiano antes de los 8 años) de la verdadera pubertad precoz en la que hay un prematuro desarrollo de pene y testes. El estudio de imagen de abdomen irá dirigido a determinar:

1. Tumores suprarrenales: carcinoma y adenoma. El carcinoma aparece en un 75% de casos por debajo de los 5 años. Un 80% son funcionantes. De ellos el 75% segregan andrógenos, el 25% cortisol, provocando un síndrome de Cushing, y un 5% ambos. Tienen un carácter muy agresivo, con invasión de vecindad y metástasis a pulmón, hígado, ganglios linfáticos, esqueleto. La extensión directa a vena cava, a través de venas suprarrenales, es hallazgo característico que sólo se observa en algunos casos de feocromocitoma. Son grandes en el momento del diagnóstico con áreas de necrosis y cicatrices en su interior detectables por técnica de imagen⁽³⁾.

El adenoma es más limitado, con menor agresividad y diámetro no superior, habitualmente, a 3 cm.

2. Tumores testiculares. El 90% son germinales y, raramente, funcionantes. El tumor de células de Leydig, que aparece entre

Servicio de Radiología Pediátrica, Hospital Infantil «La Fe», Valencia.



Figura 1. A) Útero puberal. Aumento de grosor del cuerpo. Línea central ecogénica endometrial. Contenido en cavidad uterina. B) Útero neonatal. Hallazgos superponibles a los del útero puberal. C) Útero prepubeal. Tamaño reducido y ausencia de signos puberales.

los 3 y 6 años de edad, produce andrógenos y, en menor grado, estrógenos. Constituye el 60% de los tumores no germinales. El estudio de imagen es inespecífico.

3. Se ha descrito algún caso de hepatoblastoma o tumores retroperitoneales secretores de gonadotropinas por lo que el estudio ecográfico debe incluir estas áreas.

4. Valoración del testículo no descendido. La ecografía y, fundamentalmente, Resonancia Magnética son útiles en estos casos, así como para la detección de posibles signos de malignización.

Retraso puberal

Ausencia de caracteres sexuales secundarios a los 13 años en niñas y 14 en niños. Obedece, casi siempre, especialmente en varones, a retraso constitucional, producto de una forma transitoria de hipogonadismo hipogonadotrófico, que sólo cuando el crecimiento es muy lento obliga a estudios de neuroimagen para excluir patología del eje hipotálamo hipofisario. No hay indicación para exploración de abdomen y gónadas.

Amenorrea

La forma primaria consiste en una ausencia de menarquía a los 16 años de edad o 2,5-3 años después de iniciados los caracteres se-

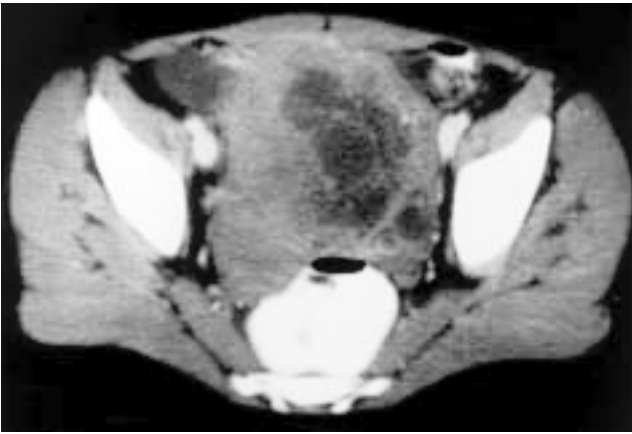


Figura 2. Gonadoblastoma. Gran tumoración pélvica, homogénea, con áreas necróticas (mosaicismo XY).

xuales secundarios. Aunque, con frecuencia, es idiopática su origen es diverso, pudiendo ser consecuencia de patología orgánica del eje hipotálamo-hipofisario, alteraciones gonadales como el Síndrome de Turner u otras anomalías del cromosoma X, pseudohermafroditismo masculino, anomalías útero-vaginales o malformaciones obstructivas a este nivel. Un cuadro de amenorrea primaria con niveles puberales de gonadotropina es indicación de ecografía abdominal⁽¹⁴⁾ centrada en cuatro puntos:

1. ¿Hay ovarios, útero y vagina?
2. Si los hay ¿son prepuberales o adultos?
3. ¿Hay malformaciones obstructivas útero-vaginales?
4. Cualquiera de estos hallazgos ¿forma parte de un complejo malformativo más amplio?

En la amenorrea idiopática hay útero y ovario, pero de dimensiones prepuberales.

En los casos de agenesia uterina, como el Síndrome de Mayer-Rokitansky-Küster - Hauser, no hay útero pero sí ovarios normales. En estas circunstancias la coincidencia en cuanto al momento de fallo embriológico obliga a investigar posibles malformaciones urológicas o esqueléticas.

En el síndrome de feminización testicular, forma frecuente de pseudohermafroditismo, el paciente con genotipo 46XY desarrolla caracteres sexuales primarios y secundarios femeninos. El estudio ecográfico de la paciente, remitida por amenorrea, revela la ausencia de útero y vagina rudimentaria. Existe riesgo de degeneración neoplásica del teste abdominal que cabe localizar mediante RM.

El 30% de casos de amenorrea primaria obedecen a una disgenesia gonadal, es decir, una anómala organización y función de las gónadas. De ellas el 50% corresponden al síndrome de Turner en el que el estudio ecográfico clásico, revela una severa hipoplasia útero-vaginal y ausencia de ovarios, convertidos en rudimentos fibróticos. Se sabe que un 20% de fenotipos Turner corresponden a mosaicismos cromosómicos con una cierta función del estroma ovárico y morfología útero-ovárica ecográfica muy variable e incluso normal. Recientemente se viene observando que también un



Figura 3. Hidrocolpos. Obstrucción con dilatación vaginal.

5% de pacientes con cariotipo típico 45/X0 pueden presentar genitales y gónadas de tamaño normal⁽²⁾.

La disgenesia gonadal mixta, caracterizada por la presencia de un teste junto a una gónada histológicamente anómala o rudimentaria⁽⁴⁾ corresponde, habitualmente, a mosaicos (X0/XY, X0/XXY). El riesgo de neoplasia tipo gonadoblastoma o disgerminoma está incrementado en un 25% en los casos de disgenesia gonadal con cromosoma Y (Fig. 3).

La amenorrea primaria por obstrucción vaginal muestra, en el estudio ecográfico, la severa dilatación vaginal o útero-vaginal (hidrocolpos o hidrometrocolpos) repletos de material hemático de ecogenicidad variable, en función de la fase evolutiva. En los casos de duplicidad uterina con obstrucción de uno de los tractos de salida la paciente puede relatar intensos cuadros de dolor abdominal y dismenorrea. Cursan con anomalías renales homolaterales que procede investigar.

La enfermedad poliquística ovárica incluye un abigarrado grupo de pacientes con amplio rango de manifestaciones clínicas, desde formas absolutamente asintomáticas pasando por cuadros de hirsutismo leve o acné hasta la forma severa conocida como síndrome de Stein - Leventhal, caracterizada por oligomenorrea, obesidad, hirsutismo generalizado y esterilidad junto a niveles elevados de hormona luteinizante y reducidos de FSH. El estudio ecográfico, muestra, en las formas típicas, ovarios notablemente aumentados de tamaño con múltiples quistes periféricos de diámetro inferior a 8 mm. Sin embargo el 30% de casos muestran ovarios de tamaño normal y en un 60% la ecografía no detecta las formaciones quísticas. El hallazgo, por tanto, no es decisivo para la caracterización del síndrome siendo más importante el seguimiento dada la notable incidencia de carcinoma de endometrio.

Genitales ambiguos

Comprende un amplio espectro de anomalías de la diferenciación



Figura 4. Hidrometrocolpos izquierdo en duplicidad uterina. Agenesia de ovario, trompa y riñón izquierdo.



Figura 5. Hiperplasia suprarrenal congénita. Seno urogenital. Desembocadura común de vagina y uretra.

sexual que, a partir de estudios histológicos gonadales, se agrupa en cuatro apartados: hermafroditismo verdadero, pseudohermafroditismo masculino, pseudohermafroditismo femenino y disgenesia gonadal mixta. La asignación del sexo adecuado se convierte, ante la ansiedad de los padres, en una urgencia. Más allá del sexo cromosómico o gonadal, la clave para la asignación del sexo práctico es la anatomía de los genitales, de los que sólo los externos se conocen por inspección. El estudio de los genitales internos es decisivo y aquí las técnicas de imagen juegan un papel relevante. La clasificación, específicamente anatómica establecida por Shopfner en 1964, a partir de los hallazgos del genitograma y centrada en la determinación de existencia de vagina o seno urogenital y la relación de la uretra con estas estructuras es extraordinariamente útil, no sólo para la asignación del sexo sino también para el planteamiento de las remodelaciones quirúrgicas pertinentes. La ecografía es, hoy, un excelente complemento para la genitografía y ambas pudieran ser relevadas, en parte, por la Resonancia Magnética que, por su capacidad para obtener estudios en múltiples planos ofrece una buena información.

El estudio ecográfico inicial debe incluir la valoración de las suprarrenales en aquellos casos de genitales ambiguos en que no se palpan testes para determinar la posibilidad de Hiperplasia

Suprarrenal Congénita. Esta entidad, caracterizada por un déficit enzimático, generalmente de 21-hidroxilasa, añade a las razones anteriores un motivo más de urgencia: la posible crisis adrenal con pérdida salina por déficit de aldosterona. Por ello el objetivo del estudio ecográfico es la obtención de un diagnóstico exacto e inmediato anticipándose a los datos bioquímicos definitivos. Los resultados son mediocres cuando se utiliza como clave la determinación del volumen o diámetros adrenales ya que hay un solapamiento entre los valores de las suprarrenales normales, fisiológicamente de gran tamaño, y las de pacientes con hiperplasia congénita cuyas medidas quedan, en ocasiones, dentro de límites normales. Mucho más valor tiene la detección del llamado «patrón cerebriforme» de la suprarrenal, perfectamente correlacionado con la anatomía patológica de la hiperplasia y no descrito en ninguna otra entidad.

Bibliografía

1. Avni EF, Rypens F, Smet MH. Sonographic demonstration of congenital adrenal hyperplasia: the cerebriform pattern. *Pediatr Radiol* 1993;23:88-90.
2. Boechar MI, Westra SJ, Lippe B. Normal US appearance of ovaries and uterus in four patients with Turner's syndrome and 45/X karyotype. *Pediatr Radiol* 1996;26:37-39.

3. Cohen M. *Endocrine Tumors in Imaging of Children with Cancer*. Mosby Year Book. 1992.
4. Gambino Y, Caldwell B, Dietrich R. Congenital Disorders of Sexual Differentiation: MR Findings. *AJR* 1992;**158**:363-368.
5. Gilsanz V, Cleveland RH, Reids BS. Duplication of the Müllerian Ducts and Genitourinary Malformations. *Radiology* 1982;**144**:797-801.
6. Haber HP, Mayer EI. Ultrasound evaluation of uterine and ovarian size from birth to puberty. *Pediatr Radiol* 1994;**24**:11-13.
7. Hsu-Chong-Ye, Futterweit W, Thornton J. Polycystic Ovarian Disease: US Features in 104 Patients. *Radiology* 1987;**163**:111-116.
8. Occhipinti KA, Frankel SD. The Ovary. Computed Tomography and MR Imaging. *Radiol Clin North Am* 1993;**31**:1115-1132.
9. Scott EM, Thomas A, Mc Garrighe MH. Serial adrenal US in normal neonates. *J Ultrasound Med* 1990;**9**:279-283.
10. Shopfner Ch. Genitography in Intersexual States. *AJR* 1964;**82**:664-674.
11. Siegel M. *Pediatric Sonography*. Raven Press. 1994
12. Sivit C, Hung W, Taylor G. Sonography in Neonatal Congenital Adrenal Hyperplasia. *AJR* 1991;**156**:141-143.
13. Teele RL. *Ultrasound of Infants and Children*. WB Saunders. 1991
14. Zwiebel W, Murray K. *Imaging Assessment of Pubertal Disorders*. Semin. Ultrasound, CT, MR 1995;**16**:293-303.

Exploraciones isotópicas en endocrinología pediátrica

I. Roca, P. Galofré

En Endocrinología Pediátrica, el papel de la Medicina Nuclear se centra en la evaluación de enfermedades tiroideas, y de manera muy especial en el diagnóstico del hipotiroidismo congénito.

Sin embargo, en otros campos y principalmente a nivel hospitalario, las exploraciones isotópicas proporcionan una importante información al clínico. Es el caso del diagnóstico y seguimiento de tumores neuroendocrinos y de neoplasias endocrinas múltiples, en la patología paratiroidea y suprarrenal, y en la evaluación de la osteoporosis primaria o secundaria.

Las principales exploraciones de Medicina Nuclear, con sus indicaciones, en Endocrinología Pediátrica son las siguientes:

Gammagrafía tiroidea

- hipotiroidismo congénito
 - atiroidismo
 - tiroides ectópico
 - hipotiroidismo transitorio
 - dishormonogénesis
- quiste tirogloso
- hipotiroidismo adquirido
- hipertiroidismo
- neoplasia de tiroides

Gammagrafía paratiroidea

- hiperparatiroidismo secundario
- adenoma de paratiroides

Gammagrafía de las glándulas suprarrenales

- gammagrafía de la médula suprarrenal (^{131}I -MIBG)
- gammagrafía suprarrenal cortical (^{131}I -Yodocolesterol)

Gammagrafía con trazadores oncotropos

- tumores neuroendocrinos (carcinoide, glomus)
- neoplasia endocrina múltiple (M.E.N.)

Gammagrafía tiroidea

En la gammagrafía tiroidea, la obtención de imagen se basa en la administración endovenosa de pertecnetato ($^{99\text{m}}\text{Tc}-\text{O}_4^-$), obteniéndose las imágenes en gammacámara 20 a 30 minutos después. En Pediatría, la dosis que se inyecta debe calcularse según el peso corporal del niño, siendo la dosis mínima de 10 MBq y la comparativa de adultos de 80 MBq, utilizando la tabla de cálculo de dosis pediátricas elaborada por el Paediatric Task Group de la European Association of Nuclear Medicine.

En caso de exploración programada, y si está disponible, es aconsejable utilizar como trazador el yoduro sódico ^{123}I . Este fármaco permite obtener imágenes de buena calidad con una mínima dosimetría, e indica de forma directa la captación tiroidea de yodo. En algunos centros, no hay disponibilidad económica de utilizar este trazador por su alto coste, o por motivos técnicos (corta vida media), por lo que debe recurrirse al pertecnetato, cuya captación tiroidea es habitualmente parecida a la del yodo. Cuando quiere estudiarse específicamente la captación o metabolización del yodo, por ejemplo cuando se sospecha una dishormonogénesis, debe realizarse obligatoriamente la gammagrafía tiroidea con yodo (^{123}I).

Las imágenes se obtienen en gammacámara, con el niño en decúbito supino, y se utiliza un colimador pin-hole para obtener una buena calidad de imagen. En caso de no disponer de este colimador, realiza la adquisición con colimador planar y zoom.

Hipotiroidismo congénito

La indicación más frecuente de gammagrafía tiroidea en Pediatría es el hipotiroidismo congénito. En caso de «screening» neonatal positivo con TSH alta comprobada, se practica una gammagrafía tiroidea inmediatamente.

Al tratarse de una exploración considerada casi de urgencia, el trazador utilizado es pertecnetato- $^{99\text{m}}\text{Tc}$. A los 20-30 minutos de la administración EV del trazador, se obtienen detecciones cervicales anterior y lateral, incluyendo la zona submandibular. Es recomendable obtener las imágenes tras una toma habitual de alimentos, para facilitar la relajación y la colaboración (involuntaria) del neonato o lactante en la adquisición de imágenes.

Los resultados de esta gammagrafía pueden ser los siguientes:

1. Tiroides bilobulado de localización cervical anterior e inferior, con grado de captación tiroidea respecto a fondo vascular aceptable o moderadamente disminuido.

Este patrón gammagráfico es sugestivo de *glándula tiroidea normal*. La detección de valores altos de TSH en el «screening» neonatal será probablemente debida a un *hipotiroidismo transitorio neonatal* (Fig. 1).

2. Actividad tiroidea unilobulada o globulosa, localizada en la zona submandibular o en la línea cervical media alta: *tiroides ectópico o sublingual*. La captación respecto al fondo indica groseramente el grado de función de esta glándula (Fig. 2).

3. Ausencia total de captación tanto en la zona cervical anterior e inferior como en la línea cervical media alta y en el área submandibular: esta imagen es compatible con *atiroidismo* (Fig. 3).

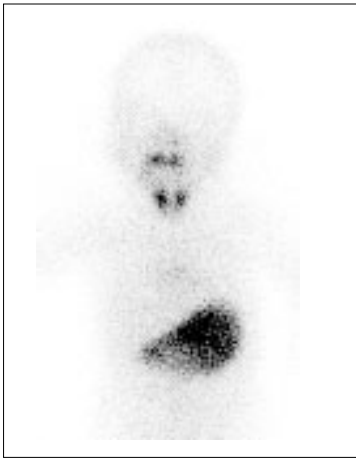


Figura 1. Hipotiroidismo transitorio neonatal.

Para confirmar este diagnóstico deberá repetirse posteriormente la gammagrafía tiroidea (a los 2-4 años), previa retirada de la medicación sustitutiva, y utilizando como trazador de elección el yoduro sódico ^{123}I .

4. Las *dishormogénesis* pueden presentarse, según la clase de que se trate, como una captación tiroidea de pertechnetato normal, baja o incluso nula. En caso de discordancia entre la clínica, la analítica y la gammagrafía con pertechnetato, debe realizarse una gammagrafía tiroidea con yoduro sódico ^{123}I . Según el tipo de dishormogénesis, puede detectarse una falta total de captación de yodo a la glándula tiroidea (defecto en la incorporación de yodo a la glándula tiroidea), una captación no óptima o incluso una buena incorporación, pero no seguida de síntesis o de secreción hormonal (alteración en la síntesis o en la secreción hormonal).

Este último caso, el defecto de organificación, es el más frecuente. Se presenta como una captación tiroidea normal o incluso aumentada, con alteración en la síntesis hormonal. Este tipo de dishormogénesis se diagnostica mediante la prueba de descarga de perclorato. En los pacientes con este defecto, el yodo captado por el tiroides no es oxidado y permanece en forma de yoduro (I^-). Cuando se administra perclorato, éste compite con las moléculas de ^{131}I , las desplaza y se produce un lavado de ^{131}I del tiroides. El *test de perclorato* consiste en la administración de una dosis muy baja de ^{131}I (25 uCi), se calcula la captación tiroidea a las 2 horas. A continuación se administra 750 mg de perclorato por vía oral, y se repiten las captaciones tiroideas cada media hora durante 2 horas. Un descenso de la captación tiroidea de más de un 10-15% será indicativo de defecto de organificación.

Quiste tirogloso

Cuando por palpación de una masa cervical media se sospecha la existencia de un quiste tirogloso, la práctica de una gammagrafía tiroidea permite la identificación del tejido tiroideo normal, y la diferenciación entre este nódulo y la glándula tiroidea, así como el diagnóstico diferencial con un tiroides ectópico (Fig. 4).

Hipotiroidismo/Hipertiroidismo

Durante la infancia y la adolescencia, y al igual que en la edad adulta aunque con menor frecuencia, puede desarrollarse un hipo o

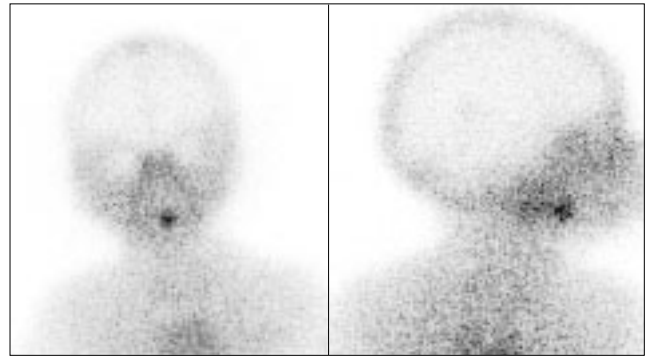


Figura 2. Tiroides sublingual. Se detecta una actividad tiroidea globulosa, en línea media, con moderado grado de captación, de localización sublingual anterior.

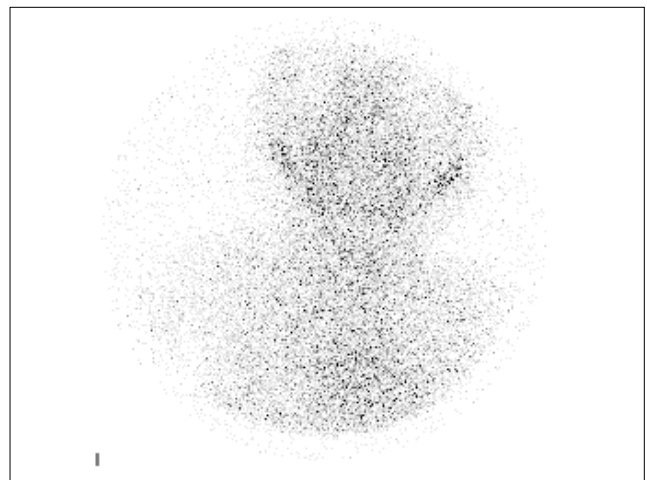


Figura 3. Atiroidismo. Ausencia total de captación tiroidea cervical y submandibular.

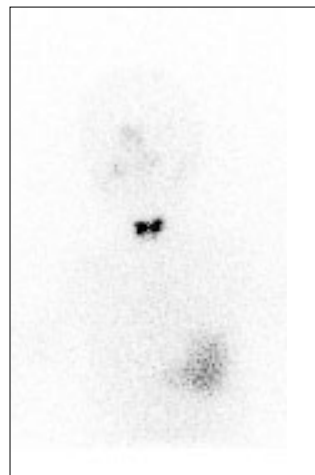


Figura 4. Quiste tirogloso. Se observa una glándula tiroidea de localización, morfología y grado de captación normales. La flecha indica la localización de la tumoración cervical media palpable, que no presenta captación valorable.

un hipertiroidismo secundarios a factores inmunológicos, infecciosos, etc. En estos casos, la práctica e interpretación de la gammagrafía tiroidea se basa en los mismos criterios que en los adultos, excepto en los supuestos clínicos expuestos previamente.



Figura 5. Rastreo corporal con ^{131}I , en un niño de 5 años con carcinoma papilar de tiroides con adenopatías laterocervicales palpables y metástasis pulmonares.

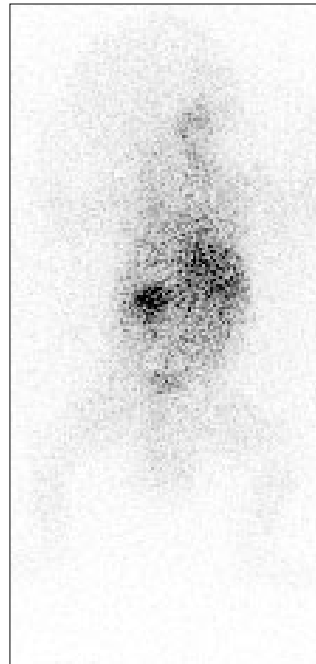


Figura 6. Neuroblastoma suprarrenal izquierdo.

Neoplasia de tiroides

Las neoplasias tiroideas no son frecuentes en la edad pediátrica, y cuando se diagnostican suelen corresponder a estadios avanzados. La presentación más frecuente es la detección de un nódulo cervical, acompañado o no de adenopatías, y en ocasiones con un patrón miliar pulmonar.

Se han descrito casos, en especial de carcinoma papilar de tiroides, con antecedentes de irradiación cervical (p.e., radioterapia, historial radiológico valorable - niños con atresia de esófago).

Al igual que en los adultos, el tratamiento se basa en la tiroidectomía total quirúrgica seguida de la ablación de los restos con ^{131}I -Yodo (Fig. 5).

Gammagrafía paratiroidea

La gammagrafía paratiroidea se basa en la administración de fármacos ($^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MIBI o Tetrofosmina) que son captados tanto por el tejido tiroideo como por el paratiroideo y la sustracción de imágenes obtenidas tras la administración de pertecnetato- $^{99\text{m}}\text{Tc}$, fármaco que sólo es captado por el tejido tiroideo. En algunos centros se realiza sólo la detección con MIBI o tetrofosmina precoz (captados por tiroides y paratiroides) y una detección tardía (en principio persiste la captación paratiroidea y se ha «lavado» la captación tiroidea). Además, los adenomas pueden presentar una alta captación selectiva de estos fármacos.

Cuando se sospecha un hiperparatiroidismo secundario, es recomendable realizar la técnica con la sustracción de imágenes.

Gammagrafía de las glándulas suprarrenales

En Medicina Nuclear disponemos de fármacos con captación selectiva por la corteza suprarrenal (^{131}I -Yodocolésterol), o por la médula (^{123}I , ^{131}I -MIBG).

En principio la gammagrafía suprarrenal cortical debe siempre

cotejarse con una tomografía computerizada, o imágenes de resonancia magnética y de ecografía que hayan demostrado la existencia de un aumento de tamaño de una de las glándulas suprarrenales. El estudio gammagráfico debe incluir imágenes con y sin frenación con corticoides, y su interpretación se basa en los siguientes criterios:

	<i>Con frenación</i>	<i>Sin frenación</i>
Síndrome de Cushing		
Hiperplasia bilateral		captación simétrica bilateral
Adenoma		captación unilateral
Síndrome de Conn		
Adenoma	captación unilateral precoz	
Hiperplasia bilateral	captación bilateral precoz	

En la gammagrafía suprarrenal medular, las imágenes se obtienen tras la administración EV de metayodobencilguanidina (MIBG) marcada con yodo 123 o 131. La MIBG es un análogo de la norepinefrina y se concentra en los gránulos neurosecretorios de las células cromafines. Se utiliza para la detección de tumores derivados de la cresta neural y con capacidad para la secreción de catecolaminas.

Dentro de los tumores suprarrenales en Pediatría, el feocromocitoma es muy poco frecuente, pero en cambio la gammagrafía con MIBG es muy utilizada para el diagnóstico inicial y seguimiento del neuroblastoma (Fig. 6).

Gammagrafía con trazadores oncotropos

El estadiaje gammagráfico del neuroblastoma incluye dos técnicas complementarias, la gammagrafía ósea y la gammagrafía con ^{123}I -MIBG. En la gammagrafía ósea inicial, un promedio del 50% de los tumores primitivos no tratados son captantes de difosfonatos, y se valora la existencia de metástasis óseas. La gammagrafía con MIBG permite la detección de las masas captantes de este tra-

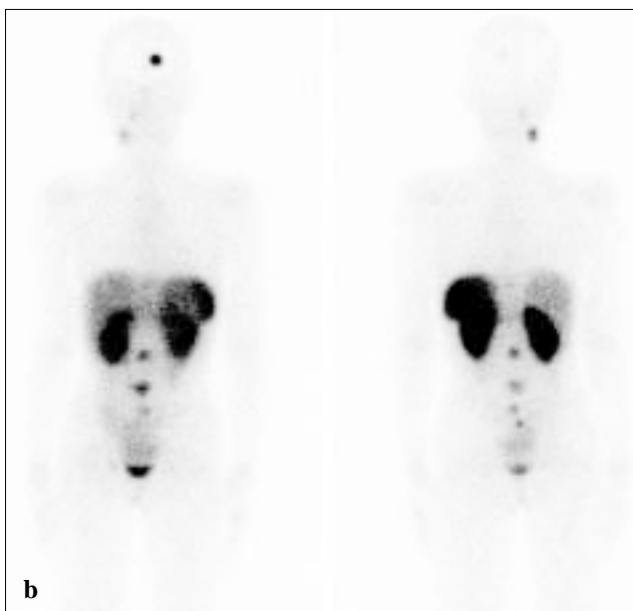


Figura 7. Glomus con metástasis óseas. Gammagrafía ósea y gammagrafía con ^{111}In -octreótido. La gammagrafía con ^{123}I -MIBG fué negativa.

zador: tumoración primitiva, metástasis óseas y ganglionares, captación hepática en caso de síndrome de Pepper.

En el seguimiento clínico del niño, se realizan ambas gammagrafías o solamente el estudio con MIBG a criterio clínico y según el estadio.

En caso de tumores con alto grado de captación, y siempre a criterio clínico, pueden realizarse terapia metabólica con dosis altas de ^{131}I -MIBG.

En otros tumores neuroendocrinos como carcinóide, glomus o neoplasia endocrina múltiple (MEN), la gammagrafía con MIBG puede ser de utilidad (en especial si son tumores secretores) o bien puede indicarse la utilización de DMSA V o mejor de ^{111}In -octreótido. Este último fármaco parece tener una sensibilidad relativamente alta (70%) en neoplasias medulares de tiroides, carcinoides y glomus.

Bibliografía

1. Fogelman Y, Maisey MN, Clarke SEM. *An atlas of clinical nuclear medicine*. Martin Dunitz, 1994.
2. Freeman LM. *Freeman and Johnson's clinical radionuclide imaging*. Grune & Stratton, 1984.
3. Gottschalk A, Hoffer PB, Potchen EH, de. *Diagnostic Nuclear Medicine*. Baltimore: Williams & Wilkins; 1988.
4. Higgins CB, Auffermann W. *Endocrine imaging. Textbook and atlas*. Thieme, 1994.
5. James AE, Wagner HN, Cooke RE. *Pediatric Nuclear Medicine*. Philadelphia: W.B. Saunders, 1974.
6. Murray IPC, Ell PJ. *Nuclear Medicine in clinical diagnosis and treatment*. Churchill Livingstone, 1994.
7. Roca I. Estudios isotópicos Pediatría. In: Carrió Y, Estorch M, Bernà L. *Estudios isotópicos en Pediatría*. Barcelona: Springer-Verlag; 1992: 267-296.

Bone measurements in children

V. Gilsanz

Bone is a composite material of approximately one-third organic (mostly collagen) and two-thirds inorganic components. The inorganic components consist of crystals of basic carbonate containing calcium phosphate called hydroxyapatite^(1,2). Because of its higher attenuation coefficient, the mineral fraction accounts for the radiographic depiction of bone⁽³⁾. Osteopenia, literally meaning poverty of bone, is a non-specific term used to indicate a reduction of calcified bone, which may be the result of many skeletal disorders⁽⁴⁾. The term arose from the frequent inability of conventional skeletal radiographs to differentiate between conditions that can cause a reduction in mineralized bone. Osteopenia in children is usually the result of one of three major types of disorders. Most frequently, it is a consequence of osteoporosis.

Osteoporosis is defined as osteopenia associated with parallel loss of bone mineral and matrix; resorption rates are always greater than formation rates. The remaining bone is structurally normal as determined by histologic and chemical analysis⁽⁵⁾. The diagnosis of osteoporosis is generally based on characteristic radiographic abnormalities. However, conventional radiographs are not very sensitive and 30-50 per cent of skeletal calcium must be lost before radiographic changes are manifested^(6,7). The most frequent example of such a disorder is osteoporosis associated with disuse or immobilization of a limb⁽⁸⁾. Less commonly, osteopenia is the result of rickets, a pathological loss of mineralized bone due to a reduction of calcium-phosphate levels with resultant accumulation of nonmineralized matrix (osteoid)⁽⁸⁾. Lastly, osteopenia can result from a defect in bone formation associated to a congenital or developmental disease such as osteogenesis imperfecta (OI), homocystinuria, galactosemia, various chondrodysplasias, Menkes syndrome, etc⁽⁹⁾. Many of these disorders are due to mutations in collagen genes, but for others the mechanism for the reduction in calcified bone is not clearly understood and may vary with the individual condition. OI is an inherited disorder of connective tissue with diverse clinical manifestations. The phenotypes of OI are generally characterized into four groups, depending upon the severity of the skeletal manifestations and associated hallmarks such as dentinogenesis imperfecta, blue sclera and deafness. Nearly all clinical types of OI appear to involve a molecular defect in the synthesis of a type I collagen⁽¹⁰⁾.

The past twenty years have seen enormous increase in our ability

to assess bone mass and techniques have been developed that measure bone mineral content with precision⁽¹¹⁻¹⁴⁾. However, the limited geometric resolution of current techniques have hindered efforts to accurately determine bone density. Measurements with absorptiometry methods reflect both the density and the amount of bone, while CT measurements of vertebral bone suffer from volume averaging errors. The use of CT to measure cortical bone in the appendicular skeleton has significantly improved our ability to assess changes in the density of the bone⁽¹⁵⁻¹⁸⁾. In this lecture, we describe the diagnostic value of quantitative determinations of the amount and the density of cortical bone in the femur of patients with osteopenia. These measurements aide in the diagnosis of pediatric metabolic bone diseases, allow a better assessment of the severity of the disease, and improve our ability to evaluate the response to therapy. This is particularly important when studying patients with x-linked hypophosphatemic rickets, as frequently the classic radiographic features are not noticeable in these children. In many children with this type of rickets the osteopenia is mild, the bowing of the long bones of the extremities is not prominent and the typical rachitic changes at the growth plate are not present^(19,20).

References

1. Baron R. Anatomy and ultrastructure of bone. In: Favus MJ, ed. *Primer on the metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism*. 2nd ed. New York, NY: Raven Press, 1993; 3-9.
2. Weiner S, Traub W. Bone structure: from angstroms to microns. *FASEB J* 1992;**6**:879-885.
3. Cann CE. Quantitative CT for determination of bone mineral density: A review. *Radiology* 1988;**166**:509-522.
4. Mayo-Smith W, Rosenthal DI. Radiographic appearance of osteopenia. *Radiol Clin North Amer* 1991;**29**(1):37-47.
5. Resnick D, Niwayama G. Osteoporosis. In: Resnick D, Niwayama G. ed. *Diagnosis of bone and joint disorders*. Vol 2. Philadelphia, PA: Saunders, 1981; 1638-1682.
6. Harris Wh, Heaney RP. Skeletal renewal and metabolic bone disease. *N Engl J Med* 1969;**280**:193.
7. Lutwak L, Whedon GD. *Osteoporosis*. DM 1963; p1.
8. Boskey AL, Posner AS. Bone structure, composition and mineralization. *Ortho Clin North Amer* 1984;**15**(4):597-612.
9. Ozonoff MB. In: *Pediatric orthopedic radiology*. Philadelphia, PA: Saunders, 1992; 461-470.
10. Traub W, Arad T, Vetter U, Weiner S. Ultrastructural studies of bo-

Radiology Department, Children's Hospital Los Angeles, Los Angeles, California 90027, USA.

- nes from patients with osteogenesis imperfecta. *Matrix Biology* 1994; **14**:337-345.
11. Rueggsegger P, Elsasser U, Anliker M, Gnehm H, Kind H, Prader A. Quantification of bone mineralization using computed tomography. *Radiology* 1976;**121**:93-97.
 12. Cann E, Genant HK. Precise measurement of vertebral mineral content using computed tomography. *J Comput Assist Tomogr* 1980; **4**:493-500.
 13. Reed GW. The assessment of bone mineralization from the relative transmission of ²⁴¹Am and ¹³⁷Cs radiations. *Phys Med Biol* 1966; **11**:174.
 14. Peppler WW, Mazess RB. Total body bone mineral and lean body mass by dual-photon absorptiometry. 1. Theory and measurement procedure. *Calcif Tiss Int* 1981;**33**:353-359.
 15. Revak CS, Mineral content of cortical bone measured by computed tomography. *J Comput Assist Tomogr* 1980;**4**(3):342-350.
 16. Rueggsegger P, Durand EP, Dambacher MA. Differential effects of aging and disease on trabecular and compact bone density of the radius. *Bone* 1992;**13**(3):283-284.
 17. Hangartner TN. The osteoquant: An isotope-based CT scanner for precise measurement of bone density. *J Comput Assist Tomogr* 1993; **17**:798-805.
 18. Loro ML, Hangartner T, Chuang KS, et al. Measurements of cortical bone density and cortical area by computed tomography. *JBMR* 1993; **8**:S318.
 19. Pitt MJ. Rickets and osteomalacia. In: Resnick D, Niwayana G, ed. *Diagnosis of bone and joint disorders*. Vol 2. Philadelphia, Pa: Saunders, 1981; 1682-1721.
 20. Econs MJ, Feussner JR, Samsa GP y cols. X-linked hypophosphatemic rickets without «rickets». *Skel Radiol* 1991;**20**(2):109-114.

Diabetes tipo Mody

R. Barrio

Fisiología del páncreas endocrino

El páncreas adulto normal contiene un millón de islotes que constituye el 1-2% de la glándula. En estos islotes las células β suponen el 68%, las α el 20%, las δ el 10% y las productoras del Polipéptido Pancreático el 2%.

El producto de la célula β es la pre-proinsulina. El gen codificante de esta pre-prohormona está situado en el brazo corto del cromosoma 11. Su transcripción produce inicialmente pre-proinsulina, que es desdoblada por las proteasas en el retículo-endoplásmico a proinsulina. Esta es empaquetada en vesículas, posteriormente convertida a insulina por la separación del péptido C.

La insulina junto al péptido C y en menor cantidad a otros productos menores de la célula β (sustancia amiloide y β granina) son liberados desde la célula β por exocitosis. Los gránulos secretorios son transportados a la superficie de la célula β donde sus membranas se unen a la membrana plasmática.

La secreción de insulina es modulada por numerosas hormonas y factores neurales. En el mamífero, el principal determinante fisiológico de la liberación de insulina es el nivel de glucemia sanguínea.

Algunos secretagogos (glucosa, arginina, entre otros) pueden iniciar la secreción de insulina, mientras que otros como el glucagón no pueden iniciarla pero sí potenciar la respuesta a la glucosa y a otros iniciadores. El incremento de la glucosa extracelular estimula la biosíntesis de proinsulina, pero no la velocidad de conversión a insulina.

Las células β pancreáticas contribuyen a la homeostasis glucémica ajustando estrechamente la producción y secreción de insulina en función de la glucemia. Para que la glucosa estimule la secreción de insulina debe de ser metabolizada en la célula β (¹). La glucosa es fosforilada por la glucoquinasa y posteriormente sufre una glucólisis para producir ATP. Este cierra los canales de K^+ dependientes de ATP en la membrana de la célula β causando despolarización, que lleva a una entrada de Ca^{++} extracelular a través de los canales de voltaje en la membrana de la célula β . El incremento de Ca^{++} citosólico lleva al movimiento de los gránulos y a la exocitosis de insulina (Fig. 1).

Los canales de K^+ sensibles al ATP (K_{ATP}) son modulados por cambios citosólicos ATP/ADP que resultan del metabolismo de la glucosa. El metabolismo incrementado lleva al aumento de la relación ATP/ADP, reduce la actividad del canal K_{ATP} , aumenta el Ca^{++}

y se libera insulina. Los canales K_{ATP} están comprendidos por el receptor $KIR 6,2$ y el receptor de sulfonilurea (SUR1), creándose un canal multimérico SUR1/ $KIR 6,2$, ambas subunidades son requeridas para hacerlo totalmente funcional y sensible al ATP/ADP, sulfonilureas y diazóxido. Los genes que codifican SUR1 y $KIR 6,2$ están adyacentes en el brazo corto del cromosoma 11.

La liberación de insulina estimulada por la glucosa es bifásica, comprendiendo una fase rápida que dura 5-10 minutos, seguida de una segunda fase prolongada que continua durante toda la duración del estímulo. La características de la curva de insulina de respuesta a la glucosa viene determinada por la actividad de la glucoquinasa, la cual condiciona el metabolismo de la glucosa en la célula β .

Control transcripcional del gen de la insulina

La estructura de la insulina y su gen han sido conservados a través de la evolución reflejando su importancia crucial en la regulación del metabolismo.

La producción de insulina comprende numerosas etapas y la glucosa controla esta síntesis a diversos niveles: en la transcripción del gen, en la estabilización del ARNm y en la traducción y maduración de la pro-insulina en insulina. En el proceso complejo de la síntesis de insulina, la iniciación de la transcripción restringe la síntesis de insulina a la célula β , pues los pasos subsiguientes pueden ser realizados en otras células.

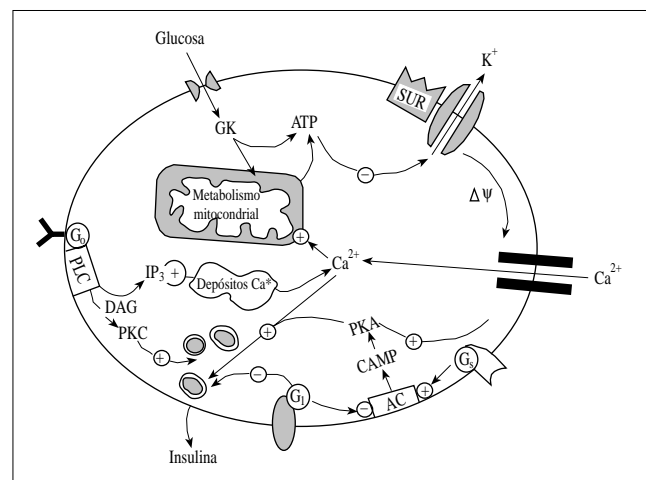


Figura 1. Secreción de insulina estimulada por la glucosa.

Unidad de Diabetes Pediátrica, Hospital «Ramón y Cajal», Madrid.

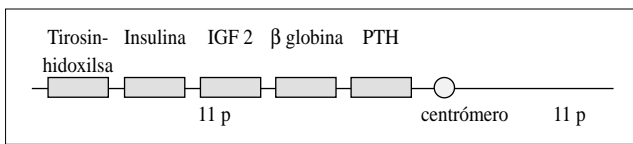


Figura 2. Localización del gen de la insulina en el cromosoma 11.

En humanos, el gen que codifica la pre-proinsulina está localizado en el brazo corto del cromosoma 11, en la región 11p 15.5, entre el gen de la tirosina hidroxilasa y el de la IGF 2 (Fig. 2). Tiene una longitud de 1355 pares de bases y contiene 3 exones y 2 intrones: el primer exón codifica el polipéptido señal en la porción N-terminal de la pre-proinsulina. El segundo codifica la cadena B y parte del péptido C y el tercero el resto del péptido C y la cadena A. El promotor de la insulina comprende toda la región flanqueadora 5' necesaria para iniciar la transcripción. Los factores de transcripción se unen a esta región para determinar la expresión específica del gen de la insulina en la célula β.

Entre los genes que codifican proteínas que intervienen en la secreción de insulina están: El transportador de glucosa 2 (GLUT 2), que es un transportador de glucosa; la glucoquinasa (GCK), que interviene como sensor de glucosa y otros genes que codifican factores de transcripción de este gen, entre ellos el PDX-1 (IDX-1, PDF-1) que es un factor sensible a la glucosa y los genes HNF (factores heptonucleares) 1 α, 4 α y 3 β que se expresan en hígado y en islotes pancreáticos. El HNF 1a «*up-regula*» la transcripción del gen de la insulina por interacción con un sitio adjacente y dimeriza con el HNF 1β. El HNF 4 α *up-regula* el promotor del HNF1 α.

El PDX-1 (IDX-1, pDF-1) además de ser un regulador clave del gen de la insulina, está también implicado en la regulación transcripcional de otros genes. En la célula β está involucrado en la «*up-regulación*» de genes que codifican el polipéptido amiloide, el GLUT2 y la glucoquinasa.

Entre los factores de transcripción relacionados con la diabetes tipo MODY están: HNF1α, HNF 4α, HNF1β y PDX-1⁽²⁾. Algunos de estos factores intervienen también en la diferenciación celular en el desarrollo pancreático (Fig. 3).

Regulación de la secreción de insulina por la glucosa

La célula β es sensible a pequeños cambios extracelulares de glucosa en unos estrechos rangos fisiológicos. En islotes pancreáticos aislados, la célula β libera insulina en respuesta a la glucosa de manera sigmoidal. Concentraciones de glucosa por debajo de 5 mmol/l (90 mg/dl) no afectan a la liberación de insulina, y el incremento en la liberación de insulina ocurre con niveles de glucosa extracelular entre 5,5 y 17 mmol/l (99 y 306 mg/dl), siendo la estimulación máxima con 8 mmol/l (144 mg/dl) de glucemia.

Las características de la curva dosis respuesta está determinada principalmente por la actividad de la glucoquinasa, la cual es un factor limitante para la fosforilación en la células β y aparentemente actúa como «sensor de glucosa» que relaciona la secreción de insulina a los niveles de glucosa. El transporte de glucosa en la célula β vía GLUT-2 no parece ser factor limitante en circunstancias normales.

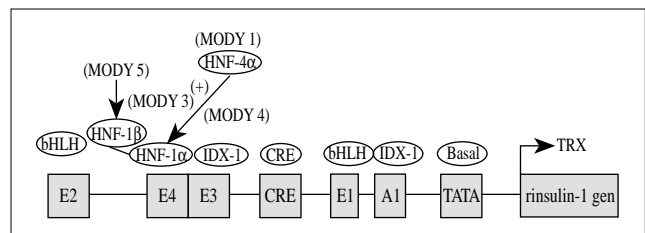


Figura 3. Factores de transcripción en la diabetes mellitus monogénica (MODY) (Adaptado de: Habener JF y Stoffers. Proc Ass Am Phys 1998;110:12-21).

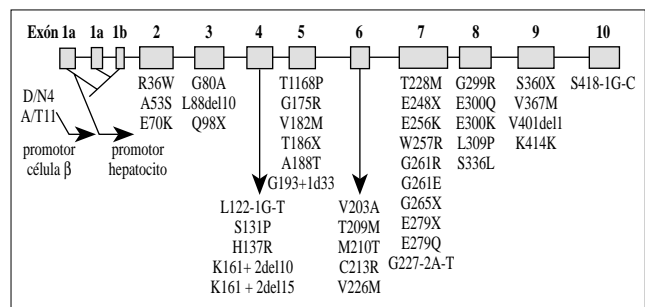


Figura 4. Mutaciones en el gen de la glucoquinasa (Adaptado de: Froguel y cols. Diabetes Reviews 1997;5:123-130).

Diabetes debida a defectos genéticos de la célula β:

Diabetes tipo MODY (maturity-onset diabetes of the young)

La diabetes mellitus (DM) tipo 2 constituye un síndrome clínico, metabólico y genéticamente heterogéneo, extendiéndose desde subtipos muy relacionados con factores ambientales a formas con gran componente genético. Los progresos recientes en genética molecular han permitido la identificación o la localización de genes implicados en ciertos subtipos de DM tipo 2 estrechamente asociados a factores genéticos, pero la mayoría de las DM tipo 2 son poligénicas.

Cambridge en 1928 por primera vez señaló la existencia una variedad de diabetes en la infancia con una fuerte carga familiar, de intensidad media que persistía durante años sin causar síntomas serios. Posteriormente Fajans en 1965, utiliza por primera vez el término de MODY (Maturity-Onset Diabetes of the Young) para referirse a este subtipo de diabetes no insulino-dependiente caracterizada por: comienzo precoz, habitualmente antes de los 25 años y herencia autosómica dominante, monogénica con alta penetrancia

En 1974 Tattersall describió las tres primeras familias de MODY donde las complicaciones microvasculares fueron muy poco frecuentes.

Desde entonces se ha constatado que la diabetes tipo MODY no es una alteración poco frecuente, ya que puede constituir alrededor del 1% al 2% de todos los casos de diabetes tipo 2.

Los criterios utilizados actualmente para un diagnóstico estricto de MODY son:

Tabla I Diagnóstico diferencial del MODY

Tipo de DM	Nº de padres afectados	Herencia	Obesidad	Características asociadas	Tto. inicial
MODY	1	Dominante	No	Ninguna	Dieta
DM tipo 1	0	poligénica	No	Ninguna	Insulina
DM mitocondrial	1	Materna	No	Sordera/alt SNC	Dieta
DM tipo 2 precoz	2	Poligénica	+/-	Ninguna	Dieta
DM+ s/ genéticos	0	variable/reces	++	Múltiples	Dieta

- Comienzo precoz, habitualmente antes de los 25 años y en al menos dos miembros de la familia.
- Diabetes no cetósica, sin requerimiento de tratamiento insulínico al menos durante 5 años después del diagnóstico y/o positividad del péptido C.
- Convinciente transmisión vertical de la DM en al menos en tres generaciones, de herencia autosómica dominante, monogénica, con alta penetrancia.
- Secundaria a un defecto primario en la secreción de insulina, llevando a una inadecuada secreción de la misma para un determinado nivel de glucosa
- Sí o con mínimos defectos en la acción de la insulina.

En alguno de los subtipos de MODY la incidencia de las complicaciones crónicas puede equipararse a la observada en los pacientes con diabetes tipo 1 ó 2.

La diabetes tipo MODY es clínica, metabólica y genéticamente heterogénea y puede resultar de una mutación heterocigota en al menos 5 genes diferentes que intervienen en la secreción de la insulina localizados en los cromosomas: 20q12-q13.1 (gen HNF 4 α = MODY1), 7p15-p13 (gen de la GCK= MODY2), 12q24.2 (gen HNF 1 α = MODY 3), 13q12.1 (gen IPF1= MODY 4) y 17cen-q21.3 (gen HNF 1 β = MODY 5). Hay todavía pacientes en los que el defecto genético no ha sido establecido, y hay que seguir buscando alteraciones de factores de transcripción que se expresen en los islotes pancreáticos.

Cada gen involucrado en el MODY da a la enfermedad unas características clínicas y fisiológicas específicas. Así, los pacientes con mutaciones de la GCK (MODY 2) tienen hiperglucemia moderada en ayunas a lo largo de toda la vida y rara vez requieren medicación o desarrollan complicaciones microvasculares. Los pacientes con MODY 3 (defectos de la HNF 1 α) tienen tolerancia normal a la glucosa en la infancia y presentan diabetes sintomática al final de la pubertad o en la edad adulta precoz mostrando hiperglucemia progresiva que requiere tratamiento, siendo frecuentes las complicaciones microvasculares. Los pacientes con MODY 1 y 4 tienen un cuadro semejante al MODY 3 pero pueden diagnosticarse más tardíamente.

Hay que distinguir el MODY de la DM tipo 1, pues a veces es difícil diferenciarles de la primera fase del fallo de las células β en la DM tipo 1 y de la DM tipo 2 de comienzo precoz; en esta última los dos progenitores son diabéticos y en el MODY sólo uno de los padres lo es, por lo que es necesario estudiar a ambos padres.

El estudio del MODY ha contribuido y está contribuyendo al

Tabla II Características del MODY 2

Patogenia
<ul style="list-style-type: none"> • Alteración de la función de la célula β (50% de lo normal) + alteración hepática • Sin insulino-resistencia
Hiperglucemia media
<ul style="list-style-type: none"> • Desde la infancia • Muy amenudo detectada mediante estudios de despistaje (embarazo, estudios familiares)
Tratamiento
<ul style="list-style-type: none"> • En general, controlada mediante dieta hasta edad avanzada • Las sulfonilureas son frecuentemente eficaces • Durante el embarazo suelen requerir insulina para un adecuado control
Complicaciones
<ul style="list-style-type: none"> • Las complicaciones microvasculares son extremadamente raras

mejor conocimiento de los procesos fisiológicos involucrados en la regulación de la secreción de insulina, tanto en situaciones normales como patológicas. El estudio genético puede permitir identificar a aquellos sujetos susceptibles de padecer la enfermedad y actuar en consecuencia con el fin de prevenir o retrasar la traducción del defecto genético.

Prevalencia

La prevalencia estimada de diabetes tipo MODY varía según los criterios diagnósticos usados. Se asumía que con criterios estrictos la prevalencia oscilaba entre 0,5 a 1% de todos los pacientes con DM tipo 2 en la mayoría de las poblaciones europeas, pero datos recientes apuntan a que en Europa el MODY puede suponer del 2 al 5%⁽³⁾. Ciertos grupos africanos y asiáticos han referido una prevalencia más alta, pero hay dudas acerca de los criterios diagnósticos usados ya que en estas poblaciones hay una alta incidencia de DM tipo 2 y quizás también de la variante de comienzo precoz, por lo que puede que la prevalencia haya sido sobreestimada.

Patogenia

La causa de la hiperglucemia en el MODY es diferente de la de la DM tipo 2. El MODY resulta de un alteración primaria en la secreción de la insulina debido a una disfunción hereditaria de la

célula β , mientras que en la DM tipo 2 contribuyen el déficit de insulina y la insulino-resistencia.

Aproximación práctica al MODY

El MODY puede presentarse como hiperglucemia, con o sin síntomas. Su reconocimiento por el clínico es importante tanto por las implicaciones terapéuticas como genéticas. Es importante la historia familiar.

En los pacientes con MODY hay que intentar durante un período prolongado controlarlos con tratamiento dietético; si no se consigue un aceptable control se utilizaran antidiabéticos orales y por último insulina. Dada la larga duración de la enfermedad es imperativo conseguir un buen control glucémico, ya que se ha demostrado que estos pacientes no están protegidos de las complicaciones crónicas de la enfermedad. En general, se consigue un buen control glucémico con dosis bajas de insulina.

Genética molecular

La base molecular del MODY ha comenzado a desvelarse hace unos 7 años. Los defectos genéticos han sido identificados usando estudios de ligamiento, donde «pedigrées» fueron estudiados para la co-herencia de varios marcadores genéticos dispersados a través del genoma, en relación con la enfermedad. El MODY es ideal para estos estudios por su potencial poder estratégico, por su herencia autosómico dominante con expresión precoz y curso benigno, lo que permite una identificación confidente de los miembros familiares afectados y no afectados y la obtención de «pedigrées» multigeneracionales extensos.

Defectos genéticos

	<i>Déficit genético</i>	<i>Cromosoma</i>	<i>Autor</i>
Mody 1:	HNF 4 α	20 q12-q13,2	Yamata ⁽⁴⁾
Mody 2:	Glucoquinasa	7 p15-p14	Froguel ⁽⁵⁾
Mody 3:	HNF 1 α	12 q 24,2	Yamata ⁽⁶⁾
Mody 4:	IPF1 (PDX1)	13 q12,1	Stoffers ⁽⁷⁾
Mody 5:	HNF 1 β	17 cen-q 21,3	Horikawa ⁽⁸⁾

MODY 2: Mutaciones del gen de la glucoquinasa (GCK)

Genética molecular

Las mutaciones del gen de la GCK fueron los primeros defectos genéticos descritos en un gen involucrado en el metabolismo de la glucosa, implicado en la predisposición genética a la diabetes.

La GCK es una enzima reguladora del metabolismo de la glucosa tanto en la célula β pancreática como en el hepatocito. Pertenece a la familia de las hexoquinasas, cataliza la fosforilización de la glucosa 6 fosfato en las células pancreáticas, primer paso en el metabolismo de la glucosa para generar ATP a través de la glicolisis. En la célula β , el metabolismo de la glucosa y la secreción de insulina son muy dependientes de la actividad enzimática. En el hígado, el enzima está involucrado en el manejo de la glucosa postprandial.

En humanos el gen de la GCK está situado en el brazo corto del

cromosoma 7 y tiene una estructura compleja, con una región codificante que comprende 10 exones. El gen de la GCK está sólo expresado en la célula β , hepatocitos y regiones óseas específicas; su expresión está controlada por promotores tejido específicos. A diferencia de otras hexoquinasas, tiene baja afinidad por la glucosa y no es inhibida por su producto glucosa 6 fosfato. Debido a estas propiedades cinéticas, el grado de fosforilización de la glucosa en la célula β y en el hepatocito son proporcionales a la concentración de glucosa en el ambiente dentro de un rango fisiológico. Esto permite que ambos tipos de células respondan de manera apropiada a los cambios de glucosa circulante, aunque la GCK tiene diferentes funciones reguladoras en cada tejido.

La GCK es un enzima limitante del metabolismo de la glucosa en la célula β y actúa como un sensor de glucosa que relaciona la secreción de insulina a la concentración ambiental de glucosa. Los sujetos con mutaciones de la GCK tienen un umbral anormalmente alto de glucosa para la estimulación de la secreción de insulina.

Las mutaciones identificadas incluyen tanto mutaciones que cambian el «sentido» como mutaciones «sin sentido» que interfieren con la actividad enzimática de la GCK, alterando la capacidad de la célula β para segregar insulina en respuesta a la glucosa y, llevando a una deficiencia en insulina que es la base metabólica de esta patología. La causa primaria del síndrome es una disfunción de la célula β con una inadecuada secreción de insulina. La alteración del metabolismo hepático de la glucosa está también implicada en la hiperglucemia.

La ligazón entre el gen de la GCK localizado en el cromosoma 7p y una anormal tolerancia a la glucosa, predominantemente hiperglucemia moderada en ayunas, fue inicialmente referida en dos series de familias de MODY con evidencia de transmisión autosómica dominante por Froguel y Hattersley^(5,9). Las mutaciones asociadas con diabetes están localizadas en exones que son comunes a las isoformas pancreáticas y hepáticas e interfieren con las propiedades enzimáticas de la GCK: todas las mutaciones con cambio de «sentido» muestran cambios en la actividad enzimática, incluyendo una disminución en la velocidad máxima y/o incremento en la afinidad por la glucosa, mientras que las mutaciones «sin sentido» llevan a pérdida de la actividad⁽¹⁰⁾. No hay una mutación común, describiéndose hasta la actualidad más de 80 mutaciones, éstas tienden a reunirse en los exones 5, 6, 7 y 8 que codifican la parte del enzima que se une a la glucosa. La mayoría de las mutaciones descritas han sido encontradas sólo en una familia, por lo que la lista de las mismas que existe hasta el presente no es una lista exhaustiva y nuevas mutaciones continúan siendo encontradas.

Fisiopatología

Las mutaciones del gen de la GCK inducen hiperglucemia moderada principalmente por reducción de la función de la célula β . La GCK juega un papel clave en la capacidad de la célula β para responder a pequeñas alteraciones de la glucemia plasmática y en la regulación del metabolismo hepático de la glucosa.

Los niveles de insulina en ayunas son semejantes a los de los sujetos normales⁽⁵⁾ pero es inapropiadamente bajo para el grado de hiperglucemia. La disfunción de la célula β puede ser clasificada

da como una anomalía del sensor de la glucosa, consistente con el papel clave que tiene la GCK en la vida postnatal para relacionar la liberación de insulina con los niveles de glucosa existentes.

En los estudios realizados en sujetos afectados, la primera fase de respuesta de insulina a la sobrecarga intravenosa de glucosa (SIVG) es normal, mientras que la respuesta a una infusión continua de glucosa está significativamente reducida pero cualitativamente normal. La secreción de insulina a lo largo de las 24 horas es similar a la de los controles. El umbral para el incremento de la secreción de insulina está aumentado de 5,5-6 mM (99-108) de los sujetos controles a concentraciones de 6,5 a 7,5 mM (126-135 mg/dl), ello conlleva a un incremento de la glucemia basal y postprandial⁽¹¹⁾.

Las mutaciones de la GCK afectan a la capacidad de las células β para detectar y responder a pequeños incrementos de la glucosa por encima del nivel basal. Se conserva la capacidad de la célula β para responder a niveles más altos de glucemia, lo que limita la severidad del defecto secretorio de insulina y por tanto el grado de hiperglucemia observado en el curso de la enfermedad.

Desde el punto de vista de la alteración hepática, hay una disminución del acúmulo neto de glucógeno hepático y un aumento de la neoglucogénesis después de las comidas, lo que lleva a una exacerbación de la hiperglucemia post-prandial.

Prevalencia

En Francia el 56% de los MODY son por defectos de GCK⁽¹²⁾, constituyendo menos del 12,5% en UK⁽¹³⁾ y menos del 1% en Japón⁽¹²⁾. En España oscila entre el 61,5% de nuestra serie y el 20% de la serie de Costa y cols.⁽¹⁴⁾.

La penetrancia en las familias es rápidamente completa y los individuos que presentan la mutación están casi siempre afectados antes de la pubertad.

Aspectos clínicos

Clínicamente las familias MODY con mutaciones del gen de la GCK son diferentes de las originalmente descritas por Fajans y Tattersall. La mayoría de los sujetos afectados de mutaciones del gen de la GCK presentan moderada hiperglucemia en ayunas entre 6,1 y 7,7 mmol/dl (110 y 140 mg/dl) en los primeros años de la vida (referida por debajo del año en un caso) y sólo el 46% de estos pacientes desarrollan diabetes manifiesta⁽¹²⁾. La mayoría de los sujetos son delgados, sin evidencia de insulino-resistencia aunque se ha referido la existencia de esta alteración en algunos pacientes siendo secundaria a la hiperglucemia⁽¹⁵⁾. El tratamiento se realiza con dieta o con antidiabéticos orales, y muy pocos presentan complicaciones crónicas de la diabetes. La mayoría de los afectados son detectados en el despistaje cuando se sospecha diabetes tipo MODY. La edad del diagnóstico de la mayoría de los pacientes depende de la edad en que sean estudiados inicialmente.

A pesar de la existencia de una gran variedad en las mutaciones del gen de la GCK hay grandes similitudes fenotípicas entre los sujetos afectados.

En general el comienzo de la alteración glucídica, es decir la hiperglucemia en ayunas es muy precoz, siendo la normoglucemia rara incluso en niños de 18 meses. Esta hiperglucemia empeora len-

tamente con la edad y no llegan al umbral de diabetes hasta una edad media. Sólo en la edad madura la hiperglucemia es suficientemente importante como para dar síntomas propios. No es frecuente la existencia de obesidad.

Estudios realizados en recién nacidos afectados del déficit de GCK han demostrado que el defecto genético intraútero puede ser el causante de bajo peso al nacimiento, demostrando la influencia que los cambios en la secreción de insulina fetal pueden tener en el crecimiento intrauterino. Los trabajos de Hattersley y cols.⁽¹⁶⁾ demuestran que los cambios en el peso al nacer reflejan la secreción de insulina fetal, la cual está influenciada directamente por el genotipo fetal e indirectamente a través de la hiperglucemia materna por el genotipo materno. De forma que la hiperglucemia materna debida a mutaciones del gen de la GCK lleva a un incremento en el peso, mientras que el feto afecto por vía paterna nace con peso más bajo que los controles sanos de la misma edad gestacional.

Complicaciones

Las complicaciones microvasculares son poco frecuentes lo cual no es sorprendente dado la hiperglucemia leve que presentan. Pudiera esperarse un aumento del riesgo de enfermedad cardiovascular, pero estos pacientes tienen unos niveles normales de lipoproteínas y una baja prevalencia de hipertensión y obesidad.

Tratamiento

En general estos pacientes tienen una hiperglucemia media que no precisa otro tratamiento que el control dietético hasta una edad avanzada cuando los antidiabéticos orales son adecuados. Una excepción va a ser durante el embarazo, cuando la mayoría de las pacientes precisen insulina para obtener un estricto control glucémico.

MODY 1

Se debe a mutaciones en el gen HNF 4 a localizado en el cromosoma 20q12⁽⁴⁾. Este factor de transcripción es un miembro de la superfamilia de los receptores nucleares esteroideos y tiroideos que es primariamente expresado en el hígado, intestino, riñón y páncreas.

El HNF4 α también regula la expresión del gen HNF1 α . Ambos genes son a su vez regulados por el HNF 3 α/β . También regula el GLUT2 y LP que lleva a múltiples defectos en el metabolismo de la glucosa.

Tienen este tipo de MODY el «pedigrée» RW, la familia más grande y mejor estudiada de MODY⁽¹⁷⁾, ha sido seguida desde 1958 por Fajans. Consiste en 445 miembros de 7 generaciones, incluyendo 74 sujetos diabéticos en la últimas 5 generaciones. Es debida a una mutación «sin sentido», Q268X, en el factor de transcripción HNF-4 α . Es una familia con alta penetrancia del gen diabetogénico y con hiperglucemia mas severa que en el MODY 2.

Estudios prospectivos usando el test de sobrecarga oral de glucosa (SOG) han mostrado que los sujetos diabéticos se presentan con hiperglucemia basal o post-prandial sin síntomas durante muchos años, usualmente antes de los 25 años y habitualmente entre los 7 y 14 años; con respuesta a la dieta o antidiabéticos orales

durante 3 a 40 años. La presentación clínica de estos pacientes es bastante diferente de la observada en los sujetos con déficit de GCK, que se caracterizan por niveles elevados de glucosa en ayunas evidentes durante la infancia precoz y es posible que desde el nacimiento. Sin embargo, en el MODY 1 los sujetos con mutaciones tienen niveles normales de glucemia en ayunas y respuesta normal a SOG en los primeros años de la vida. El comienzo de la diabetes ocurre entre los 9 y 25 años y se caracteriza por un progresivo deterioro de la respuesta ante la SOG y finalmente una hiperglucemia crónica mayor de 140 mg/dl. Estos pacientes son inicialmente tratados con antidiabéticos orales, pero a lo largo de los años requieren insulina para controlar su hiperglucemia.

En el estudio de la relación dosis respuesta entre glucosa y secreción de insulina demuestra que de manera diferente a lo que ocurre con el déficit de GCK que lleva a una alteración de la respuesta de insulina a niveles bajos de glucemia con incremento de la secreción de la misma al elevarse los niveles de glucosa después de la infusión exógena de glucosa, los sujetos afectados de MODY 1 segregan niveles normales de insulina ante glucemias bajas pero son incapaces de incrementar la secreción de insulina a niveles más altos de glucosa, es decir que el efecto primario de la glucosa en la secreción de insulina está ausente en estos pacientes lo que explicaría la hiperglucemia más severa observada, por lo que frecuentemente requieren insulina para su tratamiento.

De esta gran familia, unos al diagnóstico y otros durante el seguimiento (más del 90%), desarrollan hiperglucemia en ayunas, 30% requieren insulina en 3 a 25 años, y aproximadamente 30% desarrollan complicaciones micro y macrovasculares de la diabetes si están mal controlados.

Se ha demostrado una baja respuesta de la insulina a la SOG en una edad joven y antes de que se desarrolle la intolerancia a la glucosa. La anormal respuesta secretoria de insulina, aunque modesta en magnitud, parece ser una manifestación del defecto genético primario y el mayor factor patogénico que lleva a la diabetes.

Estudios realizados en individuos prediabéticos para definir las anomalías de la secreción y la acción de la insulina más precoces (test SIVG, infusión de dosis bajas de glucosa determinando la secreción de insulina y su pulsatilidad, progresivo aumento en la dosis de aporte de glucosa, infusión de arginina), indican que:

- Una secreción de insulina alterada y deficiente y no una resistencia insulínica es el defecto primario en el MODY 1, el cual caracteriza la predisposición al desarrollo de diabetes por lo que el diagnóstico de genética molecular tiene implicaciones pronósticas.
- Los sujetos prediabéticos muestran una respuesta secretoria normal de insulina a la glucosa en concentraciones por debajo de 7 mmol/l (126 mg/dl), pero por encima de esta concentración hay una respuesta marcadamente atenuada.
- La sensibilidad a la glucosa en los sujetos prediabéticos no mejora tras una infusión de dosis bajas de glucosa como lo hace en el sujeto normal y en no diabéticos MODY 3 y MODY 2.
- En respuesta a la infusión de arginina los sujetos prediabéticos y diabéticos MODY 1 exhiben un defecto en la secreción de insulina y glucagón, sugiriendo un defecto en un paso común que

regula la secreción de las células α y β o una disminución de las células α y β .

El protocolo de infusión de glucosa para el aumento de secreción de insulina permite diferenciar el MODY 1, 2 y 3. No se produce incremento de la secreción de insulina en el MODY 1 pero si lo hace en el 2 y en el 3.

Hay que seguir estudiando periódicamente a los portadores de la mutación aunque sean normales en la evaluación inicial, y tratar a todos para evitar las complicaciones crónicas de la enfermedad.

En resumen, en el MODY 1 las mutaciones genéticas se asocian con una incapacidad para incrementar la secreción de insulina cuando la concentración de glucemia se incrementa por encima de 7-8 mmol/l (126-144 mg/dl), y el efecto normal de primación de la glucosa sobre la secreción de insulina se pierde, lo que lleva a un grado de hiperglucemia más severo que en el déficit de GCK y por esto estos sujetos más frecuentemente precisan insulina para su control. Estas alteraciones son evidentes en sujetos prediabéticos que tienen mutaciones de MODY 1 con niveles normales de glucosa, sugiriendo que el defecto de la célula β es un defecto patogénico primario en el síndrome diabético de estos sujetos.

MODY 3

Se debe a mutaciones de HNF 1 α ⁽⁶⁾. La mayoría de las mutaciones se han encontrado en la región codificante, aunque otras se han observado en la zona reguladora (en el promotor).

Es la causa más frecuente de MODY en el Reino Unido. De 71 familias con 562 sujetos el 62% son Mody 3, el 14% Mody 2, el 5,6% Mody 4, el 2,8% Mody 1 y el 5,6% Mody X. En Alemania las alteraciones del HNF-1 suponen el 36%, del HNF 4 a el 9%, de la GCK el 8%, no encontrando mutaciones en el HNF1 β ni en el IPF1.

En ellos hay una considerable variación en el fenotipo dentro de las familias y en las distintas familias. Habitualmente los individuos no son obesos. La diabetes generalmente se expresa en la parte final de la infancia o en la edad adulta precoz. Los niveles de glucemia en ayunas son muy variables y empeoran con la edad. Hay un progresivo e importante deterioro en la función de la célula β , con una disminución en la secreción de insulina con la edad, que lleva a un incremento en el riesgo de las complicaciones microvasculares (21% de los pacientes hacen retinopatía y 22% nefropatía) y, un incremento en los requerimientos de tratamiento con insulina. En Francia en pacientes con MODY 3 y diabetes de más de 2 años de evolución, hay un 79% de retinopatía y 81% de nefropatía.

En los sujetos no diabéticos con mutaciones en el gen HNF1 α presentaban una disminuida respuesta secretoria de la insulina cuando los niveles de glucemia exceden de 8 mmol/l (145 mg/dl), con un déficit severo de insulina e insulín-resistencia que parece ser secundaria a la hiperglucemia y a la obesidad

Estos pacientes tienen un bajo umbral renal para la glucosa que parece preceder al desarrollo del defecto en la célula β , por ello la gran prevalencia de proteinuria.

Este tipo de MODY se expresa en la pubertad y el 70% de los pacientes están afectados a los 30 años.

El HNF 1 α se expresa en el páncreas e hígado pero también en otros órganos como el riñón. Defectos tubulares renales se han encontrado en ratones Knock-out para HNF1 α . El estudio realizado en humanos con mutaciones de este gen encuentra resultados heterogéneos, algunos presentan defectos en la reabsorción renal de glucosa, fosfato y aminoácidos.

MODY 4

Debido a mutaciones en el factor de transcripción de insulina IPF1 (insulin promoter factor 1), también conocido en la actualidad como PDX1 (pancreatic duodenal homeobox gene 1) y por otras siglas⁽⁷⁾. Este gen se expresa en el duodeno y páncreas del embrión y se mantiene la expresión en el páncreas adulto, principalmente en la célula β . Es necesario para el crecimiento y diferenciación pancreática en ratas y en humanos. Se localiza en el cromosoma 13q12. El IPF1 regula el desarrollo pancreático y la expresión del gen de la insulina.

Se han encontrado mutaciones en familias con MODY y también en sujetos con DM tipo 2 de comienzo precoz (entre los 20 y 40 años). En el MODY 4 su presentación es tardía, en la edad adulta temprana. El fenotipo es variable, desde alteración de la tolerancia a la glucosa (ATG) a diabetes franca.

La mutación homocigota dominante negativa del IPF1 lleva a agenesia pancreática en humanos y la mutación heterocigota a MODY 4. También se han descrito alteración moderada del gen en casos de DM tipo 2.

El IPF1 además de transactivador de la insulina, activa GLUT2 y el gen de la GCK.

Tienen severa alteración de la secreción de la insulina sin insulinoresistencia. Hay referidas pocas complicaciones micro y macrovasculares

MODY 5

Debido a mutaciones de gen de la HNF1 β , el cual funciona como homo o heterodímero con el HNF1 α ⁽⁸⁾. En estos pacientes también se asocia a la diabetes una alteración funcional renal precoz, que suele manifestarse antes de la enfermedad diabética. Insuficiencia renal, quistes renales y proteinuria se han encontrado en sujetos con estas mutaciones. Hattersley (UK) han descrito un feto que tenía insuficiencia renal con quistes renales y ausencia de nefronas y presentaba esta mutación. Todo esto sugiere que el HNF1 β es crucial para el desarrollo de nefronas.

Experiencia Española en la diabetes tipo MODY

A. Costa y cols.⁽¹⁴⁾ estudian 10 familias MODY españolas y evidencian que el 50% presentan MODY 3, 20% son MODY 2 y 30% no clasificadas.

En el estudio realizado por nuestro grupo en colaboración con la Dra C. Ballannée, se ha evidenciado que de 13 familias con diabetes tipo MODY el 61,5% son MODY 2, el resto de las familias

están siendo tipificadas genéticamente para la búsqueda de mutaciones en otros genes causantes de MODY (datos personales no publicados).

Bibliografía

1. Matschinsky FM, Glaser B, Magnuson MA. Pancreatic β cell-Glucokinase. Closing the gap between theoretical concepts and experimental realities. *Diabetes* 1998;**47**:307-315.
2. Habener JF, Stoffers DA. A newly discovered role of transcription factors involved in pancreas development and the pathogenesis of diabetes mellitus. *Proc Assoc Am Phys* 1998;**110**:12-21.
3. Appleton M, Hattersley AT. MODY: a missed diagnosis. *Diabetic Med* 1996;**13**(Supl 2):3.
4. Yamata K, Furuta h, Oda O, Kaisaki PJ, Menzel S, Cox NJ y cols. Mutations in the hepatocyte nuclear factor 4 alpha gene in maturity-onset diabetes of the young (MODY1). *Nature* 1996;**384**:458-460.
5. Froguel PH, Vaxillaire M, Sun F, Velho G, Zouali H, Butel MO y cols. The glucokinase locus on chromosome 7p is closely linked to early onset non insulin dependent diabetes mellitus. *Nature* 1992;**356**:162-164.
6. Yamata K, Oda N, Kaisaki PJ, Menzel s, Furuta H, Vaxillaire M y cols. Mutations in the hepatocyte nuclear factor 1 alpha gene in maturity-onset diabetes of the young (MODY3). *Nature* 1996;**384**:455-458.
7. Stoffers DA, Ferrer O, Clarke WI, Habener JF. Early-onset type 2 diabetes mellitus (MODY 4) linked to IPF1. *Nature Genetics* 1997;**17**:138-139.
8. Horikawa Y, Iwasaki N, Hara M, Furuta H, Hinokio Y, Cockburn BN. Mutations in hepatocyte nuclear factor-1 β gene (TCF2) associated with MODY. *Nature Genetics* 1997;**17**:384-385.
9. Hattersley AT, Turner RC, Permutt MA. Linkage of type 2 diabetes to glucokinase gene. *Lancet* 1992;**339**:1307-10).
10. Gidh-Jain M, Zhong Xu L, Froguel PH, Velho G, Vaxillaire M, Cohen D y cols. Structure/Function studies of human β cell glucokinase. *J Biol Chem* 1993;**268**:15200-4.
11. Bell GI, Pilkis SY, Weber IT, Polonsky K. Glucokinase mutations, insulin secretion and diabetes mellitus. *Annu Rev Physiol* 1996;**58**:171-186.
12. Froguel PH, Zouali H, Vionnet N y cols. Familial hyperglycemia due to mutations in glucokinase. Definition of a subtype of diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993;**328**:697-702.
13. Hattersley AT, Turner RC. Mutations of the glucokinase gene and type 2 diabetes. *Q J Med* 1993;**86**:227-232.
14. Costa A, Conget Y, Vidal J, DellAnna C, Ferrer J, Velho G y cols. Caracterización genotípica y metabólica de 10 familias españolas con diabetes tipo MODY. *Avan Diabetetol* 1998;**14**(supl1) 10.
15. Velho G, Froguel PH, Clement K, Pueyo ME, Rokotoambina B, Zouali H y cols. Primary pancreatic beta-cell secretory defect caused by mutations in glucokinase gene in kindreds of maturity onset diabetes mellitus of the young. *Lancet* 1992;**340**:444-448.
16. Hattersley AT, Beards F, Ballantyne E, Appleton M, harvey R, Ellard S. Mutations in the glucokinase gene of the fetus result in reduced birth weight. *Nature Genetics* 1998;**19**:268-270.
17. Fajans SS. Scope and heterogeneous nature of maturity-onset diabetes of the young (MODY). *Diabetes Care* 1990;**13**:49-64.

Diabetes mellitus secundaria a alteraciones del páncreas

M. Gussinyé, N. Potau, R. Tormo, A. Carrascosa

La patología pancreática que puede cursar o evolucionar a diabetes mellitus son: 1°. La fibrosis quística de páncreas, 2°. La hipoglucemia por hiperinsulinismo neonatal, 3°. La pancreatitis. 4°. Enfermedades de depósito. Aquí trataremos sólo de las dos primeras.

Fibrosis quística

Descrita por primera vez por Anderson en 1938 como entidad clínica y anatomopatológica, en 1950 Farber introdujo el nombre de mucoviscidosis por las secreciones excesivamente espesas, en 1951 Di Sant Agnese describió el exceso de cloro en el sudor de estos pacientes, fundamental para el diagnóstico precoz de la enfermedad. En 1985 se describió la localización del gen en el brazo largo del cromosoma 7, el gen responsable de la enfermedad se aisló en 1988, pero ya en 1980 se describió la posibilidad de la aparición de diabetes mellitus por afectación concomitante del páncreas endocrino.

La fibrosis quística es la enfermedad genética más común, con una incidencia en la raza caucásica de 1 por cada 2.500 recién nacidos; en otras razas la incidencia es mucho menor, en negros americanos es de 1 por cada 17.000 y en los polinesios de 1 cada 90.000. Su herencia es autosómica recesiva, son heterocigotos 1 de cada 25 caucásicos. La alteración está localizada en el brazo largo del cromosoma 7 que da lugar a una proteína anómala, CFTR (regulador transmembrana de la fibrosis quística), que se ha encontrado en la mucosa respiratoria y en el páncreas. Se han descrito hasta 600 mutaciones que dan lugar a la fibrosis quística.

La presencia del CFTR provocaría una alteración del flujo de iones y agua dentro y fuera de la célula, originando el espesamiento del moco en las vías respiratorias y secreciones espesas en páncreas que pueden llegar a obstruir los acinis y también los conductos biliares.

En el páncreas los ductos intralobulares, al estar taponados por secreciones espesas, se dilatan y progresivamente las células acinares y el conducto proximal desaparecen, reemplazados por tejido fibroso y grasa. Esta progresiva fibrosis pancreática también puede afectar a la larga el páncreas endocrino, dando lugar a una disminución de los islotes o su desaparición y por tanto a una hipoin-sulinemia y diabetes mellitus. Pero no afecta sólo a las células β , sino también a las células α , con disminución de la secreción de glucagón.

La presentación de diabetes en la fibrosis quística es cada vez más frecuente, debido a la supervivencia de estos pacientes, secundario a los adelantos que se han realizado en los últimos años tanto en el control, mejorando el estado nutricional del paciente, como en el tratamiento de las complicaciones pulmonares o intestinales que van sufriendo.

La presentación clínica es muy incipiente, parecida a la diabetes tipo Mody o a la diabetes tipo II. Desde la intolerancia a la glucosa, en el test de tolerancia oral, a la instauración de una diabetes franca, pueden pasar muchos años, por mantenerse una secreción residual de insulina, al ser muy lenta la destrucción de las células β , por este motivo es muy raro que presenten cetosis.

El diagnóstico se realiza casi siempre por un análisis de control o por una exploración programada del test de tolerancia oral a la glucosa. La HbA1c no nos sirve como diagnóstico precoz, ya que la clínica típica de diabetes no la acostumbran a presentar hasta en fases muy tardías, de la misma manera que sucede en la diabetes tipo II o en las tipo Mody. Algunas veces la diabetes se manifiesta en el curso del trasplante de pulmón o de hígado, secundario al tratamiento inmunosupresor con corticoides y FK.

El tratamiento con insulina (el tratamiento con antidiabéticos orales no se ha demostrado su efectividad), deberá iniciarse en cuando se presente una curva diabetógena en el test de tolerancia oral a la glucosa, a los 120 minutos una glucemia igual o superior a 200 mg/dl. El motivo de iniciar precozmente el tratamiento con insulina está en el efecto anabolizante de ella, para conseguir una mejoría del estado nutricional que conlleva a una disminución de las infecciones pulmonares.

Las pautas de insulinización deberán ser siempre, como en cualquier tipo de diabetes, individualizadas y lógicamente igual al de la diabetes tipo I. Al inicio las dosis de insulina serán de 0,2-0,3 Kg/día en dos dosis y con el transcurso de la evolución se precisarán dosis superiores. Se debe ser permisivo en el control y no intentar como meta glucemias ideales, debido al déficit de glucagón concomitante que presentan, por el peligro de hipoglucemias.

La dieta será libre totalmente e hipercalórica, con la única limitación de los azúcares de rápida absorción. Los suplementos nutricionales pueden administrarse en forma de fórmulas ricas en fibra.

La posibilidad de la aparición de complicaciones, aunque no hay estudios de larga evolución, parece que es parecida al de cualquier otro tipo de diabetes; los controles de la retinopatía, nefropatía y neuropatía deberán realizarse periódicamente.

En estos pacientes, cuando es necesario el trasplante pulmonar

Hospital Materno-Infantil «Vall d'Hebrón», Universidad Autónoma, Barcelona.

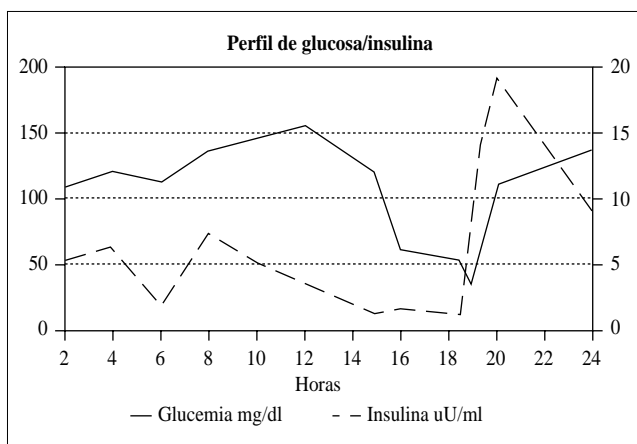


Figura 1. Paciente de 18 años de edad, observemos como presenta glucemias inferiores a 60 mg/dl y el índice G/I inferiores a 3, al mismo tiempo glucemias superiores a 140 mg/dl.

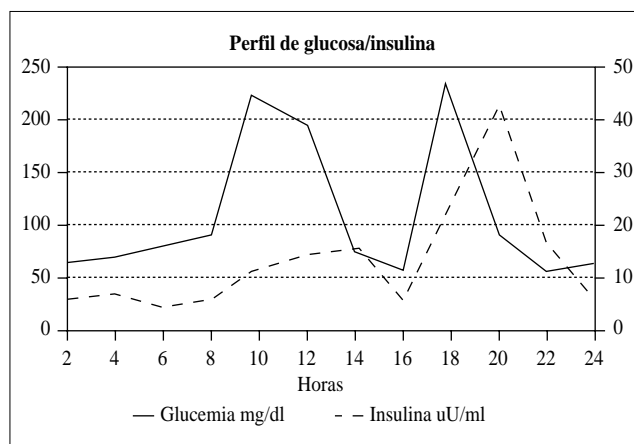


Figura 2. Paciente de 9 años de edad, observemos como presenta glucemias inferiores a 60 mg/dl y el índice G/I inferiores a 3, al mismo tiempo glucemias superiores a 140 mg/dl.

o hepático, sería indicativo aprovechando el tratamiento inmunosupresor, el realizar el trasplante de células β pancreáticas. Ya hay estudios realizados con dos años de evolución y con buenos resultados.

Nuestra experiencia en diabetes en fibrosis quística de páncreas es que han precisado tratamiento con insulina 9 pacientes en que se diagnosticó la diabetes en edades comprendidas entre 11 y 18 años; a 6 de ellos se les ha realizado trasplante pulmonar con lo que serían candidatos a beneficiarse del trasplante de células β ; uno se manifestó la diabetes en el período inmediato al trasplante, favorecido por el tratamiento inmunosupresor. Las dosis de insulina que han recibido han sido de 0,2-0,3 U/Kg/día, en los períodos iniciales a dosis de 0,7-0,8 U/Kg/día a los 3-4 años de evolución, después de ser transplantados la dosis se incrementa a 1,25-1,75 U/Kg/día. La HbA1c se encuentra entre los rangos de 5,8-7,4%. Hemos realizado 48 test de tolerancia oral a la glucosa, habiendo abatido 13 curvas patológicas con glucemias a los 120 minutos superiores a 200 mg/dl, 10 han resultado intolerantes a la glucosa con glucemia a los 120 minutos superiores a 140 mg/dl y 25 han presentado una glucemia a los 120 minutos normal (inferior a 140 mg/dl).

En resumen, a los pacientes con fibrosis quística deben realizarse controles periódicos del test de tolerancia a la glucosa para poder diagnosticar una diabetes que pasa desapercibida, al no presentar clínica. La diabetes secundaria a la fibrosis quística debe tratarse igual que la diabetes tipo I pero siendo muy permisivos con la comida. Los controles de las complicaciones serán los mismos que en la diabetes tipo I.

Diabetes secundaria a hipoglucemias por hiperinsulinismo neonatal

Las hipoglucemias neonatales por hiperinsulinismo son secundarias a una inmadurez de las células β pancreáticas, la mayoría de los casos por nesidioblastosis y/o hiperplasia de las células β pancreáticas, cursan con hipoglucemias difíciles de controlar, precisan aportes de hidratos de carbono superiores a 15 mg/Kg/minuto y a

veces tratamiento con inhibidores de la secreción de insulina, diazóxido o con reguladores del transporte transmembrana del calcio, nifedipino. No utilizamos nunca la somatostatina por los efectos que puede tener sobre el desarrollo pondoestatural. Algunas veces, aunque raro, es preciso practicar la pancreatectomía subtotal e incluso total, provocando una diabetes insulino dependiente y un déficit del páncreas exocrino. Normalmente tanto si se ha seguido tratamiento conservador, como si se ha realizado la pancreatectomía subtotal precisan tratamiento médico hasta los 7-8 años de edad, normalizándose en este período la tolerancia al ayuno, no precisando aporte enteral continuo nocturno de hidratos de carbono.

Ha sido descrito por GIL Leibowitz y cols en 1995 la aparición de una curva diabética en el test de tolerancia oral a la glucosa, en los pacientes puberales que precisaron pancreatectomía subtotal en el período neonatal. De 14 pacientes estudiados, 6 se diagnosticaron por el test de tolerancia oral a la glucosa de diabetes (glucemia a los 120 minutos > 200 mg/dl), 5 de ellos precisaron insulina y 1 se controló solo con dieta. Explican como causa probable de la diabetes la pancreatectomía subtotal sufrida o bien a una disrregulación de las células β pancreáticas que llevaría a una disfunción de su secreción.

Nosotros hemos tenido la oportunidad de observar un paciente no pancreatectomizado, que sólo siguió tratamiento médico con alimentación fraccionada cada dos horas y diazóxido a 15-7 mg/Kg/día hasta los 7 años de edad. A los 18 años de edad presentaba una curva diabética en el test de tolerancia oral a la glucosa pero con glucemias matinales inferiores a 120 mg/dl, pero al mismo tiempo presentaba crisis de hipoglucemia clínica y bioquímica que desaparecían con la ingesta de azúcar, como podemos observar en la figura 1, en un perfil de glucosa/insulina de 24 horas captamos dos hipoglucemias con hiperinsulinismo. Actualmente tiene 22 años sigue tratamiento dietético, no ha precisado insulina y la última HbA1c es de 6,8% (normal 4,6-6,6%). De los pacientes que hemos seguido en el transcurso de los años, hay un chico de 16 años, pancreatectomizado, con glucemias completamente normales; un chico de

15 años, no pancreatetectomizado, que a los 11 años era intolerante a la glucosa, actualmente sigue tratamiento dietético y presenta HbA1c de 6,4% (normal 4,6-6,6%); otro chico que siguió tratamiento conservador presenta una curva de glucosa en el test de tolerancia oral con una glucemia de 332 mg/dl a los 120 minutos, y también alterna hipoglucemias con hiperglicemias como podemos observar en la figura 2. Todo esto sugiere que la pancreatetectomía no es la causa de la diabetes en estos pacientes, sino que las células β pancreáticas inmaduras evolucionan a una disregulación en su secreción, demostrada en los dos pacientes que alternan hiperglicemias con hipoglucemias, que a la larga conllevará probablemente a una insuficiencia total de las células β . Pero no debemos olvidar la posibilidad de un efecto tóxico del diazóxido sobre las células β pancreáticas.

El tratamiento para nuestros pacientes ha sido el tratamiento dietético, sin administración de insulina, aunque en la serie de Leiwobitz 5 de 6 han precisado de insulina; también en nuestra serie no tiene relación la pubertad para que presenten una curva de glucosa patológica al test de tolerancia oral a la glucosa.

Bibliografía

- Holl RW, Buck C, Cario H, Wolf A, Thon, Kohne E, Debaitin KM. Diagnosis of diabetes in cystic fibrosis and thalassemia major (letter). *Diabetes-Care* 1998;**21**:671-672.
- Tschopp JM, Brutsche MH, Frey JG, Spiliopoulos A, Nicod L, Rochat T, Morell P. End-stage cystic fibrosis: improved diabetes control 2 years after successful isolated pancreatic cell and double-lung transplantation. *Chest* 1997;**112**(6):1685-1687.
- Wagner K, Webber SA, Kurland G, Boyle GJ, Miller SA, Cipriani L, Griffith BP, Fricker FJ. New-onset diabetes mellitus in pediatric thoracic organ recipients receiving tacrolimus-based immunosuppression. *J Heart Lung Transplant* 1997;**16**(3):275-282.
- Cucinotta D, Arrigo T, De Luca F, Di Benedetto A, Lombardo F, Scoglio R, Sferlazzas C, Magazzu G. Metabolic and clinical events preceding diabetes mellitus onset in cystic fibrosis. *Eur J Endocrinol* 1996;**134**:731-736.
- Lang S, Hansen A, Thorsteinsson B, Nerup J, Koch C. Glucose tolerance in patients with cystic fibrosis: five year prospective study. *BMJ* 1995;**311**(7006):655-659.
- Holl RW, Heinze E, Wolf A, Rank M, Teller WM. Reduced pancreatic insulin release and reduced peripheral insulin sensitivity contribute to hyperglycaemia in cystic fibrosis. *Eur J Pediatr* 1995;**154**:356-361.
- Hayes FJ, O'Brien A, O'Brien C, Fitzgerald MX, McKenna MJ. Diabetes mellitus in an adult cystic fibrosis population. *Ir Med J* 1995;**88**(3):102-104.
- Drotar D, Ievers C. Age differences in parent and child responsibilities for management of cystic fibrosis and insulin-dependent diabetes mellitus. *Behav Pediatr* 1994;**15**(5):265-272, 369.
- Gussinyé M, Toran N, Carrascosa A. Hipoglucemia. En Argente J, Carrascosa A, Gracia R, Rodríguez F (ed.). *Tratado de Endocrinología Pediátrica y de la Adolescencia*. EDIMSA. Madrid 1995.
- Lindley KL, Dunne MJ, Kane C, Shepherd RM, Squires PE, James RFL, Johnson PRV, Eckhardt S, Wakeling E, Dattani M, Milla PJ, Aynsley-Green A. Ionic control of β cell function in nesidioblastosis. A possible therapeutic role for calcium channel blockade. *Archives of Disease in Childhood* 1996;**74**:373-378.
- Leibowitz G, Glaser B, Higazi A, Salameh M, Cerassi E, Landau H. Hyperinsulinemic Hypoglycemia of Infancy (Nesidioblastosis) in Clinical Remission: High Incidence of Diabetes Mellitus and Persistent β -Cell Dysfunction at Long-Term Follow-Up. *JCE & M* 1995;**80**:386-392.
- Eichmann D, Hufnagel M, Quick P, Santer R. Treatment of hyperinsulinaemic hypoglycaemia with nifedipine. *Eur J Pediatr* 1999;**158**:204-206.

Diabetes secundaria a drogas, infecciones y endocrinopatías

M. Rodríguez Rigual

Dentro de la clasificación etiológica que el Comité Internacional de expertos propuesto por la American Diabetes Association, realizó en 1997⁽¹⁾, aparecen dentro del grupo III: «Otros tipos específicos de diabetes», los subgrupos referidos a diabetes secundaria a endocrinopatías, inducida por drogas y por infecciones.

Diabetes inducida por drogas

Por diferentes mecanismos, no siempre bien conocidos, muchas drogas pueden causar alteración de la insulino-secreción. Estas drogas por ellas solas no producen diabetes, pero sí la precipitan en individuos con insulinoresistencia. Definir bien la etiopatogenia es difícil, por el desconocimiento que existe de la relativa importancia de la disfunción de la célula beta y/o de la insulino-resistencia que pueden provocar.

La mayoría de las hiperglucemias son transitorias pudiéndose retirar la insulina cuando ya no se administre el fármaco. Otras drogas sin embargo pueden causar destrucción permanente de la célula beta pancreática como el Vacor (un raticida) y la Pentamidina intravenosa, reacciones afortunadamente raras.

Medicaciones asociadas con hiperglucemia

Corticosteroides

A nivel pediátrico, según el resultado de una encuesta personal realizada a 20 hospitales con gran volumen de asistencia pediátrica, y que fue contestada por 17 de ellos, es la medicación que provoca la inmensa mayoría de los casos de hiperglicemia y diabetes secundarias a ella (Tabla I).

En 1940 Long y cols. demostraron el efecto diabetogénico de los glucocorticoides debido al incremento de la neoglucogénesis. Posteriores estudios^(2,3) también implican a la disminución de la utilización periférica de la glucosa por insulinoresistencia situada a nivel del receptor y mensaje post-receptor de la insulina. Se ha podido ver un incremento rápido de la glucemia (en 24 h) con estos agentes.

Recientemente⁽⁴⁾ se ha demostrado in vivo que los glucocorticoides también tienen en la célula beta pancreática una importante diana para producir su efecto diabetogénico e inhibir la liberación de insulina.

Los glucocorticoides también pueden inducir diabetes a tra-

vés del estímulo de la célula alfa pancreática produciendo hiperglucagonemia y estímulo de la glucogenolisis⁽⁵⁾.

La incidencia de diabetes en pacientes sometidos a corticoterapia ha variado en la literatura del 1% al 28%⁽⁶⁾.

En pacientes con dosis terapéuticas de glucocorticoides (p. ej. en la hiperplasia suprarrenal, Addison...) no hay un daño significativo de la tolerancia a la glucosa, sin embargo sí presentan un aumento de la insulinemia en contra del insulino antagonismo⁽⁷⁾.

Se conoce que muchos de los efectos adversos de los corticoides pueden reducirse mediante la terapia a días alternos, pero el efecto de esta pauta sobre la intolerancia a la glucosa no ha sido estudiada adecuadamente⁽⁸⁾.

En pacientes con intolerancia a la glucosa previa o diabéticos el efecto de los glucocorticoides puede ser prolongado y llegar a desencadenar el coma diabético hiperosmolar no cetósico⁽⁹⁾.

El efecto de los glucocorticoides sobre el metabolismo hidrocarbonado en los pacientes susceptibles está en relación con la dosis. Generalmente ocurre cuando se emplean de forma sistémica, pero, empleándolos en forma tópica por períodos prolongados en áreas de gran superficie y más con el uso de curas oclusivas (p. ej. psoriasis...), también se ha descrito el efecto hiperglucemiante⁽¹⁰⁾.

Aunque todos los glucocorticoides pueden inducir intolerancia a la glucosa, los que están oxigenados en las posiciones 11 y 17, como la hidrocortisona y la presencia de 1,2 doble enlace en el anillo A (prednisona y prednisolona) tienen más efectos diabetogénicos⁽¹¹⁾.

Tabla I Relación de casos de diabetes secundaria a endocrinopatías, drogas e infecciones en pediatría

	Contestaciones positivas
Por endocrinopatías	0
Por drogas	
Corticoides	8
L. Asparraginasa	2
Tacrólimus	1
Didanosina	1
Por infecciones	
VIH	1
Citomegalovirus	1 (neonatal)

Encuesta realizada en 17 hospitales

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

Tabla II Características de la diabetes secundaria a drogas en 5 pacientes

Casos	Sexo	Edad diag.	Antec. Familiar diabetes	Patología de base	Tto. en el momento debut diabetes	Recaídas diabetes (evolución)	Tto. en recaídas	Tiempo del tto. antes diab.	Síntomas al debut	Glucemia (mg/dl)	Ceto- acidosis	Colesterol (mg/dl)
1	V	15a 5 m	No	LLA (2ª LMA-M4)	- Prednisona (60 mg/m ²) 1 mes	2 (exitus)	Corticoides Asparraginasas (2)	1 mes	Poliuria Polidipsia 20 horas	726	No	334
2	M	7a 10m	No	LLA	Prednisona 20 mg/m ² 5 días	2 (exitus)	Dexametasona Asparraginasas (1) 25.000 U/m ² durante 3 días	5 días	Asintomát. glucosuria+++	331	No	115
3	V	6a 6m	Madre DMID	LLA	Prednisona 60 mg/m ² 3 semanas Asparraginasas (1) 10.000 U/m ² 4 días	6 (remisión)	Corticoides Asparraginasas (2)	21 días	Poliuria Polipsia Deshidratación	783	No	203
4	M	11a 10m	2 primos DMID abuela DNNID	Tumor cerebral Glioblastomas	Dexametasona 0,3 mg/kg/d	-	-	60 días	Poliuria Polidipsia Prurito vulvar	203	No	-
5	M	11a 8m	Madre DMNID	Craneofaringioma intervenido Hepatopatía	Hidrocortisona 20 mg/m ² /día	1 (Sínd. de insulinorre- sistencia)	DDAVP 20 mcg/d Tiroxina 100 mcg/d Isoniacida 300 mg/d	50 días	Poliuria Polidipsia 24 horas	425	No	443

(1) Kidrolase, (2) Erwinase.

L-Asparraginasas

En la encuesta referida anteriormente el tratamiento con asparraginasas fue la 2ª causa de desencadenar diabetes de origen medicamentoso.

La asparraginasas es un enzima que cataliza la desaparición de la asparraginas y puede inhibir el crecimiento de las células malignas que necesitan el aporte exógeno de este aminoácido.

Es usado principalmente en la inducción de la remisión de los niños con leucemia linfoblástica (LLA). En estos pacientes se usa unida a los corticoides y la aparición de la diabetes ocurre aproximadamente en un 10% de ellos⁽¹²⁾.

La forma clínica y bioquímica de aparición de la diabetes puede variar desde poco severas, con hiperglucemia mediana y escasa sintomatología clínica, a formas severas con cetoacidosis⁽¹³⁾. También se ha descrito como complicación del tratamiento la pancreatitis aguda hemorrágica por efecto citotóxico directo sobre éste órgano con posible evolución fatal.

Se ha implicado en la patogénesis de la diabetes inducida por la asparraginasas la hiperglucagonemia por su acción sobre la célula alfa pancreática⁽¹⁴⁾, la interferencia del fármaco con la producción o la liberación de la insulina e incluso la insulinorresistencia periférica⁽¹²⁾ pero el mecanismo patogénico realmente no está bien conocido.

Dada la relativa alta frecuencia de aparición de diabetes en los niños afectados de LLA en tratamiento con L-Asparraginasas, casi siempre en combinación con esteroides lo que aumenta aún más el riesgo, y no siempre de evolución benigna, es aconsejable la determinación periódica de glucosurias y glucemias en ellos para detectarla precozmente.

A propósito de 5 casos clínicos

En las tablas II y III presentamos nuestra experiencia en 5 casos de diabetes secundaria a estos fármacos.

Se trata de 2 varones y 3 mujeres con edades comprendidas entre 6 a. 6 m. y 15 a. 5 m. Tres de ellos (60 %) tenían antecedentes en familiares de 1º y/o 2º orden de diabetes tipo 1 ó 2.

La patología de base que motivó el tratamiento con los medicamentos que desencadenaron la diabetes fue en todos ellos oncológica (no tenemos en nuestro hospital ningún caso de diabetes motivada por tratamiento de otras patologías); 3 leucemias linfoblásticas agudas, un glioblastoma y un craneofaringioma. Considerando que el nº de leucemias linfoblásticas tratadas de similar manera en el curso de los años en que aparecieron los 3 casos descritos fue de 50 podemos comprobar que en nuestra serie la incidencia de diabetes en ellos es del 6%.

Tabla III Características del tratamiento insulínico en 5 pacientes afectos de diabetes secundaria a drogas

Caso	Nº inyecciones	Tipo insulina precisada	Máxima dosis insulina (U/kg/día)	Dependencia	Duración	Dieta	Educación
1	4	Rápida	0,6	No	9 días	±	Muy básica
2	3-4	Rápido	0,3	No	4 días	±	Muy básica
3	4	Rápida + NPH	1,2	No	30 días	Sí	Mediana intensidad
4	2 + dosis suplementaria	Rápida + NPH 20:80 30:70	?	No	≈ 25 días	?	?
5	3-4	Rápida	0,3	No	12 días	Sí	Mediana intensidad

La clínica, fundamentalmente poliuria y polidipsia, apareció tras un período de 5 a 60 días de iniciado el tratamiento.

La glucemia para considerar el diagnóstico-tratamiento insulínico fue superior a 200 (de 203 a 783 mg/dl). En ningún caso hubo cetoacidosis ni tan apenas cetonuria. El colesterol frecuentemente se halló elevado en nuestros casos; esto puede ser debido a diversa etiopatogenia, no obstante, conviene tenerlo en cuenta para adoptar las medidas dietéticas-terapéuticas oportunas.

Los fármacos utilizados en el momento en que se inició la diabetes fueron corticoides en el 100% de los casos (Prednisona 60%, Dexametasona 20%, Hidrocortisona 20%). Sólo corticoides, sin ningún otro fármaco, se administraban en 3 casos aunque en uno de ellos posteriormente recidivó la diabetes al emplear corticoides + asparraginasa, por lo que también son 3 casos los que presentaron diabetes con esta asociación medicamentosa. En ocasiones la diabetes se ha producido con *asparraginasa Kidrolase* (derivada de la *E. coli*) pero también empleando *asparraginasa Erwinase* (derivada de la *Erwinia Chrysantharii*), empleada por haberse presentado reacciones alérgicas a la anterior.

El caso nº 5, afecto de una hepatopatía no bien filiada, realizó una recaída de la diabetes estando siendo tratado con Vasopresina y Tiroxina como tratamiento sustitutivo tras las intervención del craneofaringioma, e Isoniacida por viraje tuberculínico; presentaba cifras elevadas de insulina y péptido C diagnosticándose de Síndrome de insulinoresistencia.

Para el tratamiento de la diabetes se optó por emplear dosis fraccionadas de insulina rápida media hora antes de las tomas, siempre que la glucemia determinada en ese momento fuera superior a 150 mgr/dl y empleando generalmente de 1 a 2 u de Insulina para cada 50 mgr que la glucemia superase los 150 mgr/dl adaptando estas dosis en cada caso en función de la respuesta glucémica obtenida. El caso nº 3 precisó añadir insulina NPH para controlar la glucemia por la noche.

El caso nº 4 no fue tratado en nuestro centro. La duración del tratamiento insulínico varió en cada caso y en cada recaída de los casos, pero el máximo de días de insulinización osciló entre 4 y 30 días.

Ningún paciente ha evolucionado a la dependencia definitiva de la insulina a pesar de haber presentado varias recaídas de la diabetes durante la evolución de la terapia oncológica; únicamente el

caso 5 presenta en la actualidad una diabetes tipo 2 con hiperinsulinemia controlable con dieta.

La atención diabetológica a estos pacientes no debe olvidar el tratamiento dietético que hubo de ser mas riguroso en 2 de nuestros casos y la educación diabetológica adaptada a esta especial situación.

Tacrólimus

Se trata de un nuevo agente inmunosupresor. FK 506 (Tacrólimus) empleado tras los trasplantes de órganos (hígado, riñón, corazón) para prevenir el rechazo.

Se administra en asociación con otros inmunosupresores, aza-tioprina, corticoides a bajas dosis o como monoterapia, bien como primera terapia o cuando se ha producido el rechazo del injerto con otros tratamientos inmunosupresores o no se toleran estos.

El mecanismo patogénico de la alteración del metabolismo hidrocarbonado no es bien conocido aunque se ha atribuido a resistencia periférica a la insulina o por cambios en la respuesta las células de los islotes pancreáticos a la hiperglucemia lo que se traduce en la inhibición de la secreción de insulina que en ocasiones requiere terapia sustitutiva con ella o con antidiabéticos orales⁽¹⁵⁾.

Así pues, entre las complicaciones de la terapia con Tacrólimus se ha referido diabetes insulino-dependiente en un 10% de los tratamientos pero es de evolución temporal⁽¹⁶⁾.

Didanosina

La didanosina es una droga antiretroviral comúnmente usada para tratar la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana. Tras su administración se han registrado casos de hiperglicemia y diabetes asociada, usualmente a pancreatitis y también un caso de síndrome diabético hiperosmolar no cetósico⁽¹⁷⁾. En la población pediátrica la aparición de diabetes como reacción adversa a esta droga ha sido encontrada en el 2% de los pacientes tratados.

Otras drogas y diabetes

En la encuesta referida en este artículo (Tabla I) se preguntó específicamente por la existencia en los diversos hospitales de casos de diabetes secundarios a las drogas que en la bibliografía mé-

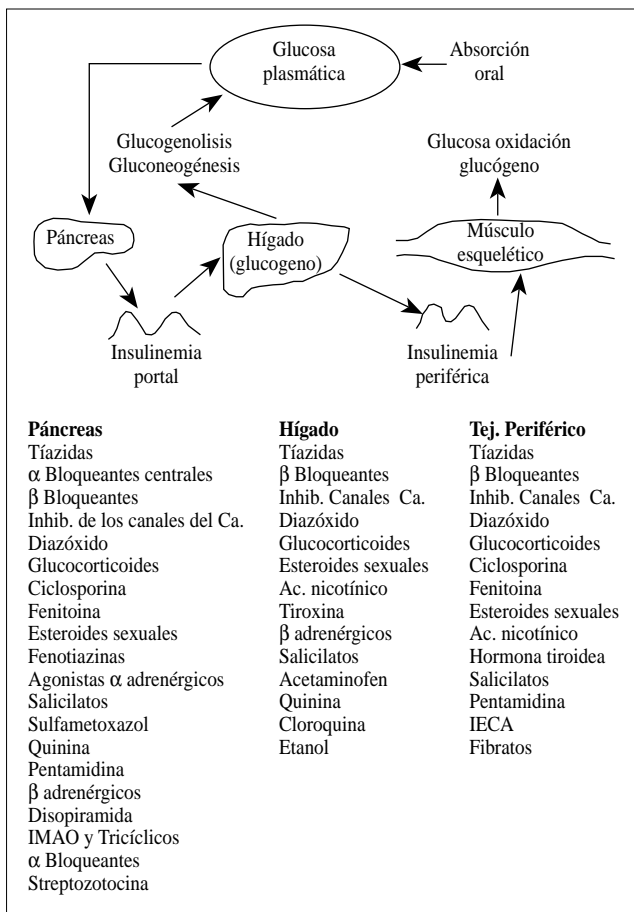


Figura 1. Potencial lugar de acción de las drogas que influyen en el metabolismo de la glucosa (Pandit y cols. Ann Ins Med 1993;118).

dica aparecen como las más relativamente frecuentes desencadenantes de diabetes; además de los glucocorticoides, el ac. nicotínico, hormona tiroidea, Diazóxido, Beta-adrenérgicos, Tiazidas, Dilantin, Alfa-interferón, Pentamidina y otros. Las respuestas a nivel pediátrico, sólo fueron positivas para los tratamientos que anteriormente hemos descrito deduciéndose pues que la diabetes secundaria al resto de drogas es muy poco frecuente.

Mostramos a continuación una serie de estos medicamentos que pueden alterar la homeostasis de la glucosa y de la insulina (Fig. 1) y el (posible en unos casos, comprobado en otros) lugar de su actuación; aunque los mecanismos intrínsecos que ejercen a nivel pancreático, hepático periférico pueden ser múltiples⁽¹¹⁾.

Diabetes e infecciones

Virus VIH y diabetes

Aunque en la encuesta realizada para este pequeño estudio sólo ha sido notificado un caso de diabetes en un niño afecto de SIDA, creemos que es significativa su aparición porque muy probablemente será una patología que veremos aumentar.

El desarrollo de técnicas de «diagnóstico temprano» como la reacción en cadena de la polimerasa, y la determinación del estatus

y pronóstico de la enfermedad determinado por la carga viral, las terapias con nuevas drogas antiretrovirales (incluyendo combinaciones) y las efectivas profilaxis antibióticas en los niños infectados han cambiado dramáticamente la evolución de la enfermedad en los últimos años.

Al tiempo que los niños con inmunodeficiencia van viviendo más años (actualmente niños con infección VIH perinatal, pueden encontrarse en la segunda década de la vida) van apareciendo problemas médicos como la diabetes, cáncer, fallos del crecimiento, depresión, etc...⁽¹⁸⁾.

El páncreas puede ser directamente afectado por las infecciones diseminadas o neoplasmas. Las lesiones son generalmente asintomáticas y son descubiertas en la autopsia⁽¹⁹⁾, sin embargo, la causa más importante de disfunción pancreática en los pacientes con SIDA es el efecto tóxico de las drogas (pentamidina, didanosina, zalcitabina intravenosas). La pentamidina i.v. también puede provocar hipoglucemia seguida o no de diabetes. Si se produce un incremento sérico de la amilasa y/o lipasa, que deben ser controladas periódicamente en estos pacientes, estas drogas potencialmente tóxicas deben ser suspendidas.

En un estudio realizado en una clínica universitaria para pacientes infectados por VIH⁽²⁰⁾ (1392 casos) aparece diabetes en el 2% de estos pacientes relacionándola con la pérdida de peso, el estado más avanzado de la enfermedad, disminución de los linfocitos CD4, y la inducción por drogas, especialmente como resultado de la corticoterapia, acetato de megestrol, pentamidina y didanosina.

De todo esto se deduce que la glucemia debe ser monitorizada frecuentemente en pacientes infectados por VIH en tratamiento con Didanosina y otras drogas causantes de hiperglucemia.

Otros virus

Algunos virus han sido asociados con la destrucción de las células beta: Ej. pacientes afectados de rubeola congénita pueden desarrollar diabetes, si bien es conocido que la mayoría de ellos tienen HLA y marcadores inmunológicos característicos de diabetes tipo 1. También el coxackie B, el citomegalovirus, adenovirus y virus de la parotiditis han sido implicados en la inducción de ciertos casos de diabetes⁽¹⁾.

Recientes estudios usando un modelo murino transgénico han contribuido a entender la patogénesis de la enfermedad autoinmune inducida por virus y han dado pie a diseñar nuevas formas de inmunoterapia⁽²¹⁾.

Diabetes en otras endocrinopatías

Varias enfermedades endocrinas se asocian con diverso grado de intolerancia a la glucosa debida a la hipersecreción mantenida de hormonas, bien con acciones antagonistas a la de la insulina; p. ej., GH, glucocorticoides, catecolaminas, glucagón, o bien que interfieren la insulina secreción; p. ej., catecolaminas, hipokaliemia. Así pues, enfermedades como la acromegalia (o adenoma secretor de GH en pediatría), el Síndrome de Cushing, el Feocromocitoma, el aldosteronismo primario, el hipertiroidismo, el glucagonoma y otras patologías pueden llegar a desarrollar una diabetes de forma secundaria.

La diabetes secundaria a otras endocrinopatías es generalmente de grado moderado y la diabetes manifiesta, con hiperglucemia sintomática es poco común; si esto ocurre suele ser porque subyace una predisposición genética en el mismo individuo con defectos preexistentes de la secreción de insulina⁽²²⁾.

Las complicaciones propias de la diabetes; retinianas, renales, neurológicas, etc.. son poco comunes en pacientes con diabetes secundaria a otras endocrinopatías.

La hiperglucemia desaparece cuando el exceso de la hormona causante se resuelve⁽¹⁾.

Entre las contestaciones de los 17 pediatras-endocrinólogos encuestados en nuestro país sobre la existencia de diabetes secundarias a endocrinopatías no hay ninguna contestación positiva clara.

La situación más frecuente a nivel pediátrico es la asociación de diabetes a hipertiroidismo. La hormona tiroidea en exceso reduce la tolerancia a la glucosa a través de varios factores⁽²³⁻²⁴⁾; Incrementando su absorción desde el intestino, incrementando la actividad del sistema simpático lo que reduce la insulino secreción; Aumentando la producción hepática de glucosa y dificultando la captación por los tejidos, además, también producen una alteración en la supresión del glucagón ante la ingestión de glucosa. La tolerancia a la glucosa se normaliza tras el tratamiento de la tirotoxicosis.

Bibliografía

- Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. The Expert Committee. *Diabetes Care* 1997;**20**(7): 1183-97.
- The effect of glucocorticoids on insulin action. *Ashmore J Diabetes* 1964;**13**:349-354.
- Pagano G, Cavalco-Perin P, Cassader M, Bruno A, Ozzello A y cols. An in vivo and in vitro study of the mechanism of predni-induced insulin resistance in healthy subjects. *Jour Clis-Inv* 1983;**72**:1814-1820.
- Ostenson CG, Gustafsson J, Efendic S; OK ret S. Pancreatic beta cells are important targets for the diabetogenic effects of glucocorticoids. *J Clin Invest* Oct 1997;**15**,100(8):2094-8.
- Chan JC, Cockram CS. Drug-induced disturbances of carbohydrate metabolism. *Adverse Drug React Toxicol Rev* 1991;**10**:1-29.
- Liebermam P, Patterson R, Knuske R. Complications of long-term Steroid therapy for asthma. *J of Allergy and Clin Immunology* 1972;**49**:329-33.
- Perley M, Kipnis DM. Effect of glucocorticoids on plasma insulin. *New Engl J Med* 1966;**274**:1237-1241.
- O'Byrne S, Feely J. Effects of Drugs on glucose Tolerance in Non Insulin Dependent Diabetic (Pqrt I-II). *Drugs* 1990;**40**(2):203-219.
- Corcoran FH, Granatir RF, Schlang HA. Hyperglycemic hyperosmolar nonketotic coma associated with corticosteroid therapy. *J Fla Med Assoc* 1971;**58**:38-9.
- Cornell RC, Stoughton RB. The use of topical steroids in psoriasis. *Dermatologic Clin* 1984;**2**:397-409.
- Pandit MD, Burke J, MA RPh, Gustafson MD, Minocha MD, Peiris MD. Drug Induced Disorders of glucose Tolerance. *Ann Int Med* 1993;**118**(7):529-39.
- Wang YJ, Chu HY, Shu SG, Chi CS. Hiperglycemia induced by chemotherapeutic agents used in acute lymphoblastic leukemia: report of three cases. *Chung Hua I Hsuch Tsa chih (Taipei)* Jun 1993;**51**(6):457-61.
- Skomra S, Przybylska T. Transient diabetes mellitus with Ketoacidosis via child during the treatment of acute lymphoblastic leukemia with L-asparaginasa. *Pol Tyg Lek* 1992 Jan 6-13;**47**(1-2):31-2.
- Rao SP, Castells S. Hyperglucagonemia in L-asparaginasa induced diabetes mellitus. *Am J Pediatr Hematol Oncol* 1986;**8**(1):83-5.
- Monografía de Fujisawa sobre Prograf® (Tacrólimus)*.
- Mc Kee M, Seger, Wise B, Case B, Neu A, Firus B, Colombani P. Initial Experience with FK 506 (Tacrólimus) in pediatric renal transplant recipients. *Pediatric Surg* 1997;**32**(5):688-690.
- Munshi MN, Martin RE, Fonseca VA. Hypersomolar nonketotic Diabetic Syndrome Following Treatment of human immunodeficiency virus infection with Didanosine. *Diabetes Care* 1994;**17**(4):606-14.
- Lambert JS. Pediatric HIV Infection. *Curr Opin Pediatr* 1996;**8**(6): 606-14.
- Pancreatic lesions in HIV-infected Patients. *Baillière Clin Endocrinol Metab* Oct 1994;**8**(4):859-77.
- Kilby JM, Tabereaux PB. Severe hyperglycemia in an HIV clinic: pre-existing versus drug-associated diabetes mellitus. *J Acquir Immune Defic Syndr-Hum Retrovirol* 1998;**17**(1):46-50.
- Von Herrath MG, Oldstone MB. Virus-induced Autoimmune Disease. *Curr Opin Immunol Dec* 1996;**8**(6):878-85.
- Suyukis. Diabetes secondary to endocrinopathies. *Nippon Rinsho* Oct 1996;**54**(10):2709-14.
- Pickup JC, Willians G. *Textbook of diabetes*. Blackwell Scientific publications Oxford P 263-275.
- Rifkin M, Porte D Jr. Diabetes Mellitus Theory and Practice. Fourth Edition. En: Ganda OP (ed). *Diabetes Secondary to endocrinopathies*. Elsevier. New York p: 911-921.

Síndromes genéticos asociados en ocasiones a diabetes mellitus (DM)

B. Sobradillo

Muchos síndromes genéticos se han asociado con una mayor incidencia de diabetes mellitus insulín dependiente (DMID), no insulín dependiente (DMNID) o bien una intolerancia a los hidratos de carbono (IHC). En muchas ocasiones el diagnóstico de DM tiene lugar en edades más o menos avanzadas, pero en otros procesos la diabetes se va a poner de manifiesto en la infancia y/o adolescencia.

Podemos agrupar estos diferentes síndromes en 4 grandes grupos:

1. *Alteraciones cromosómicas*: Síndrome de Down; Síndrome de Turner; Síndrome de Klinefelter
2. *Enfermedades neuromusculares*: Síndrome de Alstrom; Ataxia telangectasia; Síndrome de Bardet-Biedl; Síndrome de Laurence-Moon; Ataxia de Friedreich; Síndrome de Herrman; Síndrome de Kearns-Sayre; Corea de Huntington; Enfermedad de Machado-Joseph; Distrofia miotónica; DIDMOAD o síndrome de Wolfram.
3. *Síndromes de envejecimiento precoz*: Síndrome de Cockaine; Síndrome de Werner.
4. *Miscelánea*: Síndrome de Prader-Willi; Síndrome de Fryns; Porfiria.

Gracias a la colaboración de los miembros de la Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica, he solicitado datos sobre pacientes menores de 18 años afectos de alguno de estos síndromes y que asocien diabetes mellitus. De 19 centros hospitalarios, 16 han tenido algún caso de diabetes de inicio antes de los 18 años. En la tabla I he dejado reflejado algunos de los datos recogidos.

Algunos de los pacientes remitidos no los he incluido por presentar síndromes que se incluirían en otro apartado, como la resistencia a la insulina etc. El número de pacientes es bajo existiendo un amplio grupo de procesos que no vemos, esto lo podemos atribuir a que: a) algunos de los síndromes anteriormente descritos son muy raros y su incidencia muy baja, b) la muestra está recogida a partir de los servicios o secciones de endocrinología pediátrica, donde vemos los pacientes referidos por presentar ya sintomatología de sospecha de DM, c) como no hacemos un seguimiento de estos pacientes en nuestros servicios, no se han detectado IHC (solamente un caso diagnosticado de Laurence-Moon). Así pues, todos los casos excepto dos, presentaban una DMID y los cuadros más frecuentes han sido con gran diferencia el síndrome de Down y el de Wolfram o DIDMOAD.

En la tabla II quedan reflejadas algunas de las características clínicas de los procesos anteriormente citados y las asociaciones descritas por los diferentes autores bien sea a una intolerancia a los hidratos de carbono, a una diabetes mellitus no insulín dependiente o a diabetes mellitus insulín dependiente.

1. Alteraciones cromosómicas

Entre las cromosopatías las tres con las que más frecuentemente se ha relacionado la asociación de una IHC o DM franca son los síndromes de Down, Turner y Klinefelter. De éstos, es en la trisomía 21 en la que encontramos más publicaciones reflejando la asociación de DM tanto DMID como DMNID.

- a) En el síndrome de Turner se ha encontrado una mayor prevalencia de diabetes o IHC en pacientes de todas las edades^(1,2).
- b) Asimismo en el s. de Klinefelter se han encontrado cambios en el metabolismo hidrocarbonado, presentando una mayor prevalencia fundamentalmente de IHC pero también de DM franca^(3,4).
- c) Como ya he referido anteriormente, nosotros solamente hemos encontrado en la infancia DMID en el síndrome de Down. Es bien conocido que estos pacientes asocian con frecuencia alteraciones inmunológicas, metabólicas y endocrinas. Estas enfermedades son más frecuentes a medida que el paciente va envejeciendo^(5,6). Los dos procesos endocrinológicos más frecuentemente descritos en el síndrome de Down son la diabetes mellitus^(7,8), junto con hipotiroidismo^(9,10) y en bastantes ocasiones se han publicado asociaciones además con enfermedad celíaca⁽¹¹⁾.

2. Enfermedades neuromusculares

Entre el numeroso conjunto de enfermedades hereditarias tanto autosómicas dominantes como recesivas anteriormente citadas, la mayoría de ellas -cuando se asocia la IHC o DM franca- es habitualmente en el adulto y como he reflejado en la tabla II pocas son insulín dependientes.

De todos los procesos incluidos en este grupo, el más importante por su mayor frecuencia en las edades pediátricas, como se refleja no solamente en las numerosas publicaciones existentes, sino también en los casos recogidos en nuestra sociedad, es el síndrome de Wolfram. Se trata de una enfermedad neurodegenerativa autosómica recesiva que afectaría al sistema nervioso central (SNC), nervios periféricos y tejido neuroendocrino. La primera descripción del síndrome se atribuye a D.J. Wolfram que en 1938 publicó 4 casos que asociaban atrofia óptica y diabetes mellitus. En todos los

Servicio de Pediatría, Hospital de Basurto, Bilbao.

Tabla I

Síndrome	Nº	Sexo V/M	Edad	Año	Hipotiroidismo + DMID	Celiaca + DMID
Down	24	13/11	8,3 ± 3,9 (3-15)	82-98	8/24	3/24
DIDMOAD	8	4/4	4,9 ± 1,4 (3-7)	74-90	-	-
Laurence-Moon-Biedl	1	0/1	13	97	-	-
Marfan	1	1/0	786	-	-	-
Berardinelli	1	0/1	694	-	-	-
Bloom	1	1	70	96	-	-
Charcot-Marie-Tooth	1	0/1	13	85	-	-
Miopatía Becker	1	1/0	10	83	-	-
Trico-Rino-Falangico II	1	0/1	12	92	-	-
Inmunodeficiencia común	1	0/1	585	-	-	-

Tabla II Características clínicas de algunas enfermedades neuromusculares y alteraciones cromosómicas asociadas a DMID o DMNID o IHC

	Sínd. Wolfram	Laurence -Moon	Bardet-Biedl	Sínd. Alstrom	Ataxia telangiectasia	Ataxia Friedreich	Corea Huntington	Sínd. Herrman	Distrofia miotónica	Sínd. Down	Sínd. Turner	Sínd. Klinefelter
DM	DMID	IHC DMNID	IHC DMNID	IHC DMNID	IHC DMNID	DMID DMNID	IHC DMNID	DMID	IHC DMNID	DMID DMNID	IHC DMNID	IHC DMNID
Obesidad	-	+/-	++	+	-	-	-	-	-	+	+/-	+/-
Talla baja	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+	-
Alt. fenotípicas	-	+	+	-	-	-	-	-	-	+	+	+/-
Retraso mental	+	+	+/-	-	-	-	-	-	-	+	+/-	+/-
Demencia	alt. psi- quiátricas	-	-	-	-	-	++	++	-	-	-	+/- alt. psiquiátrica
Ataxia	+	-	-	-	++	++	-	-	-	-	-	-
Neuropatía periférica	+	paraparesia espástica	polineur- itis	-	-	↓ reflejos tendinosos	-	-	+/-	-	-	-
Sordera	++	+	+/-	+	-	-	-	++	-	-	+/-	-
Alt. ocular	atrofia optica	retinitis pigmentosa	retinitis pigment	retinitis pigment.	telangiecta. conjuntiva	nistagmus	-	-	cataratas	+/-	-	-
Alt. renal	atonía tracto urinario	+	++	+	-	-	-	+/-	-	-	+/-	-
Diabetes insípida	++	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Hipogonadismo	-	+	varones	+	-	-	-	-	+	-	-	-
											++	++

casos la DM es insulín dependiente y se ha descrito ausencia de células beta en autopsias de pacientes afectados de DIDMOAD^(5,12,13).

El acrónimo DIDMOAD resume los hallazgos más frecuentes: Diabetes Insípida, Diabetes Mellitus, Atrofia Óptica (Optic Atrophy) y Sordera (Deafness). Se considera que para hacer el diagnóstico de síndrome de Wolfram el paciente debe reunir como mínimo: diabetes mellitus y atrofia óptica. Otros síntomas que pueden estar presentes son: Diabetes insípida, sordera neurosensorial, atonía del tracto urinario, ataxia, neuropatía periférica, retraso mental y enfermedades psiquiátricas^(14,15).

Se han descrito deleciones en el brazo corto del cromosoma 4p en varias familias^(16,17).

3. Síndromes de envejecimiento precoz

Aunque algunos autores han sugerido la posible existencia de una resistencia a la insulina en estos procesos (y por lo tanto los deberíamos encuadrar en el grupo III B del informe del Comité de Expertos en el Diagnóstico y clasificación de la DM⁽¹⁸⁾), otros autores no. Tanto en el síndrome de Cockayne como en el de Werner se describen IHC y DMNID^(5,19).

4. Miscelánea

a) El síndrome de Prader-Willi, cuyas características clínicas más llamativas son la obesidad con hiperfagia, retraso mental e hipogonadismo entre otros síntomas, y en los que se han encon-

trado deleciones en el brazo largo del cromosoma 15, asocian con frecuencia DM generalmente DMNID y habitualmente a partir de la segunda década de la vida, sin embargo se han descrito casos de DMID con cetoacidosis en los primeros años de la vida, y igualmente algunos autores encuentran datos que sugieren resistencia a la insulina⁽²⁰⁻²³⁾.

- b) Fryns y cols.⁽²⁴⁾ publican en 1990 cuatro hermanos afectados de un cuadro que asocian: retraso mental, dismorfia craneofacial, hipogonadismo hipergonadotrófico, epilepsia y DMID.
- c) Las porfirias son un grupo de enfermedades que se caracterizan por una alteración en el metabolismo del hem. Entre las diferentes formas descritas, en la porfiria intermitente aguda -autosómica dominante con penetrancia variable- se ha descrito una alteración del metabolismo hidrocarbonado, encontrando en algunos pacientes, mejorías espectaculares de las crisis agudas de dolor abdominal y vómitos con la administración de insulina más una elevada ingesta de carbohidratos. También se ha encontrado asociación de DM en otras formas de porfiria como la cutánea tarda y en algunos casos de porfirias adquiridas^(25,26).

En resumen, todo este conjunto de síndromes son -la mayoría de ellos- muy raros, con prevalencias bajas en la población general, por lo que aunque la prevalencia de la DM en ellos sea superior a la de la población general, el número de pacientes que lo presentan son escasos, y por lo tanto la probabilidad de que estos pacientes sean controlados por nosotros es bastante baja. A pesar de ello, algunos procesos como el síndrome de Down y el DIDMOAD -como se ve reflejado en los datos recogidos en la Sociedad son relativamente frecuentes.

Bibliografía

1. Gravholt CH, Juul S, Naeraa RW, Hansen J. Morbidity in Turner syndrome. *J Clin Epidemiol* 1998;**51**(2):147-58.
2. Holl RW, Kunze D, Eitzrodt H, Teller W, Heinze E. Turner syndrome: final height, glucose tolerance, bone density and psychosocial status in 25 adults patients. *Eur J Pediatr* 1994;**153**(1):11-6.
3. Martínez Castillo A, Vázquez García JA. Changes in carbohydrate metabolism in Klinefelter's syndrome. *Rev Clin Esp* 1985;**176**(9):448-52.
4. Schöffling and Schade C. Diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in diseases with chromosome aberrations. In Creutzfeld W, Kobberling J, Neel JV (eds). *The genetics of diabetes mellitus*. Springer Verlag, Berlin 1976: 125-37.
5. Robinson S, Kessling A. Diabetes secondary to genetic disorders. *Baillière's Clin Endocrinol Metab* 1992;**6**:867-98.
6. Ballesta F, Cruz M. Cromosopatías. En: Cruz M (ed.). *Tratado de Pediatría*. Expans, SA. Barcelona 1994 pp:299-320.
7. Anwar AJ, Walker JD, Frier BM. Type I diabetes mellitus and Down's syndrome: prevalence, management and diabetic complications. *Diabet Med* 1998;**15**:160-3.
8. Van Goor JC, Massa GG, Hirasings R. Increased incidence and prevalence of diabetes mellitus in Down's syndrome. *Arch Dis Child* 1997;**77**:186.
9. Griffin ME, Fulcher T, Nikookam K, Crowley J, Firth RG, O'Meara NM. Down's syndrome, IDDM, and hypothyroidism. *Diabetes Care* 1997;**20**:1202-3.
10. Radetti G, Drei F, Betterle C, Mengarda G. Down's syndrome, hypothyroidism and insulin-dependent diabetes mellitus. *Helv Paediatr Acta* 1986;**41**:377-80.
11. Rosso C, Cecere G, Concolino D, Baserga M. Diabetes, hypothyroidism and celiac disease in Down's syndrome. A case report. *Minerva Pediatr* 1997;**49**:483-485.
12. Barrett TG, Bunday SE, Macleod AF. Neurodegeneration and diabetes: UK nationwide study of Wolfram (DIDMOAD) syndrome. *Lancet* 1995;**346**:1458-1463.
13. Rimoin DL. Genetic syndromes associated with glucose intolerance. In: *The Genetics of Diabetes Mellitus*. Berlin, Springer-Verlag, 1976.
14. Owen MJ. Psychiatric disorders in Wolfram syndrome heterozygotes. *Molecular Psychiatry* 1998;**3**:12-13.
15. Swift RG, Polymeropoulos MH, Torres R, Swift M. Predisposition of Wolfram syndrome heterozygotes to psychiatric illness. *Molecular Psychiatry* 1998;**3**:86-91.
16. Collier DA, Barret TG, Curtis D, Macleod A, Arranz MJ, Maassen JA, Bunday S. Linkage of Wolfram syndrome to chromosome 4p16.1 and evidence for heterogeneity. *Am J Hum Genet* 1996;**59**:855-63.
17. Barrientos A, Volpini V, Casademont J, Genis D, Manzanares JM, Ferrer I, Corral J, Cardellach F, Urbano-Marquez A, Estivill X, Nunes V. A nuclear defect in the 4p16 region predisposes to multiple mitochondrial DNA deletions in families with Wolfram syndrome. *J Clin Invest* 1996;**97**:1570-6.
18. Report of the Expert Committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus, 1999. *Diabetes Care* 1999;**22**(Suppl. 1): S5.
19. Cotton RB, Keats TE, McCoy EE. Abnormal blood glucose regulation in Cockaine's syndrome. *Pediatrics* 1970;**46**:54-60.
20. Schuster DP, Osei K, Zipf WB. Characterization of alterations in glucose and insulin metabolism in Prader-Willi subjects. *Metabolism* 1996;**45**:1514-20.
21. Sills I, Rapaport R. Non-Insulin dependent diabetes mellitus in a prepubertal child with Prader-Willi syndrome. *J Pediatr Endocrinol Metab* 1998;**11**:281-2.
22. Anhalt H. Type I diabetes mellitus, ketoacidosis and thromboembolism in an adolescent with Prader-Willi syndrome. *Acta Paediatr* 1996;**85**:516 (letter).
23. Kousholt AM, Beck-Nielsen H, Lund HT. A reduced number of insulin receptors in patients with Prader-Willi syndrome. *Acta Endocrinol* 1993;**104**:345-51.
24. Fryns JP, Vogels A, Van Den Berghe H. Mental retardation, craniofacial dysmorphism, hypogonadism, diabetes mellitus and epilepsy in four siblings. A «new» mental retardation syndrome. *Clin Genetics* 1990;**37**:111-6.
25. Goerz G, Korda S. Porphyria cutanea tarda (PCT) und diabetes mellitus. *Z Hautkr* 1977;**52**:1165-74.
26. Polo CF, Vázquez ES, Gerez EN, Caballero FA, Battle AMC. STZ-induced diabetes in mice and heme pathway enzymes. Effect of allylisopropylacetamide and α -tocopherol. *Chem Biolog Interactions* 1995;**95**:327-34.

Interrelaciones materno-fetales de las hormonas tiroideas

G. Morreale de Escobar

Las hormonas tiroideas, tiroxina (T4) y 3,5,3'-triyodotironina (T3) son necesarias durante todas las fases de la vida para una función normal del sistema nervioso central (SNC). La descripción de signos que indicaban una alteración del SCN y procesos mentales ya ocuparon una parte considerable del primer estudio elaborado a mediados del siglo XIX por la Comisión para el Mixedema, constituida en Gran Bretaña. La inducción de hipotiroidismo en animales experimentales *adultos*⁽¹⁻³⁾ se acompaña de cambios morfológicos y bioquímicos del encéfalo, así como de la expresión de genes cerebrales sensibles a hormonas tiroideas, y de alteraciones del comportamiento indicativas de problemas de cerebración. Todas estas alteraciones, tanto las que se detectan en pacientes hipotiroideos como las inducidas en animales experimentales, se revierten y normalizan con la institución de terapias sustitutivas con hormonas tiroideas.

Contrastan en esto otras situaciones clínicas y experimentales en las que una deficiencia en hormonas tiroideas (o una deficiencia de yodo, elemento indispensable para su síntesis) da lugar a daño del SNC que sólo puede prevenirse, pero que, una vez producido, ya no se puede curar (Tabla I).

Está claro que en todas estas situaciones se relacionan los déficits del SNC con alteraciones tiroideas -tanto si son de la madre, del feto, o de ambos- ocurridas durante períodos muy tempranos de desarrollo. El período crítico durante el cual pueden ser eficaces las intervenciones preventivas o terapéuticas indican claramente que, cuanto antes se haya padecido la deficiencia de hormonas tiroideas, tanto más graves e irreversibles son las lesiones sufridas por el SNC cuando no se han tomado dichas medidas a tiempo.

Durante décadas han sido muy difíciles de compaginar nuestros conocimientos sobre las lesiones del SNC encontradas en el cretinismo neurológico por déficit de yodo, y las descritas en casos de hipotiroidismo congénito por alteraciones de la glándula tiroidea del feto y que no se trataron precozmente con T4 R_x. Al contrario de lo que parecería lógico, las lesiones neurológicas de los cretinos endémicos, que tienen un tiroides funcionante, son más variadas y graves que las observadas en hipotiroideos congénitos, incluso en aquellos con agenesia tiroidea. En el primer caso las lesiones neurológicas ya son irreversibles al nacer, mientras que las del hipotiroideo congénito se pueden prevenir con tratamiento postnatal precoz⁽⁴⁾. Además, el cretino neurológico no es necesariamente

clínicamente hipotiroideo, volviéndose eutiroideo en cuanto se le suministra el yodo necesario; a pesar de la normalización de su función tiroidea, persisten los déficits neurológicos. El hipotiroideo congénito, al contrario, sí es hipotiroideo mientras no reciba T4 R_x. Si el hipotiroidismo del feto o neonato fuese la causa del daño al SNC, se esperaría que fuese más importante e irreversible en el caso del hipotiroideo congénito no tratado que en el del cretino neurológico por carencia de yodo. Una observación que resultó muy importante fué la constatación que hay otra diferencia muy clara entre el hipotiroideo congénito y el cretino neurológico que no se había tenido en cuenta: en el primer caso la madre suele tener una función tiroidea normal, mientras que en el caso de la deficiencia de yodo, la madre es claramente hipotiroxinémica⁽⁵⁾, aunque no sea *clínicamente* hipotiroidea porque las concentraciones de T3 circulante se mantienen dentro de los límites normales.

Había varios escollos importantes a la hora de evaluar la importancia de esta diferencia en las concentraciones circulantes de T4 de las madres de hipotiroideos congénitos y cretinos neurológicos: a) se aceptaba como dogma que las hormonas tiroideas de la madre no llegan al embrión y feto en cantidades fisiológicamente relevantes, por lo que el fallo en la función tiroidea materna no influiría en el desarrollo del feto; b) las hormonas tiroideas no son necesarias para el desarrollo normal del cerebro fetal hasta después del nacimiento. Este segundo dogma era el corolario del primero, y de la observación de que se evitaba el retraso mental del hipotiroideo congénito si se trataba a los pocos días del nacimiento⁽⁶⁾. Se razonaba que, si el SNC del hipotiroideo congénito no había sufrido un daño irreversible intraútero en un feto incapaz de sintetizar las hormonas tiroideas, éstas no serían necesarias durante el desarrollo fetal. Como prueba adicional se recurría a la observación de que los niveles circulantes de T3 son muy bajos en el feto, por lo que se deducía que también lo serían sus concentraciones cerebrales.

Estas ideas se propagaron durante décadas en publicaciones científicas y libros de texto, hasta tal punto que, para explicar las lesiones del SNC del cretino neurológico, se propuso inicialmente que su causa era la deficiencia de yodo *per se*, como tal elemento, y no la consiguiente deficiencia de hormonas tiroideas. Afortunadamente, estos conceptos se han ido revisando durante las dos décadas últimas, como resultado de numerosas observaciones en animales experimentales^(4,7-9) y de nuevos datos epidemiológicos y clínicos. Cada vez se comprende mejor que las hormonas tiroideas de la madre sí juegan un papel muy importante en el desarrollo

Instituto de Investigaciones Biomédicas, C.S.I.C y U.A.M., Arturo Duperier 4, Madrid

Tabla I

	<i>Consecuencias</i>	<i>Prevención del daño al SNC</i>
Cretinismo neurológico debido a grave déficit de yodo	Retraso mental, sordera, estrabismo, diplegia o tetraplegia espásticas, autismo, etc.	Suplementación con yodo antes del comienzo del embarazo o durante su primera mitad.
Hipotiroidismo congénito	Retraso mental	Tratamiento precoz post-natal con T4 (T4 R _x)*
Hipotiroidismo materna	Disminución del cociente intelectual de la prole	T4 R _x durante el embarazo
Hipotiroidismo (T4 baja) materna + hipotiroidismo fetal	Daño al CNS muy grave	T4 R _x durante el embarazo +
Hipotiroidismo del gran prematuro	Disminución del desarrollo mental, mayor riesgo de parálisis cerebral	Posibles beneficios de T4 R _x durante el período perinatal
Algunos síndromes de resistencia a hormonas tiroideas (mutaciones de receptores nucleares)	Retraso mental, sordera, convulsiones, hiperactividad, etc.	Aún no hay medidas preventivas ni curativas

*T4 R_x: terapia sustitutiva con T4

llo inicial del cerebro fetal. Los datos principales pueden resumirse en los siguientes hechos:

1) Sí se encuentran hormonas tiroideas, T3 y T4, en todos los líquidos y tejidos del embrión y feto con anticipación a la capacidad de su tiroides para secretarlas. Esto no sólo ocurre en rata, embrión de pollo y alevines de salmón, sino también en las cavidades embrionarias^(10,11) y en el cerebro del feto humano durante las primeras semanas de embarazo^(12,13).

2) La T4 y T3 que se encuentran en las cavidades y tejidos embrionarios del primer trimestre son de origen materno⁽¹⁴⁾. Aunque las concentraciones de T4 total en líquido extracelómico y amniótico sean muy bajas comparadas con las que se encuentran en la circulación materna, se ha encontrado⁽¹¹⁾ que las concentraciones de T4 «libre» en ambos líquidos son comparables a las que circulan en la sangre materna (Fig. 1). La T4 libre representa aquella fracción de la T4 total que es más asequible a los tejidos, y por lo tanto, la que es biológicamente relevante.

3) También se encuentran en el cerebro humano, durante el primer trimestre, los receptores nucleares de la hormona tiroidea^(12,13,15), necesarios para que ejerzan una acción biológica, ocupados en parte por T3 (Fig. 2). Lo mismo se encuentra en cerebros de roedores^(16,17) y pollos⁽¹⁸⁾, incluso en fases muy primitivas del desarrollo del tubo neural⁽¹⁹⁾. Estas observaciones indican que ya hay todos los elementos necesarios para que de la unión hormona-receptor surjan efectos biológicos, aunque éstos estén aún por identificar.

4) Hacia la mitad del embarazo humano, y al final de la preñez en la rata, el tiroides fetal comienza a secretar sus propias hormonas, T4 y T3. La transferencia de hormona de la madre al feto, sin embargo, no se interrumpe con esto, sino que sigue hasta el final de la gestación, cuando con el parto se interrumpe la circulación materno-fetal. La transferencia de hormonas tiroideas maternas sigue representando una parte considerable de la T4 de que disponen los tejidos fetales^(20,21) (Fig. 3).

5) En el caso de que el tiroides fetal no pueda sintetizar y secretar sus propias hormonas, la cantidad de T4 de origen materno

que llega al feto es suficiente para que el cerebro fetal no sea deficiente en T3⁽²²⁾, no padeciendo por tanto los posibles efectos negativos de su privación. Queda protegido de la deficiencia de T3 de forma preferencial con respecto a otros tejidos (pulmonar, óseo, etc.) que sí pueden presentar signos de hipotiroidismo. Con el parto, se interrumpiría esta protección del cerebro. Este hallazgo explicaría porqué, si se comienza la T4 R_x de un recién nacido con hipotiroidismo congénito muy pronto después del nacimiento, se evita un daño permanente y grave del SNC, que sólo comenzaría a producirse después de interrumpirse la transferencia materna de T4. La función tiroidea normal de la madre sería la responsable de este efecto protector.

6) Por lo que respecta a la protección del cerebro fetal, es muy importante distinguir entre la T4 y la T3, sean éstas de procedencia materna o de procedencia fetal. Durante período de desarrollo cerebral intra-uterino y, posiblemente, también durante el período neonatal, la T3 de que dispone el SNC proviene en su práctica totalidad de T4, generándose localmente a partir de esta por desyodación, mediante la enzima 5' yodotironina desyodasa tipo II (5'D-II)⁽²³⁾. Su actividad aumenta al disminuir las concentraciones cerebrales de T4, por lo que en caso de hipotiroidismo se seguiría generando T3. La T3 circulante, sea ésta de procedencia materna o fetal, no contribuye apenas a la T3 cerebral⁽²²⁾. Por lo tanto, niveles normales de T3 en la circulación materna no protegen al cerebro del feto hipotiroideo congénito. Son la T4 materna y la capacidad de la 5'D-II de aumentar en actividad ante una disminución de la T4, los dos factores principales en la protección del cerebro.

7) Hay mecanismos que también evitan que el cerebro fetal se vea expuesto a concentraciones cerebrales de T3 superiores a las fisiológicas⁽²⁴⁾. Evitan el que un exceso de T4 en la madre tengan efectos nocivos para el cerebro fetal. Estos resultados indican que una posible sobredosis de T4 durante el tratamiento de una madre hipotiroxinémica es mucho menos dañina para el cerebro fetal que una posible hipotiroidismo. Los mecanismos que mantienen una

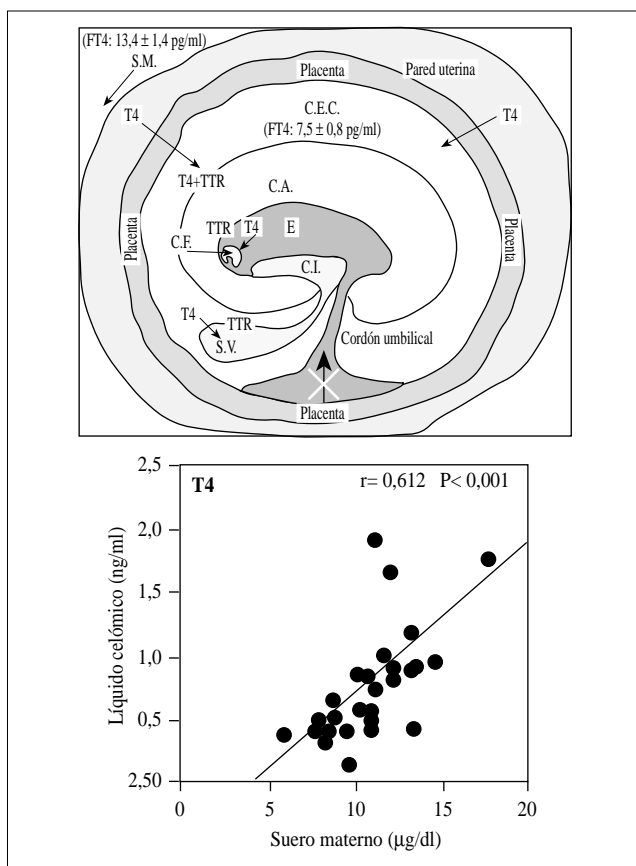


Figura 1. En el panel superior se representa un esquema del saco gestacional durante el primer trimestre del embarazo humano. Está dentro de la pared uterina, y contiene una gran cavidad exocelómica (C. E. C.), circundada por la placenta. Aun no hay flujo sanguíneo desde la placenta. La cavidad exocelómica contiene el líquido celómico, que rodea la cavidad amniótica (C. A.), de la que se separa por la correspondiente membrana, y baña el saco vitelino (S. V.). El líquido celómico contiene transtiretina (TTR) y otros nutrientes y proteínas, procedentes de la madre. Por tanto la T4 materna que llegue a la cavidad celómica podría unirse a la TTR del líquido celómico. La fracción «libre» de T4 del líquido celómico penetraría en el epitelio vitelino, siendo secretada por este a su interior, secreción que se vería facilitada al unirse la T4 a la TTR sintetizada ya en dicho epitelio y secretada al interior del saco vitelino. Una vez que la T4 haya llegado al vitelio, sería reabsorbida con éste por la cavidad intestinal (C. I.) del embrión (E.), a partir del cual llegaría a los diferentes tejidos del mismo. La TTR, ya sintetizada también en el plexo coroideo, facilitaría el transporte de la T4 al cerebro fetal (C. F.) (esquematizado a la izquierda del embrión). La presencia de 5'D-II en el cerebro fetal permitiría la formación de T3 en dicho tejido. Al final del primer trimestre se establece el flujo sanguíneo por la placenta, desapareciendo paulatinamente la cavidad exocelómica y degenerándose el saco vitelino. En el panel inferior se resumen datos^(10, 11) que no sólo muestran la presencia de T4 en líquido celómico humano obtenido entre 6 y 12 semanas de gestación (4-8 semanas post-concepción), sino también su correlación directa con las concentraciones de T4 en el suero materno (S. M.). Muestran además que las concentraciones de T4 libre en el líquido celómico son muy parecidas a las que circulan en suero materno, e iguales a las que habría en la sangre materna, (para un valor del hematocrito del 50%).

homeostasis de la T3 cerebral en el feto son, sin embargo, menos eficaces ante un exceso de T3.

8) Todo lo anterior pone de manifiesto un importante papel de la tiroxinemia materna. Aunque la T3 circulante sea normal, cuando la madre es hipotiroxinémica, estamos ante una situación potencial de peligro para el adecuado desarrollo del SNC del feto. Su gravedad dependerá principalmente de la fase del desarrollo cerebral durante la que hay un aporte insuficiente de T4 (necesaria para la generación de T3 en el cerebro) (Fig. 4).

a) El máximo daño se observaría cuando hay simultáneamente un fallo de la producción de T4 por la madre, seguido de un fallo de la producción de T4 por el tiroides fetal, pues el SNC sería deficiente en T3 durante todo el desarrollo intra-uterino. La causa más frecuente de esta hipotiroxinemia materna inicial, seguida de hipotiroxinemia materna + hipotiroxinemia fetal, es la deficiencia grave de yodo (Grado III). En aquellas zonas donde se padece nacen cretinos neurológicos, que sólo pueden prevenirse si se corrige la carencia de yodo durante la primera mitad del embarazo^(25,26). En ellas se ha demostrado que no sólo se relaciona el nacimiento de cretinos con el grado de hipotiroxinemia materna, sino que también se correlaciona con ésta el desarrollo psicomotor alcanzado por los hijos no cretinos⁽²⁷⁾. Debe destacarse que estas mujeres no son clínicamente hipotiroideas, ya que su T3 circulante es normal. Cuando también es baja, el feto no suele llegar a término. Asimismo, hay creciente evidencia de una disminución del desarrollo mental y de la agudeza auditiva de niños nacidos en zonas con una deficiencia más moderada de yodo (Grado II)^(28,29). Este es el motivo principal por lo que la OMS y UNICEF apoyan la erradicación mundial de esta deficiencia nutricional, mediante yodación universal de toda la sal de consumo humano y animal, incluida la de uso en industrias alimentarias.

El cuadro de máximas lesiones del SCN no sólo se da por la deficiencia de yodo, sino que se ha descrito en caso de hipotiroideos congénitos nacidos de madres hipotiroideas que no fueron tratadas correctamente durante el embarazo^(30,31), a pesar del comienzo postnatal precoz de la T4 R_x. También se ha descrito en casos de hipotiroidismo congénito transitorio, debido a anticuerpos maternos que bloquean al receptor de TSH (tanto del tiroides materno como del fetal), en los que las madres no recibieron T4 R_x⁽³²⁾.

b) Hay creciente evidencia de que la sola hipotiroxinemia materna es suficiente para dar lugar a una disminución del desarrollo mental y psicomotor de la prole. Hace años que se describió que la descendencia de mujeres con hipotiroxinemia (medida entonces indirectamente por el yodo ligado a proteínas), que vivían en una zona sin carencia de yodo, tenían un cociente intelectual inferior al de los hijos nacidos de madres cuya hipotiroxinemia se trató durante el embarazo^(33,34). Estudios más recientes en otra zona sin carencia de yodo han puesto de manifiesto que los hijos nacidos de madres con anticuerpos antitiroideos positivos también tienen mayor riesgo de defectos del desarrollo neuromotor y mental^(35,36). Este está directamente relacionado con las concentraciones de T4 libre de la madre durante el primer trimestre, cuando es la única fuente de T4 para el feto (ver Fig. 1). Asimismo, mujeres hipotiroideas en T4 R_x que no han sido tratadas adecuadamente tienen un riesgo muy aumentado de problemas irreversibles, como aumento de la mortalidad perinatal⁽³⁷⁾ y un desarrollo psicomotor inferior⁽³⁸⁾. En algu-

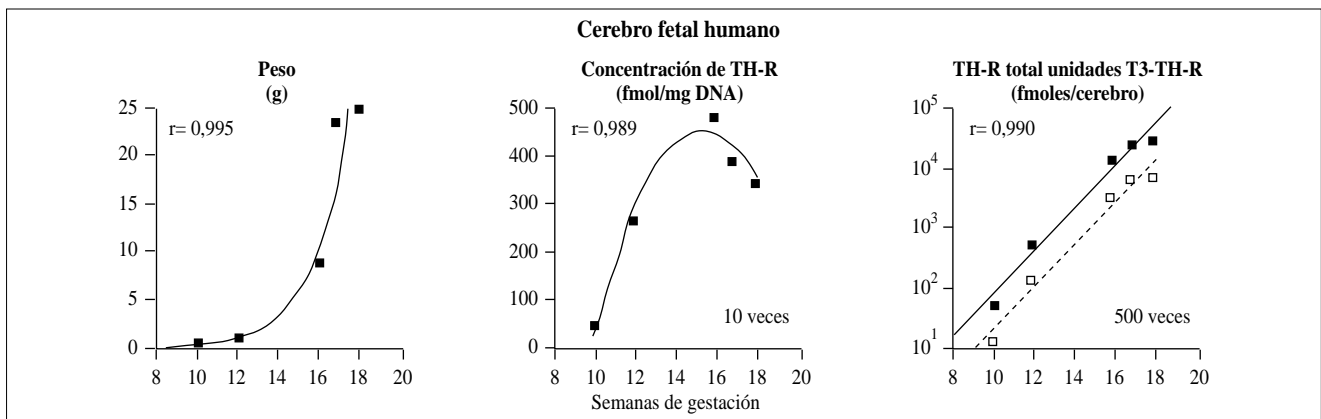


Figura 2. Representa los cambios que tienen lugar en el cerebro fetal humano entre el final del primer trimestre y la mitad de la gestación. Hay un aumento muy importante del peso del cerebro, así como un rápido aumento de la concentración de receptor de T3 en núcleos cerebrales (TH-R). Teniendo en cuenta el aumento del peso del cerebro, así como la concentración de DNA, se pone de manifiesto que el número total de receptores nucleares para T3 aumenta 500 veces entre las 10 y 18 semanas de gestación. Como el grado de saturación del TH-R por la T3 permanece constante, tiene que aumentar también 500 veces la cantidad de T3 unida al receptor. Basada en datos de Bernal y Pekkonen⁽¹²⁾ y de Ferreiro y cols.⁽¹³⁾.

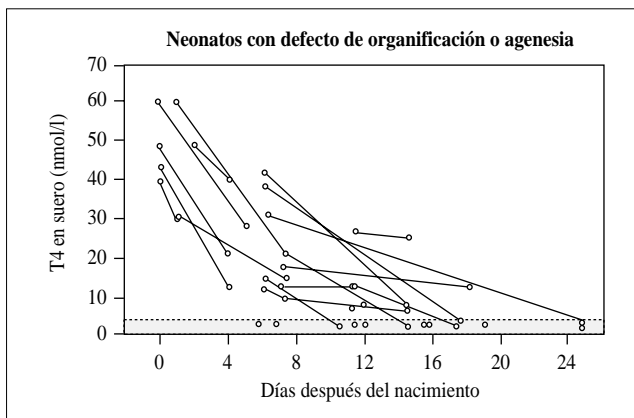


Figura 3. En caso del defecto completo de organificación, hereditario, la glándula tiroidea es incapaz de sintetizar y secretar T4 y T3. Los fetos con dicho defecto no pueden, por tanto, producir T4, y sus concentraciones séricas deberían ser indetectables. Los datos de Vulsma y cols.⁽²¹⁾ resumidos arriba, indican que esto no es así, sino que las concentraciones de T4 en la sangre del cordón de neonatos con defecto completo de organificación no son indetectables, sino que varían entre el 20-50% de los valores de neonatos normales. Dicha T4 sólo puede proceder de la transferencia materna de T4. Estas concentraciones representan un 20-50% de los niveles de T4 en sangre de cordón de neonatos normales y deben haber sido suficientes para proteger al feto de una deficiencia de T3 cerebral hasta el nacimiento⁽²²⁾. La zona punteada corresponde al límite de detección.

nos de los estudios se ha tenido en cuenta la fase del embarazo en la que estuvo baja la tiroxinemia, poniéndose de manifiesto que es el primer trimestre el de mayor importancia⁽³⁶⁻³⁸⁾. Esta observación está de acuerdo con el esquema de la figura 4, ya que durante el primer trimestre la madre es la única fuente de T4 para el embrión.

c) Una interrupción del aporte materno de T4 al feto también puede estar relacionada con el peor desarrollo mental y psicomotor y el mayor riesgo de parálisis cerebral de los grandes prematuros.

Varios estudios han demostrado que el grado de su hipotiroxinemia neonatal es el factor causal^(39,40). En la figura 5 se representan los valores de T4 libre de prematuros españoles^(41,42), comparados con las concentraciones circulantes de fetos intra-uterio encontradas por cordocentesis por Thorpe-Beeston y cols.⁽⁴³⁾. Cuanto más prematura la interrupción de la transferencia materna de T4, tanto más inmaduro el tiroides del feto para producir suficiente T4 para las elevadas necesidades postnatales de hormona. Su cerebro puede padecer cierta deficiencia de T3, comparada con la que tendría de seguir desarrollándose in utero, donde las consecuencias de la inmadurez de la glándula se ven normalmente contrarrestadas por la T4 de procedencia materna. A los grandes prematuros se les podría considerar como hipotiroides congénitos (transitorios) que no han tenido el beneficio de la protección materna durante un período de desarrollo cerebral intra-uterino correspondiente al tercer trimestre.

9) Como acabamos de resumir, hay creciente evidencia de que la función tiroidea materna es importante para un adecuado desarrollo del feto. Esto puede deberse a varias causas, que no son mutuamente excluyentes. Hace años se creía que los efectos negativos de la hipotiroxinemia materna se debían exclusivamente a un peor funcionamiento de la placenta hipotiroidea, con las consiguientes anomalías en la llegada al embrión y al feto de nutrientes y otros factores necesarios para su desarrollo. Los hallazgos posteriores resumidos aquí indican que también podrían deberse a una deficiencia de T3 en los tejidos embrionarios y fetales, consecuen- te al disminuído aporte de la T4 de origen materno. Es muy probable que jueguen un papel tanto un peor funcionamiento de la placenta, como una deficiencia de T4 en los tejidos embrionarios y fetales. En la placenta hay hormonas tiroideas, actividades enzimáticas para la generación local de T3 a partir de T4, y las diversas isoformas de los receptores nucleares de hormona tiroidea, tanto en trofoblastos como en estroma. Todo esto sugiere la posibilidad de efectos tempranos directos de la hormona tiroidea sobre el funcionamiento de la placenta. Se ha demostrado un efecto estimula-

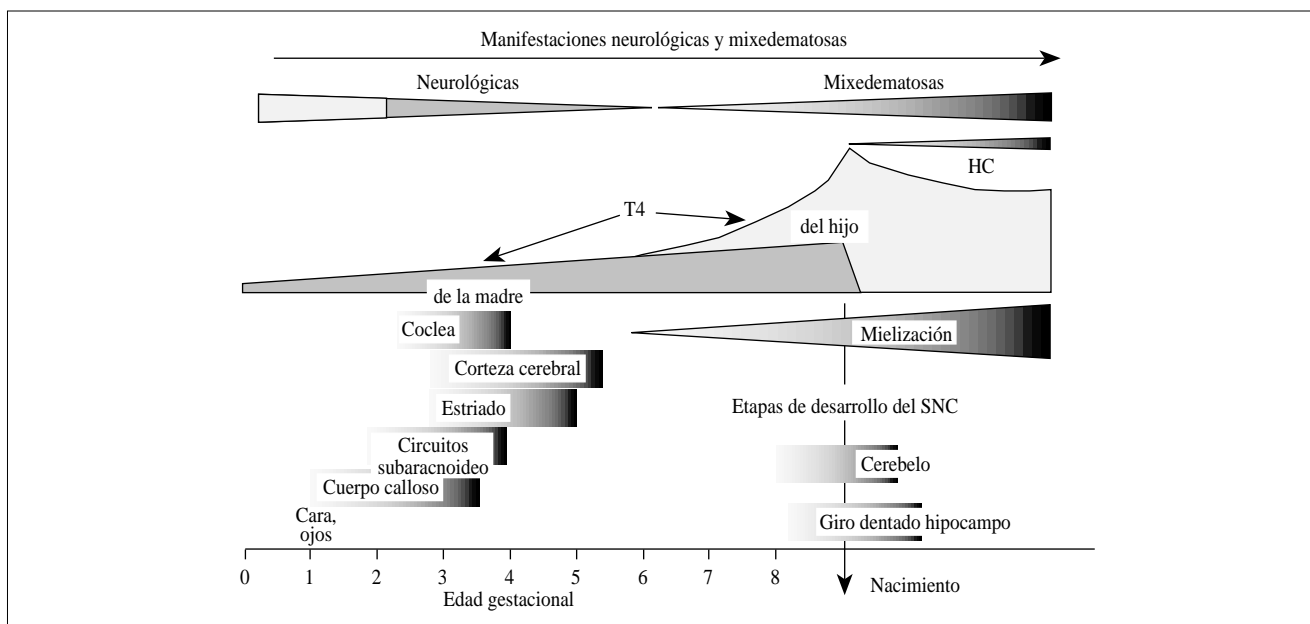


Figura 4. Esquema (4) en el que se superponen los cambios en el aporte de hormonas tiroideas durante la vida intra-uterina y el período postnatal inmediato, con el comienzo de eventos importantes del desarrollo del cerebro humano en distintos trimestres. En la parte superior se representa la cantidad de T4 de que dispone el feto y que es totalmente de origen materno hasta la mitad de la gestación, siendo de origen combinado materno y fetal a partir de entonces. Se representan sólo las necesidades de T4, ya que de ella se deriva la T3 cerebral durante estas fases de desarrollo. En situaciones de hipotiroxinemia materna (como se dan con la carencia de yodo, hipotiroidismo materno insuficientemente tratado, anticuerpos maternos que bloquean a los receptores de TSH, etc.) durante la primera mitad de embarazo el aporte de T4 no sería suficiente, lo que puede afectar negativamente a las estructuras cerebrales que se están desarrollando. Posteriormente, si perdura la hipotiroxinemia materna y el tiroides fetal tampoco produce suficiente T4 (carencia de yodo, hipotiroidismo congénito, anticuerpos bloqueantes, etc.) el aporte de T4 seguiría siendo insuficientes hasta el nacimiento, por lo que se harían ya irreversibles las lesiones neurológicas. Las lesiones neurológicas serían tanto más variadas e importantes cuanto más pronto comience la hipotiroxinemia materna durante el embarazo. Cuando la tiroxinemia materna es normal, el cerebro quedará protegido hasta el nacimiento, aunque no funcione el tiroides fetal (hipotiroidismo congénito, HC). El daño comenzaría entonces, a no ser que se evite la deficiencia de T3 cerebral debida a la interrupción del aporte transplacentario de T4, mediante instauración precoz de T4 R_x. La línea más gruesa en el eje de abcisas corresponde al período de desarrollo del cerebro ilustrado en la figura 2.

dor de la T3, añadida in vitro a explantes de placenta del primer trimestre, sobre la secreción del factor de crecimiento epidérmico, que actúa en sinergismo con la T3 para regular el crecimiento y la función de la placenta⁽⁴⁴⁾. Se ha demostrado también que tanto la T3 como el ácido retinóico estimulan la síntesis y secreción del lactógeno placentario humano, habiéndose identificado en el promotor del mismo una región sensible a la vez a hormona tiroidea y esteroides⁽⁴⁵⁾. Respecta al cerebro fetal, sabemos que el saco vitelino (y por ende el embrión) está sumergido en un líquido exocelómico que contiene concentraciones de T4 libre como las que circulan en la sangre del adulto, que en el cerebro hay las actividades yodotironina desyodadas necesarias para generar T3 a partir de dicha T4, y receptores nucleares para la hormona tiroidea, ocupados parcialmente por T3. Se dan, pues, todos los elementos para que de la interacción hormona-receptor surjan efectos biológicos.

Algunas consideraciones de tipo práctico

Desde un punto de vista práctico se deduce que, sean cuales sean los mecanismos involucrados, debe evitarse la hipotiroxinemia materna desde el comienzo del embarazo, ya que puede ser causa de minusvalías que son potencialmente evitables.

a) Erradicación de la carencia de yodo: En España hay, afor-

tunadamente, una cobertura muy buena de todos los recién nacidos, para detectar en ellos un hipotiroidismo congénito, evitándose así su retraso mental mediante la inmediata instauración de T4 R_x. Esta causa de subnormalidad debida a la inadecuada función tiroidea del feto puede considerarse virtualmente eliminada de nuestro país. Su frecuencia es de 1 de cada 3000 nacidos vivos, aproximadamente.

Pero ¿qué se está haciendo con respecto a minusvalías relacionadas con fallos en la función tiroidea materna? Ya se ha indicado repetidas veces que la causa más frecuente es la carencia de yodo, que persiste en España. No parece que queden zonas de deficiencia muy grave, pero hay muchas con deficiencia moderada y leve, suficientes para que, durante el embarazo y la lactancia, la ingesta de yodo sea inferior a la mínima recomendada. Estudios relativamente recientes han puesto de manifiesto que esta carencia de yodo influye en la proporción de mujeres con hipotiroxinemia durante el embarazo. Así, Klein y cols.⁽⁴⁶⁾ encontraron que un 2,5% de las mujeres embarazadas tenían problemas de función tiroidea, debidos a la presencia de anticuerpos antitiroideos en un 60% de ellas. Una de cada 10 mujeres con TSH elevada era claramente hipotiroxinémica. Por lo tanto, esto indica que 1 de cada 40 mujeres embarazadas tiene una TSH elevada e hipotiroidismo subclínico, y 1 de cada 400 es bioquímicamente hipotiroidea. Este estudio se rea-

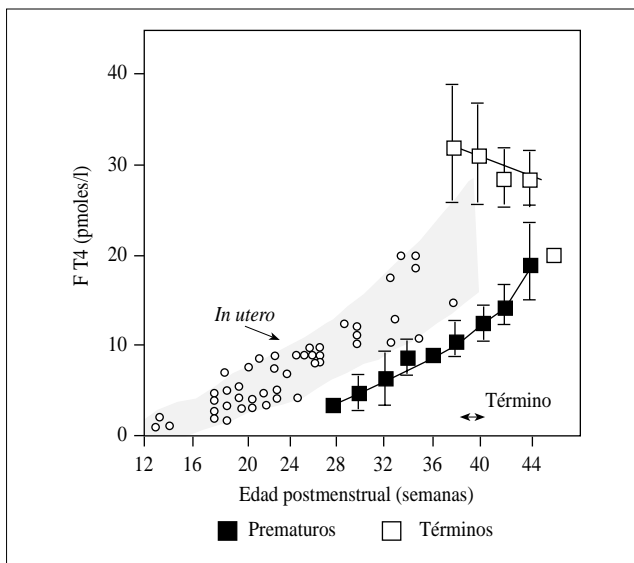


Figura 5. Las concentraciones séricas de T4 libre (FT4) a diferentes tiempos después del nacimiento de prematuros de 27 a 36 semanas de gestación no sólo son más bajas que los de recién nacidos a término de igual edad postmenstrual, sino que son claramente inferiores a las concentraciones que hubiesen tenido de seguir desarrollándose in utero, gracias a la transferencia de hormonas de la madre. Se debe también en parte a una ingesta de yodo insuficiente. Datos de Ares y cols.^(41, 42) superpuestos a los datos obtenidos por cordocentesis, por Thorpe-Beeston y cols.⁽⁴³⁾.

lizó en 2000 mujeres embarazadas del estado de Maine en Norteamérica, donde la ingesta de yodo es adecuada. En un estudio realizado en 1900 mujeres embarazadas de Bruselas⁽⁴⁷⁾ donde hay cierto grado moderado de deficiencia de yodo, se encontró un porcentaje casi idéntico de mujeres con TSH elevado por encima de lo normal; en un 40% de ellas la etiología era claramente autoinmune. En este caso, sin embargo, prácticamente todas eran hipotiroxinémicas, y sus parámetros de función tiroidea sólo se normalizaron al administrarse T4 durante el resto del embarazo. Por tanto, este estudio indica una frecuencia aún mayor de posibles disfunciones tiroideas maternas durante el embarazo en aquellas áreas europeas en las que no se ha implementado adecuadamente las medidas profilácticas para la erradicación de la deficiencia de yodo. Si en vez de usar una TSH elevada como criterio de selección para identificar posibles disfunciones tiroideas, se estudia la presencia de anticuerpos antitiroideos elevados, se encuentra que hasta un 10% de las mujeres embarazadas, aparentemente eutiroideas, presentan esta complicación al final del 1er trimestre de gestación. Su frecuencia, así como la de hipotiroidismo gestacional, es aún mayor si se trata de mujeres con diabetes tipo I.

Estos datos indican que la frecuencia con la que pueden presentarse complicaciones del desarrollo por hipotiroxinemia materna (1:400) son muy superiores a la frecuencia del hipotiroidismo congénito (1:3000), pudiendo llegar a una frecuencia de 1:40 si se superpone una carencia de yodo moderada, situación bastante frecuente en gran parte de España. En la Comunidad de Madrid se ha encontrado que el 48% de las mujeres ingieren menos de la mitad del

yodo recomendado durante el embarazo y la lactancia, y que tienen una FT4 significativamente más baja durante el primer trimestre que las embarazadas que reciben un suplemento adecuado de este micronutriente⁽⁴⁸⁾.

Urge la toma de medidas para evitar una deficiencia de yodo durante todo el embarazo, comenzando su aplicación preferentemente *antes* de la concepción.

b) Urge controlar la FT4 materna, en modo especial durante el primer trimestre, y corregirla mediante T4 R_x, de forma que alcance las concentraciones características de esta fase del embarazo, en la que son superiores a las del 2º y 3º trimestre. Mientras no se instaure un programa masivo de detección de hipotiroxinemias maternas, debe prestarse especial atención a mujeres hipotiroideas, cuyos requerimientos de T4 pueden aumentar en un 50%, y a mujeres con anticuerpos antitiroideos positivos (1 de cada 10 embarazadas, aproximadamente).

c) Urge evitar o corregir toda situación que puede disminuir la T4 en la circulación materna, como es el caso de la diabetes, o el tratamiento con T3. Esta se ha administrado a veces en casos de hipotiroidismo congénito detectado ya in utero, en la creencia de que pasa mejor que la T4 la barrera placentaria. Pero ya se ha indicado cómo la T3 circulante apenas aporta T3 al cerebro. Como además, la T3 circulante puede inhibir la TSH y, como consecuencia, la T4 materna, el resultado del tratamiento con T3 puede ser nocivo, al eliminarse el efecto proector de la transferencia de T4.

d) Urge dedicar especial atención a los niños que nacen prematuros, evitando en ellos todo lo que puede contribuir a agravar su hipotiroxinemia. Uno de estos factores es una ingesta insuficiente de yodo: en el estudio resumido en la Figura 5, pudimos demostrar que la T4 libre era significativamente más baja en los niños con una ingesta inferior a 40 µg I/día^(41, 49). Por análisis de regresión múltiple se encontró que dos tercios del valor de la T4 libre se correlacionaban con la edad postmenstrual, y un tercio con la ingesta de yodo. Aunque se instauren medidas profilácticas con sal yodada, la mayoría de los prematuros, alimentados con preparados comerciales, no se verán beneficiados directamente por ellas. Urge, pues, exigir a las casas productoras de alimentos infantiles que cumplan las normas actuales, de las que se habla detalladamente en otra ponencia de este Congreso.

Bibliografía

1. Ruiz-Marcos A, Sánchez Toscano F, Escobar del Rey F, Morreale de Escobar G. Reversible morphological alterations of cortical neurons in juvenile and adult-onset hypothyroidism in the rat. *Brain Res* 1980;**185**:91-102.
2. Chapa F, Kunnecke B, Calvo R, Escobar del Rey F, Morreale de Escobar G, Cerdan S. Adult-onset hypothyroidism and the cerebral metabolism of (1,2-¹³C) acetate as detected by ¹³C nuclear magnetic resonance. *Endocrinology* 1995;**136**:296-305.
3. Iñiguez MA, Rodríguez PA, Ibarrola N, Morreale dEG, Bernal J. Adult rat brain is sensitive to thyroid hormone. Regulation of RC3/neurogranin mRNA. *J Clin Invest* 1992;**90**:554-558.
4. Morreale de Escobar G, Obregón MJ, Calvo R, Pedraza PE, Escobar del Rey F. Iodine deficiency, the hidden scourge: The rat model of human neurological cretinism. En: Hendrich CH (eds). *Neuroendocrinology*.

- Research Signpost and Scientific Information Guild, Trivandrum, India, 1997.
5. Pharoah POD, Ellis SM, Ekins RP, Williams ES. Maternal thyroid function, iodine deficiency and fetal development. *Clin Endocrinol (London)* 1976;**5**:159-166.
 6. Fisher DA, Polk DH. Maturation of thyroid hormone actions En: Delange F, Fisher DA, Glinoe D (eds). *Research in Congenital Hypothyroidism*. Plenum Publishing Corp, New York, 1989:61-78.
 7. Morreale de Escobar G, Obregon MJ, Calvo R, Escobar del Rey F. Maternal thyroid hormones during pregnancy: effects on the fetus in congenital hypothyroidism and in iodine deficiency En: Bercu BB, Shulman DI (eds). *Advances in Perinatal Thyroidology*. New York, 1991;299:133-156.
 8. Morreale de Escobar G, Obregon MJ, Calvo R, Escobar dRF. Effects of iodine deficiency on thyroid hormone metabolism and the brain in fetal rats: the role of the maternal transfer of thyroxin. *Am J Clin Nutr* 1993;Suppl 57:280S-285S.
 9. Morreale de Escobar G, Obregón MJ, Calvo R, Escobar del Rey F. Hormone nurturing of the developing brain: The rat model En: Stanbury JB (eds). *The Damaged Brain in Iodine Deficiency*. Cognizant Communication Co, Elmsford, NY, 1994;103-122.
 10. Contempré B, Jauniaux E, Calvo R, Jurkovic D, Campbell S, Morreale de Escobar G. Detection of thyroid hormone in human embryonic cavities during the first trimester of pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab* 1993;**77**:1719-1722.
 11. Calvo R, Jauniaux E, Gulbis B, Gervy C, Contempré B, Morreale de Escobar G. Thyroid hormone transfer from the mother to the human embryo before the onset of its thyroid function. *J Endocrinol Invest* 1994;**17**:126.
 12. Bernal J, Pekonen F. Ontogenesis of the nuclear 3,5,3'-triiodothyroxine receptor in the human fetal brain. *Endocrinology* 1984;**114**: 677-679.
 13. Ferreira B, Bernal J, Goodyer CG, Branchard CL. Estimation of nuclear thyroid hormone receptor saturation in human fetal brain and lung during early gestation. *J Clin Endocrinol Metab* 1988;**67**:853-856.
 14. Morreale de Escobar G, Pastor R, Obregón MJ, Escobar del Rey F. Effects of maternal hypothyroidism on the weight and thyroid hormone content of rat embryonic tissues. *Endocrinology* 1985;**117**:1890-1901.
 15. Pickard M, Iskaros J, Evans I, Sinha A, Hardiman P, Ekins R. *Thyroid hormone gene expression in first trimester human fetal brain*. IV European Congress of Endocrinology, Sevilla, Spain, 1998, Bio Scientifica, OR8-1
 16. Mellström B, Naranjo JR, Santos A, González AM, Bernal J. Independent expression of the α and β c-erbA genes in developing rat brain. *Mol Endocrinol* 1991;**5**:1339-1350.
 17. Bradley DJ, Towle HC, Young WS. Spatial and temporal expression of α - and β - thyroid hormone receptor mRNAs, including the β 2-subtype, in the developing mammalian nervous system. *J Neurosci* 1992;**12**: 2288-2302.
 18. Forrest D, Hallbook F, Persson H, Vennström B. Distinct functions for thyroid hormone receptors a and b in brain development indicated by differential expression of receptor genes. *EMBO J* 1991;**10**: 269-275.
 19. Bradley DJ, Towle HC, Young WS. α - and β - thyroid hormone receptor (TR) gene expression during auditory neurogenesis: evidence for TR isoform-specific transcriptional regulation in vivo. *Proc Natl Acad Sci* 1994;**91**:439-443.
 20. Morreale de Escobar G, Obregón MJ, Escobar del Rey F. Transfer of thyroid hormones from the mother to the fetus En: Delange F, Fisher DA, Glinoe D (eds). *Research in Congenital Hypothyroidism*. Plenum Press, New York, 1989, A 161:15-29.
 21. Vulsma T, Gons MH, de Vijlder JJM. Maternal-fetal transfer of thyroxine in congenital hypothyroidism due to a total organification defect or thyroid agenesis. *New Engl J Med* 1989;**321**:13-16.
 22. Calvo R, Obregon MJ, Ruiz de Oña C, Escobar del Rey F, Morreale de Escobar G. Congenital hypothyroidism, as studied in rats. Crucial role of maternal thyroxine but not of 3,5,3'-triiodothyronine in the protection of the fetal brain. *J Clin Invest* 1990;**86**:889-899.
 23. Ruiz de Oña C, Obregón MJ, Escobar del Rey F, Morreale de Escobar G. Developmental changes in rat brain 5'-deiodinase and thyroid hormones during the fetal period: the effects of fetal hypothyroidism and maternal thyroid hormones. *Pediatr Res* 1988;**24**:588-594.
 24. Morreale de Escobar G, Calvo R, Obregon MJ, Escobar del Rey F. Homeostasis of brain T3 in rat fetuses and their mothers: effects of thyroid status and iodine deficiency. *Acta Med Austriaca* 1992;**1**:110-6.
 25. Pharoah POD, Buttfeld IH, Hetzel BS. Neurological damage to the fetus resulting from severe iodine deficiency during pregnancy. *Lancet* 1971;**i**:308-310.
 26. Xue-Yi C, Xin-Min J, Zhi-Jong D, Rakeman MA, Ming-Li Z, O'Donnell K, Tai M, Amette K, DeLong N, DeLong GR. Timing of vulnerability of the brain to iodine deficiency in endemic cretinism. *N Engl J Med* 1994;**331**:1739-1744.
 27. Pharoah POD, Connolly K. Maternal thyroid hormones and fetal brain development En: DeLong GR, Robbins J, Condliffe PG (eds). *Iodine and the Brain*. Plenum Press, New York, 1989;333-354.
 28. Vitti P, Aghini-Lombardi F, Antonangeli L, Rago T, Chiovato L, Pinchera A, Marcheschi M, Bargagna B, Ferretti G, Sbrana M. Mild iodine deficiency in fetal/neonatal life and neuropsychological performances. *Acta Med Austr* 1992;**19**:57-60.
 29. Chiovato L, Aghini-Lombardi F, Vitti P, Ferretti G, Marcheschi M, Pinchera A. The impact of iodine deficiency on neurological and cognitive development: the European Experience En: Stanbury JB (eds). *The Damaged Brain in Iodine Deficiency*. Cognizant Communication Co, Elmsford, NY, 1994; 293-298.
 30. DeLong GR. Observations on the neurology of endemic cretinism En: DeLong GR, Robbins J, Condliffe PG (eds). *Iodine and the brain*. Plenum Press, New York, 1989;231-238.
 31. de Zegher F, Pernasetti F, Vanhole C, Devlieger H, Van den Berghe G, Martial JA. The prenatal role of thyroid hormone evidenced by fetomaternal Pit-1 deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 1995;**80**:3127-3130.
 32. Matsuura N, Yamada Y, Nohara Y, Konishi J, Kasagi K, Endo K, Kojima H, Wataya K. Familial neonatal transient hypothyroidism due to maternal TSH-binding inhibitor immunoglobulins. *N Engl J Med* 1980;**303**:738-741.
 33. Man EB, Serunian SA. Thyroid function in human pregnancy. IX. Development or retardation of 7-year-old progeny of hypothyroxinemic women. *Am J Obst Gynec* 1976;**125**:949-957.
 34. Man EB, Brown JF, Serunian SA. Maternal hypothyroxinemia: Psychoneurological deficits of progeny. *Ann Clin Lab Sci* 1991;**21**:227-239.
 35. Pop VJ, De Vries E, van Baar AL, Waelkens JJ, de Rooy HA, Horsten M, Donkers MM, Komproe IH, van Son MM, Vader HL. Maternal Thyroid Peroxidase Antibodies during pregnancy: a marker of impaired child development? *J Clin Endocrinol Metab* 1995;**80**:3561-3566.

36. Pop V, Kuipens JL, van Baar AL, Verkerk G, van Son MM, de Vijlder JJ, Vulmsa T, Wiersinga WM, Drexhage HA, Vader HL. Low normal maternal free T4 concentrations during early pregnancy are associated with impaired psychomotor development in infancy. *Clin Endocrinol* 1998 (in press).
37. Wasserstrum N, Anania CA. Perinatal consequences of maternal hypothyroidism in early pregnancy and inadequate replacement. *Clin Endocrinol* 1995;**42**:353-358.
38. Smit BJ, Kok JH, de Vries LS, Vulmsa T, Smolders-de Has H, Briët JM, Boer K, Wiersinga WM, van Wassenaer AG. Neurologic development in the newborn and young infant in relation to maternal thyroid function. In: Pinchera A, Mann K, Hostalek U (eds). *The Thyroid and Age*. Schattauer, Stuttgart, 1998; 334 (abstract).
39. den Ouden AL, Kok JH, Verkerk PH, Brand R, Verloove-Vanhorick SP. The relation between neonatal thyroxine levels and neurodevelopmental outcome at 5 and 9 years in a national cohort of very preterm and / or very low birth weight infants. *Pediatr Res* 1996;**39**:142-145.
40. Reuss ML, Panetti N, Pinto-Martin JA, Lorenz JM, Susser M. The relation of transient hypothyroxinemia in preterm infants to neurologic development at two years of age. *N Engl J Med* 1996;**334**:821-826.
41. Ares S, Escobar-Morreale HF, Quero J, Durán S, Presas MJ, Herruzo R, Morreale de Escobar G. Neonatal hypothyroxinemia: Effects of iodine intake and premature birth. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;**82**:1704-1712.
42. Morreale de Escobar G, Ares S. The hypothyroxinemia of prematurity. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;**83**:713-715.
43. Thorpe-Beaston JG, Nicolaidis KH, Felton CV, Butler J, McGregor AM. Maturation of the secretion of thyroid hormone and thyroid-stimulating hormone in the fetus. *New Engl J Med* 1991;**324**:532-536.
44. Maruo T, Matsuo H, Otani T, Mochikuzi M. Role of epidermal growth factor and its receptor in the development of the human placenta. *Reprod Fertil Dev* 1995;**7**:1465-1470.
45. Stephanou A, Handwerger S. Identification of a composite steroid hormone response element on the human placental lactogen promoter. *Mol Cell Endocrinol* 1995;**112**:123-129.
46. Klein RZ, Haddow JE, Faix JD, Brown RS, Hermos RJ, Pulkinen A, Mitchell ML. Prevalence of thyroid deficiency in pregnant women. *Clin Endocrinol* 1991;**35**:41-46.
47. Glinoe D. The regulation of thyroid function in pregnancy: Pathways of endocrine adaptation from physiology to pathology. *Endocr Rev* 1997;**18**:404-433.
48. deSantiago García J, Pastor I, Escobar del Rey F, Morreale de Escobar G. *Deficiencia de yodo y función tiroidea de la embarazada*. 41 Congreso Nacional de la Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición Málaga, 1999.
49. Ares S, Quero J, Duran S, Presas MJ, Herruzo R, Morreale de Escobar G. Iodine content of infant formulas and iodine intake of premature babies: high risk of iodine deficiency. *Arch Dis Child (Fetal Neonatal)* 1994;**71**:F184-F191.

Función tiroidea en el recién nacido a término y en el recién nacido prematuro

A. Carrascosa, P. Ruiz-Cuevas, N. Potau, J. Almar, S. Riqué, G. Peguero

Introducción

Las hormonas *tiroideas* intervienen activamente en la regulación de múltiples procesos relacionados con la maduración funcional de numerosos grupos celulares tanto durante el desarrollo fetal como postnatal (pulmón, hígado, cartílago y sistema nervioso, entre otros). Son necesarias y están presentes durante el desarrollo embrionario y fetal. Sin embargo el sistema hipotálamo-hipofiso tiroideo (HHT)-madura progresivamente y no comienza a ser funcionalmente activo hasta el inicio de la segunda mitad de la gestación, siendo el aporte materno quien provee al embrión y al feto con la cantidad necesaria de hormonas tiroideas.

Con el nacimiento el aporte materno de hormonas tiroideas se interrumpe y el sistema HHT del recién nacido ha de ser autónomo para proveer al organismo las cantidades necesarias. En el recién nacido a término el sistema HHT ha alcanzado el grado suficiente de madurez para cumplir esta función. Sin embargo en el recién nacido prematuro esta situación no siempre ocurre en relación con el grado de inmadurez, con el aporte de yodo y con la patología intercurrente propia de esta edad. El resultado final es la existencia de grados mayores o menores de hipofunción, que pueden ser negativos para el desarrollo de la maduración funcional de ciertos órganos y sistemas, particularmente el sistema nervioso central.

El aumento importante del número de niños nacidos prematuramente y la mejoría en sus expectativas de vida ha llevado paralelamente a un incremento en el interés por conocer mejor la función HHT en este grupo de edad, a definir los grupos de riesgo para presentar una hipofunción HHT y a plantearse si esta hipofunción debe ser tratada o no.

En esta somera revisión analizaremos el desarrollo de la función HHT en el feto y en el recién nacido, definiremos cuales son los grupos de riesgo para presentar una hipofunción HHT, y finalmente discutiremos las bases para realizar o no una terapia sustitutiva.

Desarrollo de la función hipotálamo-hipofisotiroidea (HHT)

La maduración funcional de sistema HHT incluye el desarrollo anatómico y funcional de los núcleos hipotalámicos, de la hipófisis, del tiroides y de la capacidad de los tejidos periféricos para desyodar la T4.

Los núcleos hipotalámicos derivan del tubo neural, están bien

diferenciados en la 8ª semana y son maduros en la 16ª semana de gestación. El TRF es detectable entre la 8ª y 9ª semanas de gestación. La hipófisis anterior deriva de la bolsa de Rathke y las células tirotróficas comienzan a diferenciarse entre las semanas 7ª y 8ª de la gestación, conteniendo TSH en la 12ª semana. Los primeros capilares del sistema portal hipotálamo-hipofisario aparecen en la pituitaria sobre la 1ª semana, sin embargo no es hasta las semanas 26-28 cuando las asas capilares están bien desarrolladas en la eminencia media y no puede considerarse este sistema bien desarrollado hasta el final de la gestación⁽¹⁾.

La glándula tiroides se desarrolla a partir de la primitiva cavidad bucofaríngea estando bien delimitada y en su localización normal sobre la 7ª semana de gestación. Morfológicamente se distinguen tres estadios: el precoloidal entre las semanas 7 y 10, el coloidal entre las semanas 11 y 14 y el folicular a partir de la 14ª semana. La síntesis de tiroglobulina se detecta tan tempranamente como en la 5ª semana gestacional y está completamente expresada en la fase precoloidal. A partir de la 11ª semana el tiroides es capaz de acumular yodo y a partir de la 1ª semana sintetiza T3 y T4.

Desde este momento la glándula tiroides aumenta progresivamente de tamaño pasando su peso de 80 mg a 1-2 gramos al final de la gestación⁽¹⁾.

La T4 se detecta en el suero fetal hacia la 11ª semana de gestación y aumenta de forma significativa durante toda la gestación. Las proteínas transportadoras (TBG, TBA y TBPA) aparecen en suero sobre las 12ª-14ª semanas y alcanzan los valores máximos sobre la 30ª semana, de forma que a partir de entonces los valores de T4 libre también se estabilizan^(1,2).

A partir de la 20 semana de gestación se detectan en el suero fetal cantidades apreciables de todas las hormonas del sistema HHT (TSH, T4, T3, rT3). Los valores de TSH son bajos y aumentan progresivamente a partir de las 26-28 semanas, traduciendo la madurez del desarrollo del sistema portal hipotálamo-hipofisario. Los valores de T4 aumentan progresivamente hasta alcanzar su valor máximo, 10-12 ug/dl, al final de la gestación. Los valores de T3 son muy bajos hasta la semana 30 de gestación, momento en el que comienzan a aumentar progresivamente hasta alcanzar un promedio de 50 ng/dl al término de la gestación. Sin embargo los valores de rT3 aumentan progresivamente hasta la semana 28 momento en el que alcanzan un pico máximo de unos 300 ng/dl, para disminuir progresivamente hasta el final de la gestación hasta valores próximos a 150 ng/ml⁽¹⁻³⁾.

La glándula tiroides sintetiza fundamentalmente T4 y en mu-

Hospital Materno-Infantil «Vall d'Hebrón», Universidad Autónoma, Barcelona.

cha menor proporción T3. La hormona metabólicamente activa es la T3, hormona para la cual los receptores presentan mayor afinidad. La T4 es el precursor de la T3 y de la rT3, (la rT3 es una forma hormonal metabólicamente inactiva), y se transforma en ellas a través de la desyodación de sus anillos alfa o beta. Cuando la desyodación se producen en el anillo alfa se origina rT3 y cuando la desyodación se produce en el anillo beta se origina la T3. Durante el desarrollo fetal predomina la desyodación del anillo alfa por existir grandes concentraciones de esta enzima sintetizada por la placenta. A partir de la 30a semana de gestación se sintetizan cantidades crecientes de desyodasas que actúan sobre el anillo beta y los niveles de T3 comienzan a aumentar. Existen dos tipos de desyodasas que transforman la T4 en T3, conocidas como tipos I y II. El tipo I se expresa en el hígado y en el riñón, y es el enzima responsable de la transformación periférica de T4 en T3, su expresión es muy baja durante el desarrollo fetal y aumenta significativamente durante las tres primeras semana de vida. El tipo II se expresa en el tejido adiposo marrón, en las células tirotróficas de la adenohipófisis, en el cerebro y en todas las células que precisan T3 ya sea durante el desarrollo fetal o el postnatal^(1,4).

En resumen, el sistema HHT no comienza a ser funcional hasta el inicio de la segunda mitad de la gestación y no alcanza su plena maduración hasta su finalización. Se estima que durante la primera mitad de la gestación las necesidades fetales de hormonas tiroideas son cubiertas fundamentalmente gracias a aporte materno, y que durante el segundo trimestre el aporte materno puede representar hasta un 20% de estas necesidades⁽⁵⁻⁷⁾. La placenta es permeable al yodo, impermeable a la TSH y parcialmente permeable a la T3 y a la T4. Además el tiroides fetal es muy sensible al aporte de yodo, defendiéndose mal tanto del exceso como del defecto de aporte, por lo que ambas situaciones pueden condicionar un defecto funcional^(7,8).

Función HHT en el recién nacido a término

Con el nacimiento en el recién nacido a término se producen una serie de cambios funcionales en el sistema HHT, que tienden a proveer los tejidos del recién nacido con la cantidad suficiente de hormonas tiroideas, y de forma especial con T3. En efecto, a los 30 minutos del nacimiento la secreción de TSH aumenta de forma significativa y sus niveles en plasma se multiplican 7 a 8 veces alcanzando valores de 70 mIU/L, este pico se mantiene durante varias horas y disminuye gradualmente durante las 24 horas siguientes a valores similares a los del cordón (10 mIU/L). En respuesta a este pico los valores de T4 total y libre aumentan significativamente, igualmente que los valores de T3 (pasan de 50 ng/dl del cordón a 350 ng/dl), y se mantienen durante las primeras 24 horas para disminuir y estabilizarse entre hacia el quinto-séptimo día en unos 12 ug/dl para la T4 y en unos 200 ng/dl para la T3. Estos datos claramente indican que las necesidades de hormonas tiroideas del recién nacido son superiores a las del feto y que el sistema HHT es capaz de proveerlas^(1,3).

Función HHT en el recién nacido prematuro

El recién nacido prematuro nace con una inmadurez del siste-

ma HHT, mucho más intensa cuanto menor es la edad gestacional, y la cuestión es sí éste será capaz o no proporcionar la cantidad adecuada de hormonas tiroideas. Por otro lado tan poco se conocen cuales son las necesidades de hormonas tiroideas en estos recién nacidos prematuros y si éstas varían en función de la presencia o no de patología intercurrente. Además no ha de olvidarse la sensibilidad aumentada del tiroides al aporte de yodo y que muchas veces estos recién nacidos prematuros están expuestos tanto a sobrecargas (utilización de productos yodados como antisépticos en la madre y en él) como a defectos en el aporte nutricional de yodo⁽⁷⁻⁹⁾.

Datos procedentes de diversos grupos y los nuestros propios obtenidos en una población de 56 recién nacidos prematuros sanos y sin patología intercurrente de edades gestacionales iguales o superiores a 30 semanas muestran que éstos presentan a las 24 horas de vida y los mantienen posteriormente, valores similares de hormonas tiroideas a los que presentan los recién nacidos a término. Estos datos indican que el sistema HHT es capaz de proveer las necesidades postnatales a pesar de su cierto grado de inmadurez funcional, que estos recién nacidos no constituyen un grupo de riesgo y que la determinación de los valores de TSH en el periodo neonatal para despistar el hipotiriodismo congénito es válida en estos recién nacidos prematuros de forma similar a como ocurre con los recién nacidos a término⁽¹⁰⁾.

Sin embargo en este grupo de edad gestacional superior a 30 semanas la incidencia de patología puede condicionar cierto grado de hipofunción HHT durante el primer mes de vida tal como sugieren nuestros datos observados en 30 pacientes de edades gestacionales 30-32 semanas. En estos pacientes el pico neonatal de TSH y los valores de TSH durante las primeras 24 horas de vida son normales, sin embargo hasta un 20% de ellos presentan valores inferiores al rango inferior de la normalidad para T4 y T3 durante la primera semana de vida, siendo los niveles de rT3 elevados durante este periodo. A partir de la primera semana de vida se observan valores normales de rT3, junto a valores elevados de TSH y bajos de T3 que no se normalizan hasta el final del primer-segundo meses de vida. Estos datos sugieren que esta población de recién nacidos debe considerarse de riesgo y que en ella la función HHT debería ser monitorizada.

Finalmente tanto nuestros propios datos obtenidos en 35 recién nacidos prematuros de 25-29 semanas de edad gestacional con diversos grados de patología intercurrente, como los previamente publicados claramente indican que los recién nacidos prematuros de edad inferior a 30 semanas de gestación presentan una situación de hipofunción tiroidea y no alcanzan valores similares de hormonas tiroideas en plasma a los de los recién nacidos a término de la misma edad, muchas veces hasta el tercer mes de vida postnatal. Varios son los mecanismos involucrados: a) pico de TSH neonatal claramente inferior al de los recién nacidos prematuros de edad gestacional superior a 30 semanas; b) inmadurez del sistema de desyodasas del anillo beta con un claro predominio de la desyodación de T4 hacia rT3; c) sensibilidad del tiroides al aporte de yodo; y d) alta prevalencia de patología que en este grupo afecta en mayor o menor grado al 100% de los casos^(7,11-14).

Estos pacientes constituyen claramente un grupo de riesgo y la

monitorización de la función HHT debe realizarse. Por la persistencia de la hipofunción tiroidea durante periodos de tiempo tan prolongados como tres meses y la necesidad de unos niveles adecuados de hormonas tiroideas para la maduración funcional de algunos órganos como el pulmón y para el desarrollo del sistema nervioso⁽¹¹⁻¹³⁾, varios grupos han planteado la posibilidad de realizar tratamiento sustitutivo con T4 durante este periodo. Esta decisión, sin embargo, no es fácil de tomar ya que la hipotiroxinemia en estos pacientes con alto índice de morbilidad podría formar parte de un mecanismo adaptativo ante la enfermedad al limitar la biodisponibilidad tisular de T3. Por otro lado los bajos niveles tisulares de T3 también podrían limitar su maduración funcional y facilitar la perpetuación de la morbilidad en estos recién nacidos prematuros. En resumen no se disponen actualmente de datos suficientes procedentes de protocolos terapéuticos a doble ciego, que aclaren si la terapia sustitutiva con hormonas tiroideas en estos pacientes puede o no tener repercusiones beneficiosas sobre la morbilidad de este periodo y sobre la maduración del sistema nervioso central a largo término. Mientras tanto lo que sí parece estar claro es que la función tiroidea debe monitorizarse en estos pacientes y que dada la gran sensibilidad del tiroides al aporte yodado, deben evitarse tanto las sobrecargas yodadas como un aporte nutricional deficiente tanto en calorías como en yodo^(7,15-18).

Bibliografía

- Morreale de Escobar G, Rodríguez Hierro F. Glándula tiroides. En: Argente J, Carrascosa A, Gracia R, Rodríguez Hierro F (ed.). *Tratado de Endocrinología Pediátrica y de la Adolescencia*. Edimsa, Madrid 1995, pág 455-478.
- Ballabio M, Nicolini U, Jowett T y cols. Maturation of thyroid function in normal human foetuses. *Clin Endocrinol* 1989;**31**:565-571.
- Fisher DA, Klein AH. Thyroid development and disorders of thyroid function in the newborn. *N Engl J Med* 1981;**304**:702-712.
- Pavelka S, Kopecky P, Bendlova B y cols. Tissue metabolism and plasma levels of thyroid hormones in critically ill very premature infants. *Pediatr Res* 1997;**42**:812-818.
- Comtempré B, Jauniaux E, Calvo RM y cols. Detection of thyroid hormone in human embryonic cavities during first trimester of pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab* 1993;**77**:1719-1722.
- Vulsma T, Gons MH, de Vijlder J. Maternal-fetal transfer of thyroxine in congenital hypothyroidism due to a total organification defect of thyroid agenesis. *N Engl J Med* 1989;**321**:13-16.
- Ares S, Escobar Morreale HF, Quero J y cols. Neonatal hypothyroxinemia: effects of iodine intake and premature birth. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;**82**:1704-1712.
- Vicens-Calvet E, Potau N, Carreras E, Albisu MA, Carrascosa A. Diagnosis and treatment in utero of goiter with hypothyroidism caused by iodide overload. *J Pediatr* 1998;**133**:147-148.
- Linder N, Davidovitch N, Reichman B y cols. Topical iodine-containing antiseptics and subclinical hypothyroidism in preterm infants. *J Pediatr* 1997;**131**:434-439.
- Ruiz-Cuevas P, Almar J, Riqué S, Potau N, Carrascosa A. Estudio de la función tiroidea en recién nacidos prematuros sanos de edad gestacional 30-35 semanas. *An Esp Pediatr* 1998 (sup 111), pág 73 (abstract).
- Lucas A, Rennie J, Baker BA, Morley R. Low plasma triiodothyronine concentrations and outcome in preterm infants. *Arch Dis Child* 1988, **63**:1201-1206.
- Reuss ML, Paneth N, Pinto-Martin JA, Lorenz JM, Susser M. The relation of transient hypothyroxinemia in preterm infants to neurologic development at two years of age. *N Engl J Med* 1996;**334**:821-827.
- Den AL, Kok JH, Verkerk PH, Brand R, Verloove-Vanhorick SP. The relation between neonatal thyroxine levels and neurodevelopmental outcome at age 5 and 9 years in a national cohort of very preterm and/or very low birth weight infants. *Pediatr Res* 1996;**39**:142-145.
- Van Wassenae AG, Kok JH, Dekker F, Vijder JJM. Thyroid function in very preterm infants: influences of gestational age and disease. *Pediatr Res* 1997;**42**:604-609.
- Van Wassenae AG, Kok JH, Ender E, Vulsma Th, Vijder JJM. Thyroxine administration to infants of less than 30 week's gestational age does not increase plasma triiodothyronine concentrations. *Acta Endocrinol* 1993;**129**:139-146.
- Chowdry P, Scanlon JW, Auerbach R, Abbassi V. Results of controlled double-blind study of thyroid replacement in very low-birth-weight premature infants with hypothyroxinemia. *Pediatrics* 1984;**73**:301-305.
- Vanhole Ch, Aerssens P, Naulaers G y cols. L-thyroxine treatment of preterm newborns: clinical and endocrine effects. *Pediatr Res* 1997;**42**:87-92.
- Van Wassenae AG, Kok JH, Vijder JJM y cols. Effects of thyroxine supplementation on neurologic development in infants born at less than 30 week's gestation. *N Engl J Med* 1997;**336**:21-26.

Lactancia artificial y deficiencia de yodo en el niño prematuro

S. Ares¹, G. Morreale de Escobar², J. Quero³

El yodo es un oligoelemento esencial para la síntesis de hormonas tiroideas. Las hormonas tiroideas tiroxina (T4) y 3,5,3'-triodotironina (T3), son necesarias para un crecimiento y maduración del sistema nervioso central, así como en la maduración ósea, pulmonar y cardíaca a lo largo de la vida fetal y neonatal⁽¹⁻⁴⁾. La deficiencia de yodo produce una variedad de desórdenes ampliamente estudiados (iodine deficiency disorders, IDD). La severidad de estas alteraciones está relacionada con la intensidad de la deficiencia de yodo y con el período del desarrollo en el que se produce siendo sus consecuencias más graves si la deficiencia de yodo ocurre durante los 2 primeros trimestres de la gestación. La causa más frecuente de hipotiroxinemia es la deficiencia de yodo, y esta reconocida por la OMS como la mayor causa prevenible de retraso mental y parálisis cerebral en todo el mundo⁽⁵⁾. Para conseguir erradicar la deficiencia de yodo, hay que tener en cuenta varios factores. Es muy importante, por lo tanto, que se asegure que las mujeres embarazadas tomen una cantidad mínima recomendada de yodo. Este aporte de yodo es necesario para que el tiroides materno sintetice hormonas suficientes para la madre y para cubrir las necesidades del feto en desarrollo, así como para que el feto almacene cantidades suficientes de yodo en el tiroides para su propia síntesis de hormonas tiroideas tanto intraútero como para la vida extrauterina. La adecuada ingesta de yodo materna también asegura que la madre aporte cantidades adecuadas de yodo a través de la leche durante la lactancia, y que ésta sea la mejor fuente de yodo para el recién nacido. Pero, el neonato puede encontrarse en una situación de deficiencia de yodo si la lactancia materna no es posible como ocurre en la mayoría de los niños que nacen prematuramente.

La ingesta de yodo de los niños recién nacidos depende enteramente del contenido de yodo de la leche materna o de la fórmula utilizada para su alimentación. El criterio utilizado para determinar las necesidades de yodo de los recién nacidos en 30-40 µg/día estaba basado en la cantidad que se necesitaría para sintetizar las hormonas yodadas, almacenar yodo en el tiroides y las pérdidas por heces, saliva y orina. La cantidad mínima de yodo recomendada (RDA) en 1989 por la Academia de Ciencias Americana⁽⁶⁾, la Academia Americana de Pediatría⁽⁷⁾ y la Sociedad Europea de Gastroenterología Pediátrica⁽⁸⁾ era de 40 µg para niños de 0-6 meses, aumentando posteriormente con la edad (Tabla I). Se estable-

ció que las fórmulas infantiles reconstituídas tuvieran 3,5 µg de yodo/dl y 7 µg I/dl para las fórmulas para niños prematuros⁽⁷⁻¹⁰⁾.

Teniendo en cuenta estudios sobre el metabolismo del yodo en los niños prematuros y a término estas recomendaciones fueron revisadas en 1992 por el Comité Internacional para el Control de los Desórdenes Producidos por la Deficiencia de Yodo (ICCIDD)⁽¹¹⁾. Se determinó que los niños prematuros necesitarían un mínimo de 30 µg I/kg/día, y los recién nacidos a término 15 µg/kg/día (90 µg al día para los lactantes) (Tabla I). El consenso fue que las fórmulas para niños prematuros contengan al menos 20 µg I/dl, y las fórmulas de inicio 10 µg I/dl⁽¹¹⁾. Estas recomendaciones están por debajo del límite máximo de contenido de yodo para las fórmulas infantiles establecido por Fisher (100 µg/kg/día)⁽¹²⁾.

Contenido de yodo en las fórmulas infantiles

Para determinar cual era el contenido real de yodo de las fórmulas utilizadas para niños prematuros y evaluar la ingesta real de yodo se realizó un estudio con fórmulas utilizadas en España en 1992 (9 marcas y 32 preparados)⁽¹³⁾. Se evaluaron 71 muestras de leche de madres de niños prematuros (nacidos con menos de 36 semanas de gestación), y 13 madres de niños a término. La concentración media de la leche de las madres estudiadas fue de 10,0 ± 1,0 µg I / dl. Posteriormente se analizaron las fórmulas infantiles españolas en 1998 (13 marcas comerciales y 68 preparados). Las concentraciones medias y las diferencias entre el contenido de yodo de los diferentes preparados se exponen en la tabla II. La figura 1 muestra las concentraciones medias de las fórmulas analizadas comparadas entre sí en 1992 y 1998, y comparadas con el contenido mínimo recomendado. Aunque el contenido medio de la mayoría de las fórmulas reconstituídas alcanza los 10 µg/dl, el contenido de las fórmulas para niños prematuros es inferior a 20 µg/dl⁽¹³⁾.

Ingesta de yodo en los niños niños a término y prematuros

La ingesta de yodo de los recién nacidos está directamente relacionada con el contenido de yodo de las fórmulas infantiles y con el volumen ingerido diariamente. El volumen está directamente relacionado con el peso y la madurez del neonato (Fig. 2 panel A). Los niños muy inmaduros no ingieren el volumen medio de los niños a término de 150-200 ml / kg hasta aproximadamente el mes de vida o 2 kg de peso. La ingesta real de los niños prematuros no alcanza las recomendaciones de yodo diarias hasta por lo menos los

¹E.A.P Monforte de Lemos. Area 5. Madrid. ²Instituto de Investigaciones Biomédicas. CSIC. Madrid. ³Jefe de Servicio de Neonatología. Hospital Infantil «La Paz», Madrid.

Tabla I CANTIDADES MÍNIMAS DE YODO RECOMENDADAS

	Edad	A: recomendaciones antes de 1992, µg l/día	B: recomendaciones desde 1992, µg l/día
Niños	Prematuros	-	>30µg/Kg/día
	0- 5 meses	35-40	90
	5-12 meses	50	90
	1- 3 años	70	90
	4- 6 años	90	90
	7-10 años	120	120
Adultos		150	150
Mujeres embarazadas		175	200
Mujeres lactantes		200	200

A: de acuerdo con las recomendaciones dadas por la F.D.A⁽⁶⁾, la Academia Americana de Pediatría⁽⁷⁾ y ESPGAN^(8, 9). B: de acuerdo con las recomendaciones dadas por ICCIDD⁽¹¹⁾.

Tabla II Contenido medio (±ES) de yodo encontrado en diferentes tipos de fórmulas infantiles en España, y las diferencias entre los preparados analizados en 1992 y 1998

Tipo de Fórmula	Contenido en yodo (µg l/ 100 ml)		p
	1992	1998	
Fórmulas de inicio	6,1±0,7 (n=11; m=77)	9,9±0,6 (n=20; m=44)	p<0,001
Fórmulas de continuación	8,1±0,8 (n=8; m=66)	10,9±0,8 (n=20; m=44)	p<0,05
Fórmulas para prematuros	3,8±1,5 (n=5; m=162)	11,5±1,4 (n=7; m=14)	p<0,01
Fórmulas especiales	6,7±1,0 (n= 10; m=55)	10,5±0,7 (n=21; m=42)	p<0,02

2 meses de vida^(13, 14) (Fig. 2 panel B). Por lo tanto el volumen de alimento que pueden tomar los neonatos es menor del necesario para que el aporte de yodo sea el adecuado y que ambos factores determinan que la cantidad de yodo ingerida diariamente por los neonatos a término y especialmente por los niños prematuros es menor que la cantidad mínima recomendada.

Hipotiroxinemia transitoria, deficiencia de yodo y su papel en el desarrollo cerebral

Las concentraciones de tiroxina son menores en los niños prematuros que en los niños a término al nacimiento⁽¹⁵⁻²⁴⁾. Normalmente estas concentraciones necesitan unas 3-8 semanas para normalizarse siendo las concentraciones más bajas entre los días 7-14 y claramente dentro del rango del hipotiroidismo incluso con concentraciones de TSH dentro de los rangos normales. La intensidad de esta disminución de hormonas está directamente relacionada con la

edad gestacional y la patología neonatal prolonga este periodo de hipotiroxinemia⁽²¹⁻²⁴⁾. Aunque la glándula tiroidea adquiere la capacidad de sintetizar hormonas a las 12 semanas de gestación in vitro, la secreción de hormonas por el tiroides fetal empieza a mitad de la gestación. La transferencia materno fetal de hormonas tiroideas continúa hasta el final de la gestación. En el caso de los niños que nacen prematuramente, el niño inmaduro se ve privado bruscamente del aporte materno de hormonas tiroideas y del yodo necesario para su síntesis.

Según estudios recientes se ha demostrado que la hipotiroxemia neonatal tiene un efecto negativo y que contribuye a empeorar los problemas de desarrollo psicomotor de los niños muy inmaduros y se asocia a anomalías motoras y cognitivas a largo plazo (alteraciones del aprendizaje, y otras discapacidades) incluso tras ajustar estos factores a las variables perinatales asociadas a la prematuridad⁽²⁵⁻³⁰⁾.

Para estudiar las consecuencias de la deficiencia de yodo se evaluó la ingesta de yodo y la función tiroidea de los niños prematuros hasta los 2 meses de vida, y se comparó con los niños nacidos a término. Las concentraciones séricas de tiroxina (T4), tiroxina libre (T4L), triyodotironina (T3), están positivamente relacionadas con la ingesta de yodo, y hormona estimulante del tiroides (TSH) y tiroglobulina (Tg) negativamente, independientemente de la edad, hasta las 6-8 semanas de vida. Por lo tanto muchos niños que tenían una ingesta de yodo inferior a 40 µg/día presentaban unas concentraciones séricas de hormonas tiroideas inferiores a las de los niños con una ingesta de yodo por encima de las RDA (Fig. 3)⁽¹⁵⁾.

Conclusiones

Los datos analizados indican que la mayoría de las fórmulas de inicio y continuación contienen el mínimo recomendado. Sin embargo las fórmulas para prematuros presentan concentraciones por debajo de 20 µg/dl. Los niños prematuros no alcanzan una ingesta de yodo mínima recomendada hasta al menos los 2 meses de vida, por lo tanto estos niños se encuentran en una situación de

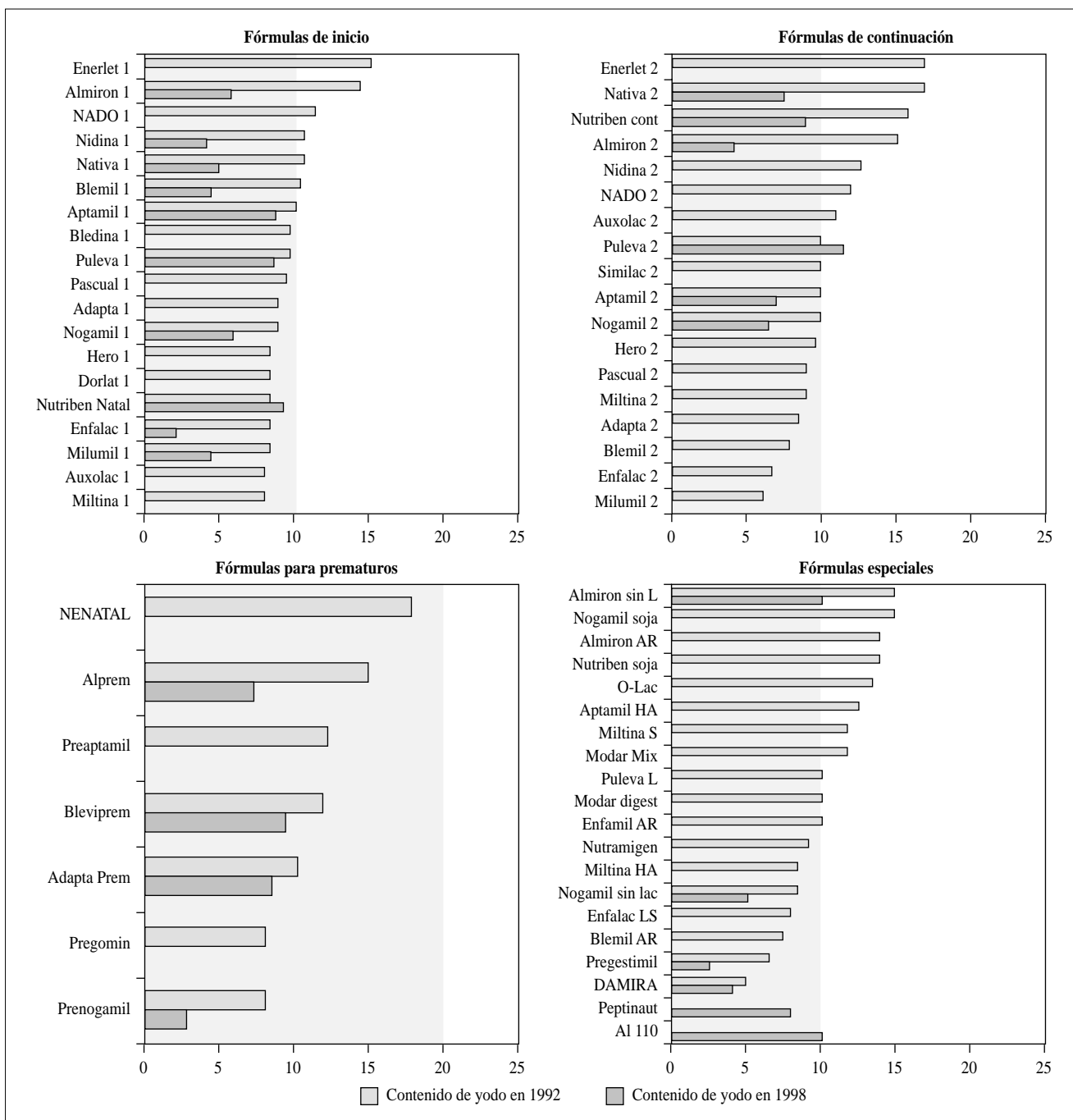


Figura 1. Contenido de yodo medio de las fórmulas analizadas individualmente en 1992 y 1998. Se incluyen los nombres comerciales de cada preparado. Las líneas discontinuas con flechas en ambos extremos indican las recomendaciones actuales.

deficiencia de yodo que además según los datos encontrados en sus parámetros hormonales, afecta a su función tiroidea^(13-15, 25-30).

La deficiencia de yodo es uno de los principales factores que se asocian a la hipotiroidemia, alteraciones de los parámetros de función tiroidea, e hipotiroidismo neonatal transitorio^(11,15, 19, 24). Se concluye que es importante evitar la deficiencia de yodo en los niños prematuros. Se debe asegurar que el aporte de yodo sea suficiente para que la glándula del niño prematuro pueda ir maduran-

do, captando yodo y sintetizando hormonas tiroideas desde el nacimiento. También hay que tener en cuenta el volumen que puede ingerir un niño prematuro, y utilizar las fórmulas con una concentración adecuada para asegurar que la ingesta sea al menos la mínima recomendada, incluso se podrían añadir suplementos de yodo si la cantidad aportada por la fórmula es insuficiente.

Sin embargo, incluso cuando se corrige la deficiencia y la ingesta de yodo es la adecuada, los niños prematuros pueden presentar

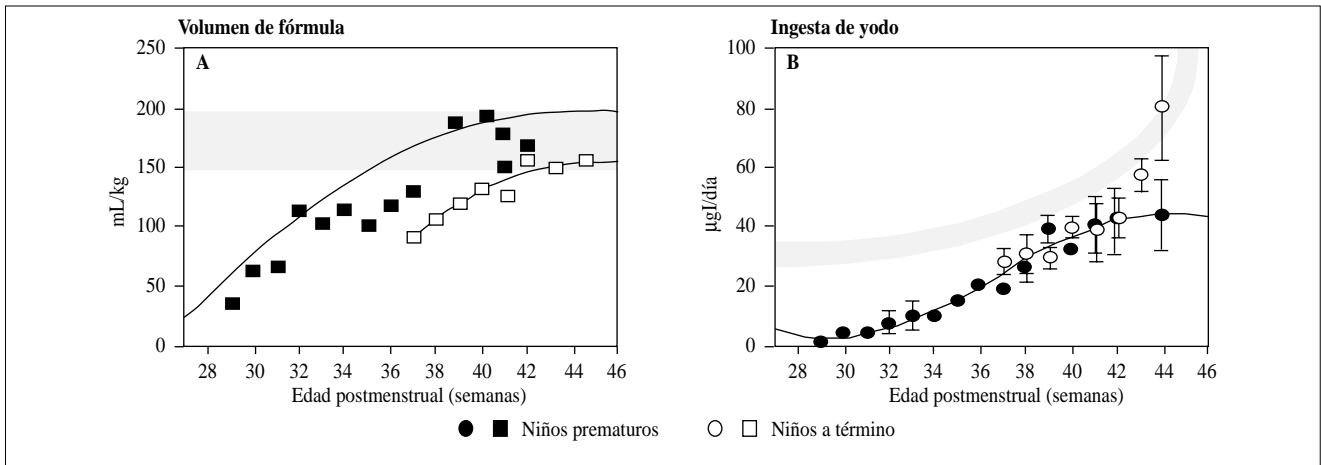


Figura 2. Panel A: Volumen medio de fórmula ingerida en función del peso en los niños prematuros y en los niños a término. La zona punteada corresponde al volumen de 150-200 ml/Kg recomendado para los neonatos. Panel B: La media (\pm ES) de ingesta de yodo diaria en los niños prematuros y a término en función de su edad. La banda punteada corresponde a la mínima ingesta recomendada desde 1992 de 30 mg/kg/día.

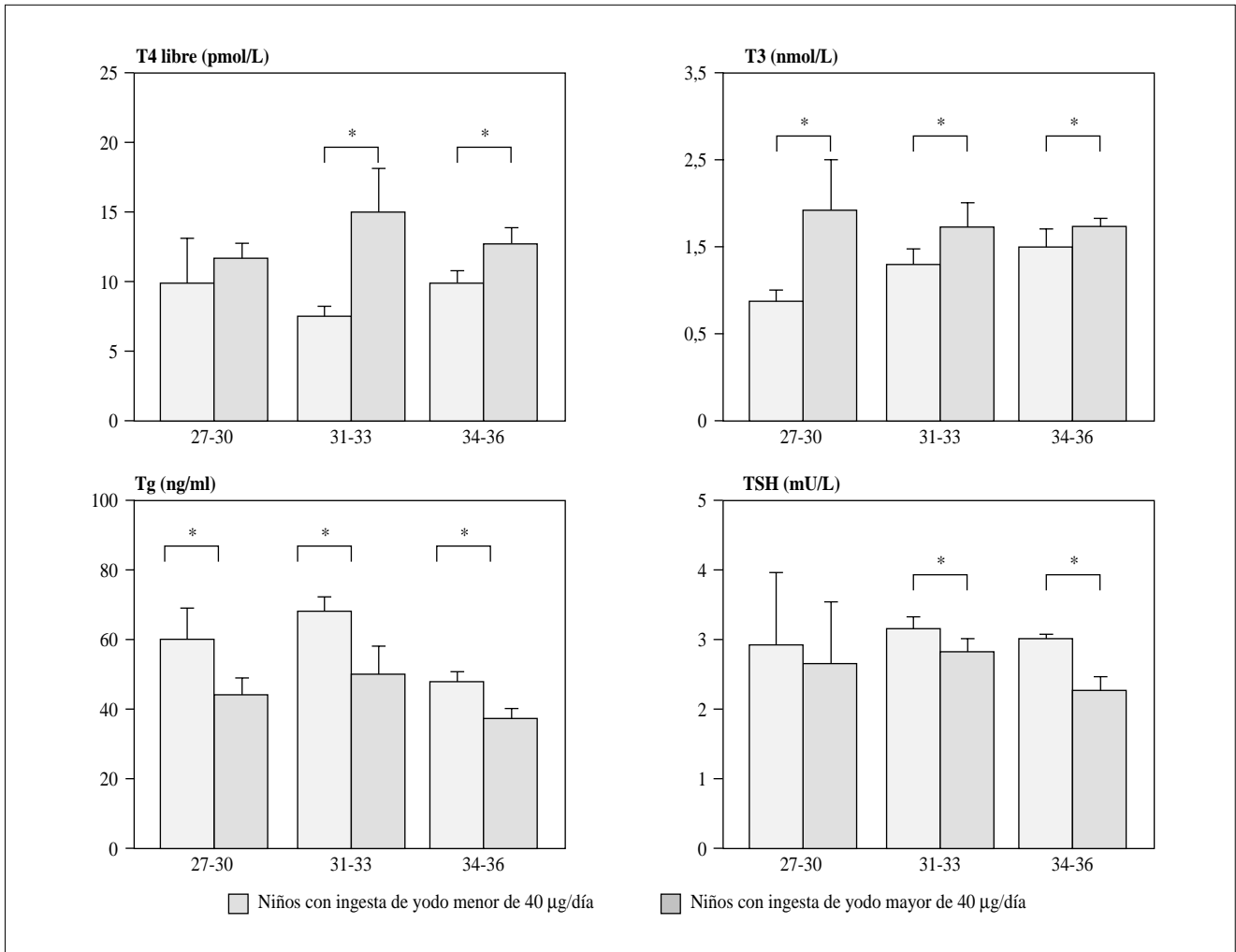


Figura 3. Los valores medios (\pm ES) de las concentraciones circulantes de T4 libre, T3, TSH y Tg ajustados por análisis de covarianza a la edad gestacional, en los niños prematuros de diferentes edades gestacionales con ingestas mayores y menores de 40 µg/día. * Diferencias significativas $p < 0,05$.

hipotiroxinemia durante un periodo importante del desarrollo cerebral. Esto sugiere además que sería posible la suplementación hormonal para mimetizar en lo posible el ambiente hormonal intrauterino y acelerar la maduración. Se comenta que se deberían planear más estudios en los que se administrase tiroxina a estos niños de riesgo, con el objetivo de intentar minimizar las secuelas neurológicas que se producen relacionadas con la hipotiroxinemia grave durante el periodo neonatal⁽³¹⁻³⁴⁾.

Bibliografía

- Dunn JT. Iodine deficiency, the next target for elimination? *New Engl J Med* 1992;**326**:267-268.
- Morreale de Escobar G, Obregón MJ, Calvo RM, Escobar del Rey F. The effects of iodine deficiency on thyroid hormone metabolism and brain in fetal rats: The role of the maternal transfer-thyroxine. *American J Clin Nutrition* 1993; Suppl. 57: 280-285.
- Porterfield SP, Hendrich CE. The role of thyroid hormones in prenatal and neonatal neurological development current perspectives. *Endocr Rev* 1993;**14**:94-106.
- Bernal J, Nuñez J. Thyroid hormones and brain development. *Eur J Endocrinol* 1995;**133**:390-398.
- Resolution WHA43.2 of the World Health Assembly, Geneva 1990. WHO Feature, 1990; n° 143.
- Recommended daily allowances. Food and Nutrition Board of the National Academy of Sciences and National Research Council. National Academy Press, Washington DC. 10th Edition, 1989;213-217.
- American Academy of Pediatrics. Committee on Nutrition. Nutritional needs of low birth weight infants. *Pediatrics* 1985;**60**:519-530.
- ESPGAN Committee on Nutrition: Guidelines on infant nutrition. Recommendation for the composition of an adapted formula. *Acta Paediatr Scand* 1977; suppl 262:1-20.
- Bremer HJ, Brooke OG, Orzalesi M, Putet G, Raiha NCR, Senterre J, et al. Nutrition and feeding of Preterm Infants. Committee on Nutrition of the Preterm Infant, European Society of Pediatric Gastroenterology and Nutrition (ESPGAN). *Acta Paediatr Scand* 1987; suppl 336.
- Committee of the European Communities for the legislation on Infant formulas. Official Bulletin of the European Communities, 1986; n°C285 / 5-19.
- Recommendations on iodine nutrition for mothers and infants in Europe. In: Delange F, Dunn JT, Glinoe D (eds.). *Iodine Deficiency Disorders in Europe: A Continuing Concern*. Plenum Press, New York, 1993; 471-478.
- Ares S, Quero J, Durán S, Presas MJ, Herruzo R, Morreale de Escobar G. Iodine content of infant formulas and iodine intake of premature babies: high risk of iodine deficiency. *Arch Dis Child* 1994;**71**:184-191.
- Fisher DA. Upper Limit of iodine in infants formulas. *J Nutr* 1989; **119**:1865.
- Ares S, Pastor I, Quero J, Morreale de Escobar G. Thyroidal complications, including overt hypothyroidism, related to the use of non-radiopaque silastic catheters for parenteral feeding of prematures, requiring injection of small amounts of an iodinated contrast medium. *Acta Paediatr* 1995;**84**:579-81
- Ares S, Escobar-Morreale HF, Quero J, Duran S, Obregon MJ, Herruzo, Morreale de Escobar G. Neonatal hypotiroxinemia: effects of iodine intake and premature birth. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;**82**:1704-1712.
- Uhrmann S, Marks KH, Maisels J, Kulin HE, Kaplan M, Utiger R. Frequency of transient hypothyroxinemia in low birthweight infants. *Arch Dis Child* 1995;**56**:214-217.
- Mercado M, Yu VYH, FrAncis I, Szymonowicz W, Gold H. Thyroid function in very preterm infants. *Early Hum Develop* 1988;**16**:131-141.
- Delange F, Bourdoux P, Ermans AM. Transient disorders of thyroid function and regulation in preterm infants. In: Delange F, Fisher DA, Malvoux P, eds. *Pediatric thyroidology*. Basel: Karger, 1985; 369-393.
- Delange F, Dalhem A, Bourdoux P, Lagasse R, Glinoe D y cols. Increased risk of primary hypothyroidism in preterm infants. *J Pediatr* 1984;**46**:462-469.
- Fisher DA, Klein AH. Thyroid development and disorders of thyroid function in the newborn. *N Engl J Med* 1981;**304**:702-712.
- Fisher DA. Editorial: the hypothyroxinemia of prematurity. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;**82**:1701-1703.
- Rooman RP, Du Caju MVL, Op De Beek L, Docx P, Van Reempts P, Van Acker KJ. Low thyroxine occurs in the majority of very preterm newborns. *Eur J Pediatr* 1996;**155**:211-215.
- Van Wassenaer AG, Kok JH, Dekker FW, de Vijlder JJM. Thyroid function in very preterm infants: Influences of gestational age and disease. *Pediatr Research* 1997;**42**:604-609.
- Morreale de Escobar G, Ares Segura S. The Hypothyroxinemia of Prematurity. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;**83**:713-715.
- De Vries LS, Heckmatt J Z, Burrin JM, Dubowitz LMS, Dubowitz V. Low serum thyroxine concentrations and neural maturation in preterm infants. *Arch Dis Child* 1986;**61**:862-866.
- Lucas A, Rennie J, Baker BA, Morley R. Low plasma triiodothyronine concentration and outcome in preterm infants. *Arch Dis Child* 1988; **63**:1201-1206.
- Meijer WJ, Verloove-Vanhorick SP, Brand R, Van den Brande JL. Transient hypothyroxinemia associated with developmental delay in very preterm infants. *Arch Dis Child* 1992;**67**:944-947.
- Vulsma T, Kok JH. Prematurity associated neurodevelopmental abnormalities and neonatal thyroid hormone levels. *N Engl J Med* 1996; **334**:857-858.
- Reuss ML, Paneth N, Pinto-Martin JA, Lorenz JM, Susser M. Transient hypothyroxinemia in preterm infants and neurodevelopment at age of two years. *N Engl J Med* 1996;**334**:821-827.
- Den Ouden AL., Kok JH, Verkerk PH, Brand R, Verloove-Vanhorick SP. The relation between neonatal thyroxine levels and neurodevelopmental outcome at age 5 and 9 years in a national cohort of very preterm and/or very low birth weight infants. *Pediatr Res* 1996;**39**: 142-145.
- Van Wassenaer AG, Kok JH, Endert E, Vulsma T, de Vijlder JJM. Thyroxine supplementation to infants of less than 30 weeks gestational age does not increase plasma triiodothyronine concentrations. *Acta Endocrinol* 1993;**129**:139-146.
- Van Wassenaer AG, Kok JH, de Vijlder JJM, Briët JM, Smit BJ, Tamminga P, Van Baar AL, Dekker FW, Vulsma T. Effects of thyroxine supplementation on neurologic development in infants born at less than 30 weeks' gestation. *N Engl J Med* 1997;**336**:21-26.
- Vanhoe C, Aerssens P, Naulaers G, Casneuf A, Devlieger H, Van den Berghe G, de Zegher F. L Thyroxine Treatment of Preterm Newborns: Clinical and Endocrine effects. *Pediatr Research* 1997;**42**:87-92.
- Van Wassenaer AG, Kok JH, Briët JM, Van Baar AL, de Vijlder JJ. Thyroid function in preterm newborns; is T4 treatment required in infants < 27 weeks' gestational age? *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 1997; **105**(suppl 4):12-18.

Povidona yodada y profilaxis infecciosa en el parto

J.A. Miranda, A. Puertas

Introducción

Aunque el parto vaginal no es un proceso estéril, dado que nos situamos en una zona de difícil asepsia por la proximidad de los emunitorios, la utilización de productos que disminuyan la contaminación bacteriana, con toda seguridad da lugar a un descenso en la incidencia de procesos infecciosos puerperales y neonatales, especialmente cuando se realiza algún tipo de operatoria obstétrica. Por otra parte cuando la vía del parto es abdominal, no resulta discutible la importancia de la desinfección del área quirúrgica al igual que ocurre en cualquier intervención mayor. Por tanto independientemente de cual sea la vía del parto estaremos obligados a utilizar productos antisépticos sobre el área de la intervención y la elección de dicho producto deberá hacerse en base a criterios de eficacia en la disminución de la concentración bacteriana pero sin olvidar la posibilidad de producir efectos secundarios, situación ésta doblemente importante en el área perinatólogica ya que al igual que otra cirugía contamos con el organismo materno maduro pero también con el feto o neonato que aún no ha concluido su desarrollo.

Durante largo tiempo se han utilizado los antisépticos yodados, especialmente la Povidona yodada, en la desinfección del canal del parto y del área quirúrgica en la embarazada y en el neonato. La aparición de un incremento en la incidencia de hipertirotropinemia y/o hipotiroidismo transitorio en neonatos que de forma directa o indirecta a través de la piel y mucosas maternas estuvieron expuestos a dichos antisépticos obligó a replantear su uso.

El período neonatal es muy importante para el desarrollo neurológico. Es un hecho reconocido, que el retraso en el diagnóstico y tratamiento del hipotiroidismo en estas etapas puede provocar alteraciones neurológicas e intelectuales graves.

Entre las formas de hipotiroidismo que se presentan en el neonato, destaca por ser en gran parte evitables las formas transitorias, entre éstas aparte de los producidos por anticuerpos bloqueantes, las causas más frecuentes son yatrógenas, ya sea por fármacos antitiroideos administrados a embarazadas con enfermedad de Graves, o bien secundarias a la persistencia del efecto de Wolff-Chaikoff, después de una amniotografía o administración materna excesiva de yodo.

La exposición al yodo exógeno ya sea de fuente radiográfica, por traspaso materno o por administración tópica es una causa bien

conocida de afectación de la función tiroidea en los neonatos. El efecto, que usualmente es reconocido por producirse la elevación de la tirotrópina sérica durante un tiempo breve, se conoce como hipertirotropinemia neonatal transitoria, cuando se asocia con un bajo nivel sérico de tiroxina, se produce un hipotiroidismo neonatal transitorio⁽¹⁾.

Por el momento no está totalmente aclarado si el hipotiroidismo neonatal transitorio debe ser tratado y aunque sigue siendo desconocida la significación que tiene esta forma de hipotiroidismo sobre el desarrollo psicomotor del niño, debe considerarse con precaución cualquier factor que pueda suponer un riesgo sobre dicho desarrollo⁽¹⁾.

Povidona yodada e hipertirotropinemia o hipotiroidismo transitorio

Es bien conocida la asociación entre la exposición perinatal al yodo y el aumento transitorio de los niveles séricos de yodo en los neonatos, que a veces provoca hipotiroidismo⁽¹⁻⁸⁾ especialmente en prematuros⁽¹⁾, de tal forma que la hipertirotropinemia o hipotiroidismo transitorio han sido encontrados con frecuencia en los programas de screening de hipotiroidismo, siendo en Europa la causa más probable de éstos, el déficit o la sobrecarga de yodo.

Se han publicado diversos estudios y comunicaciones que presentan casos de esta exposición, producida por utilización tópica de Povidona yodada en las madres durante el embarazo o lactancia^(2-6,8), o por la administración al propio neonato^(1,7).

Povidona yodada en neonato

Desde que en 1970 Boe y cols. demuestran que la piel del recién nacido es muy permeable al yodo contenido en algunos antisépticos así como que mínimas sobrecargas de yodo pueden bloquear por el efecto Wolff-Chaikoff el tiroideo neonatal, se han publicado numerosos informes sobre ello.

Se ha estudiado la relación entre el uso de la Povidona yodada tópica durante el período neonatal y la aparición de «falsos positivos» en las pruebas rutinarias de detección de hipotiroidismo congénito. En uno de estos trabajos, realizado por Arena y cols.⁽⁹⁾ en nuestro país, la administración de Povidona yodada una sola vez al día (3 días en nacidos por parto vaginal ó 7 en nacidos por cesárea) para la desinfección del cordón umbilical, fue suficiente para que se observara un aumento significativo de la prevalencia de hipertirotropinemia transitoria (más acentuado en los nacidos por cesárea) y de hipotiroidismo transitorio⁽⁹⁾. En este mismo sentido Linder

Departamento de Obstetricia y Ginecología, Hospital Universitario «Virgen de las Nieves», Granada.

y cols.⁽¹⁰⁾ y Smerdely y cols.⁽¹⁾ comparan los niveles de tirotrópina en dos grupos de prematuros sometidos a los mismos cuidados salvo en lo referente al uso de antisépticos tópicos; en un grupo se utilizó Clorhexidina y en otro Povidona yodada, encontrando una elevación de los niveles de tirotrópina en el grupo que recibió antisépticos yodados. Lin y cols.⁽¹¹⁾ alcanzan unos resultados similares, con un 4,6% de neonatos recitados tras el screening neonatal de hipotiroidismo por detectarse elevación en la hormona estimulante del tiroides, en el grupo de curas de cordón umbilical con Povidona yodada, mientras que en el grupo que usaba otros desinfectantes esta frecuencia sólo alcanzó al 0,7%.

Los autores de estos trabajos, desaconsejan la utilización perinatal de antisépticos yodados, para evitar el riesgo neonatal y para no entorpecer las pruebas rutinarias de detección de hipotiroidismo congénito^(5,9,10).

No obstante la cantidad y duración de la exposición a la Povidona yodada necesarios para producir hipotiroidismo, no está aún definida con precisión; así Gordon y cols.⁽³²⁾ no consiguen demostrar que los cuidados de la piel con antisépticos yodados en la unidad de cuidados intensivos neonatales a lo largo de diez días, deparen hipotiroidismo.

Por otra parte resulta llamativo que este cuadro de hipotiroidismo transitorio debido a limpieza de la piel con desinfectantes yodados, sea más frecuente en Europa que en América del Norte, encontrando una posible explicación en el estado previo de los niveles de yodo, que debe ser diferente en Europa, una región en el límite de la deficiencia de yodo, que en EE.UU. una región suficiente en yodo⁽¹³⁾, habiéndose propuesto que el estado de carencia larvada de yodo facilita la aparición de hipotiroidismo transitorio cuando el feto o neonato es expuesto a un exceso de este elemento.

Povidona yodada previamente al parto

Se han notificado casos de sobrecarga de yodo en mujeres que utilizaban Povidona yodada para lavados vaginales^(8,14) o como desinfectante de la piel^(2,8) cuando dicho producto se utilizaba durante largos periodos de tiempo; así Danziger y cols. comunican un caso de hipotiroidismo congénito transitorio tras la desinfección cutánea materna con Povidona yodada por una forunculosis⁽²⁾.

No obstante Vorherr y cols.⁽¹⁵⁾ demuestran que no son necesarios largos periodos de exposición, ya que tan sólo quince minutos después de un lavado vaginal con Povidona yodada en mujeres no gestantes se produce una elevación significativa de los niveles séricos de yodo, por lo que teniendo en cuenta el aumento de vascularización genital durante el embarazo, estos niveles serán aún más precoces y más altos durante la gestación.

Por otra parte Gimes y Peter, publican en 1997 su trabajo sobre Povidona yodada en el tratamiento de la vaginitis en gestantes a término, y concluyen que es una terapia eficaz y sin problemas neonatales, ya que la determinación de hormona estimulante del tiroides a los 4-5 días de vida en el neonato no demostró ningún índice de hipotiroidismo⁽¹⁶⁾.

La aparente contradicción entre estas dos últimos informes se puede zanjar aceptando que si bien es cierto que los niveles séricos de yodo capaces de inducir un aumento de la hormona estimulante

del tiroides retornan a la normalidad a los pocos días de cesar la terapia y no dan lugar a manifestaciones hormonales de hipotiroidismo tras el nacimiento como proponen Gimes y Peter⁽¹⁶⁾, no es menos cierto que durante el periodo de tiempo que dure el tratamiento, el feto estará expuesto a unos niveles elevados de yodo tal como afirman Vorherr y cols.⁽¹⁵⁾, situación ésta no deseable dada la posibilidad de inducir alteraciones en el funcionamiento normal del tiroides fetal, que si bien en lo referente a las determinaciones hormonales tiene capacidad de recuperación en un corto periodo de tiempo no podemos descartar que sea capaz de determinar otro tipo de alteraciones en el desarrollo fetal o neonatal.

Povidona yodada durante el parto en desinfección vaginal

El elevado número de neonatos con hipertirotrópinemia e hipotiroidismo transitorio detectados en algunas maternidades llevó a investigar cuales podían ser las razones de dicha alteración, encontrando rápidamente que un nexo de unión común era la utilización de antisépticos yodados durante el parto y puerperio.

El exceso de yodo fetal puede adquirirse vía placentaria ya que este elemento se absorbe fácilmente a través de la vagina, pero también de forma más directa por medio de la piel fetal, vía digestiva desde el líquido amniótico o más fácilmente desde el cuero cabelludo⁽¹⁷⁾. Pero por otra parte, el yodo tras atravesar la placenta es activamente concentrado en las glándulas mamarias⁽⁵⁾.

Koga y cols.⁽¹⁸⁾ ponen de manifiesto como la utilización de Povidona yodada durante el parto y en la cura de los desgarros perineales subsiguientes puede producir hipertirotrópinemia transitoria, especialmente en los niños alimentados con lactancia natural. En este mismo sentido, Grütters y cols.⁽¹⁹⁾ encuentran alguna forma de contaminación con yodo en el 77% de los neonatos que presentan elevación transitoria de la hormona estimulante del tiroides y relacionan esta alta proporción con partos en los que se utilizaron antisépticos yodados como desinfectantes. Por su parte L'Allemand y cols.⁽¹⁷⁾ demuestran como la desinfección vaginal con Povidona yodada durante el parto produce un incremento en los niveles séricos y urinarios de yodo en el neonato, encontrando en el grupo expuesto que los niveles de hormona estimulante del tiroides al nacimiento fueron similares a los del grupo no expuesto, pero en los neonatos de madres que recibieron yodo durante el parto se produjo un incremento de la hormona estimulante del tiroides entre el tercero y quinto día de vida, así mismo en este grupo se apreció un descenso de la T4 y T4 libre. Estos datos confirman la alteración en el funcionalismo de la glándula tiroides como resultado de un exceso de yodo.

En nuestro país Arena y cols.⁽²⁰⁾ estudian este fenómeno comparando partos y puerperios en los que se utilizó Povidona yodada contra aquellos en los que se utilizó Clorhexidina; estos autores demuestran como los antisépticos yodados dan lugar a un incremento de los niveles de yodo en cordón umbilical y en sangre del neonato en los dos primeros días de vida, efecto que sólo se mantiene e incrementa más allá de las primeras cuarenta y ocho horas en el grupo de lactancia materna pero manteniéndose a partir de este momento en el rango de la normalidad en el grupo de lactancia artificial.

Este trabajo resulta importante para destacar la trascendencia de la lactancia materna en gestantes que reciben algún tipo de terapia con yodo, ya que la posibilidad de concentración de este elemento que posee la glándula mamaria, da lugar a que las alteraciones del funcionalismo tiroideo neonatal sean mantenidas a lo largo del tiempo, en los neonatos amamantados y no en aquellos que reciben lactancia artificial, grupo éste que recupera la normalidad poco tiempo después del parto.

Povidona yodada durante la cesárea

La Povidona yodada es muy usada en obstetricia en la desinfección de la piel en la anestesia epidural o en la cesárea, estos procedimientos han demostrado ser capaces de producir una sobrecarga de yodo materno debido al paso transcutáneo y consecuentemente a través de la vía transplacentaria pueden producir una sobrecarga de yodo en el feto.

La posibilidad de aparición de «falsos positivos» en las pruebas rutinarias de detección de hipotiroidismo congénito ha sido relacionada con recién nacidos de madres que han sufrido una sobrecarga de yodo durante la gestación y especialmente si eran posteriormente amamantados.

Entre estos trabajos debemos mencionar al publicado en 1988 por Chanoine y cols.⁽⁵⁾ quienes presentan los resultados de un estudio que incluye a 4745 recién nacidos, de los cuales 1659 procedían de gestantes con sobrecarga de yodo debida a desinfección cutánea para analgesia epidural o cesárea. Dichos autores encuentran en el grupo con lactancia materna un incremento en la tasa de rellamada de los recién nacidos por aumento de la hormona estimulante del tiroides, desde el 0,1% en ausencia de sobrecarga de yodo, hasta el 3,2% en caso de anestesia epidural y 2,7% en caso de cesárea, en estos dos últimos grupos la desinfección cutánea se realizó con Povidona yodada. En todos los casos la concentración de tiroxina sérica fue normal tanto en el momento del screening como en la rellamada. Cuando analizan los recién nacidos con lactancia artificial de madres con sobrecarga, sólo se aprecia una ligera tendencia al aumento de la hormona estimulante del tiroides con escasa repercusión sobre la tasa de rellamada⁽⁵⁾. Cuando este grupo de trabajo eliminó la Povidona yodada como antiséptico y la sustituyó por clorhexidina, pudo demostrar que esta última población se comportaba a efectos de hormona estimulante de tiroides como el grupo en el que no se utilizaba antiséptico y así mismo no existían diferencias establecidas por el hecho de haber alimentado al recién nacido con lactancia natural o artificial⁽⁶⁾.

En conclusión los autores demuestran como la utilización de Povidona yodada en la desinfección de la piel produce una elevación mínima de la hormona estimulante del tiroides en los recién nacidos que realizan lactancia artificial, pero dicha elevación llega a interferir con el screening neonatal de hipotiroidismo cuando el recién nacido recibe lactancia natural. Por esto, los autores recomiendan la no utilización prenatal de antisépticos yodados, para evitar el riesgo neonatal y para no entorpecer las pruebas rutinarias de detección de hipotiroidismo congénito⁽⁵⁾. Concluyendo que la elevación de hormona estimulante del tiroides, refleja un estado transitorio de hipotiroidismo compensado o subclínico,

aunque probablemente no tenga consecuencias para el desarrollo del niño⁽⁵⁾.

Clorhexidina como alternativa

La Povidona yodada es un antiséptico más débil que la Clorhexidina, si bien presenta un espectro más amplio y mayor actividad frente al *Staphylococcus aureus* meticilin resistente⁽²¹⁾, microorganismo que no afecta frecuentemente durante el período perinatal, aunque representa un riesgo más alto para neonatos de bajo peso.

La revisión de la literatura consigue poner de manifiesto que este antiséptico se muestra en lo referente a la preparación de la piel para disminuir la contaminación previa a la cirugía, cuanto menos tan eficaz y en algunos casos más efectivo que la Povidona yodada, e incluso se ha mostrado más eficaz cuando se utiliza sobre territorios infectados con producción purulenta⁽²²⁾.

En cuanto a su eficacia en la prevención de sepsis por cateterización en niños prematuros también se ha demostrado para Povidona yodada y Clorhexidina un comportamiento cuanto menos similar. En un estudio comparativo realizado en 11 neonatos⁽²³⁾ y en otro en 54⁽²⁴⁾, la Clorhexidina se mostró superior a una mezcla de yodo en alcohol de 70°, para la profilaxis del cordón umbilical^(23,24). Cabe considerar que en este último trabajo en los 21 niños tratados con Clorhexidina, el tiempo de desprendimiento del cordón umbilical se duplicó respecto al del antiséptico yodado⁽²³⁾, retraso que también han comunicado otros autores⁽²⁵⁾.

En un ensayo clínico a doble ciego, prospectivo, randomizado y multicéntrico que estudiaba la Clorhexidina para la profilaxis de las infecciones neonatales causadas por transmisión materna de *Streptococcus agalactiae*, no se consiguieron observar efectos adversos en los niños nacidos de las 2238 madres sometidas a lavados vaginales repetidos previos al parto con dicho antiséptico. El trabajo pone de manifiesto que la Clorhexidina penetra con dificultad la piel, incluso en niños pequeños, por lo que los efectos adversos por exposición indirecta en niños son poco comunes; habiéndose utilizado sin problemas durante años en la profilaxis de las infecciones del cordón umbilical en neonatos en diversos hospitales⁽²⁶⁾.

Otros autores, consideran que los estudios no han contemplado los efectos a largo plazo de la exposición a nivel respiratorio y epitelial⁽²⁷⁾. En este sentido algunos de los artículos antes revisados, no parecen haber valorado los posibles efectos adversos de este antiséptico sobre los neonatos, ya que no aparece ninguna consideración al respecto^(1,5,9). Por otro lado, y aunque sea una comunicación aislada, existe una notificación de un caso neonatal de cianosis y bradicardia por Clorhexidina, que precisó tratamiento, en una niña amamantada por una madre que utilizaba la Clorhexidina tópica en las mamas para prevenir la mastitis; el efecto adverso al parecer fue provocado por la absorción gastrointestinal de Clorhexidina, que se suele considerar baja, aunque por el momento no está bien estudiada en humanos⁽²⁸⁾.

Por tanto, aunque la bibliografía refleja una aparente seguridad de la Clorhexidina, es necesario disponer de una mayor experiencia clínica publicada, para poder evaluar correctamente los riesgos

que puede representar la Clorhexidina para su aplicación directa en neonatos.

En lo referente a la utilización de la Clorhexidina en la gestante durante el período perinatal, es necesario conocer que este antiséptico consigue la destrucción de más del 99% de las bacterias presentes en la piel perineal y en la vagina, por lo que se considera un buen antiséptico en obstetricia y ginecología⁽²⁹⁾.

En el estudio comparativo llevado a cabo por Sainz en 1990, en el que se incluyeron 218 pacientes, la Clorhexidina al 0,5% se mostró igualmente eficaz que la Povidona yodada al 10% para controlar las infecciones subsiguientes a la episiotomía⁽³⁰⁾. En vista de los resultados, en el hospital donde se realizó este estudio, se sustituyó la Povidona yodada por la Clorhexidina tanto para la preparación antiséptica cutánea de los neonatos como de sus madres, así como para la cura de las episiotomías. Según los autores, con este cambio se ha conseguido evitar los problemas neonatales subsiguientes a la exposición al yodo, sin que se haya observado un aumento de las infecciones quirúrgicas ni de las onfalitis o dermatitis neonatales⁽⁹⁾.

Garibaldi⁽³¹⁾ en un estudio prospectivo y controlado con inclusión de 700 intervenciones quirúrgicas, demuestra que los lavados y/o duchas sobre el área de la intervención, con Clorhexidina al 4% son superiores a la Povidona yodada para reducir las tasas de colonización cutánea en el sitio de la incisión.

Conclusiones

La totalidad de la bibliografía consultada refleja el riesgo existente de que se produzcan anomalías en el desarrollo, hipotiroidismo congénito y/o bocio en neonatos expuestos a la Povidona yodada u otros productos que contengan yodo⁽¹⁻⁹⁾. Por esta razón debería evitarse la administración tópica de Povidona yodada u otros antisépticos yodados durante el período perinatal, tanto en la madre como en el neonato, especialmente cuando la administración se prolonga en el tiempo o se procede a la práctica de la lactancia natural, ya que podría ser causa de hipotiroidismo durante un período crítico, lo que puede tener consecuencias negativas sobre el desarrollo neurológico del recién nacido.

En cuanto a su utilización como desinfectante de la zona quirúrgica debe ser así mismo evitado, ya que aunque no se demuestre la presencia de un hipotiroidismo clínico, sí aumenta la tasa de rellamadas tras el screening de hipotiroidismo, con las consecuencias de un incremento del coste económico y un aumento del stress familiar.

La clorhexidina evita el riesgo de la exposición al yodo en neonatos, aunque probablemente también prolonga el tiempo de desprendimiento del cordón umbilical. Por el momento y con respecto a la Povidona yodada, la Clorhexidina representa la alternativa mejor estudiada y aparentemente más segura como antiséptico durante el período perinatal. No obstante, la información disponible sobre los posibles efectos adversos neonatales, por el momento no permite considerarla de elección.

La Clorhexidina se ha mostrado igualmente eficaz que la povidona yodada como antiséptico para profilaxis en diversas situaciones quirúrgicas y de cuidados perinatales; por lo que se propugna su utilización rutinaria perinatal en sustitución de un antiséptico yo-

gado, para evitar el riesgo de exposición al yodo en el feto y recién nacido.

Bibliografía

1. Smerdely P, Boyages SC, Wu D, Leslie G, John E, Lim A, Waite K, Roberts V, Arnold J, Eastman CJ. Topical iodine-containing antiseptics and neonatal hypothyroidism in very-low-birthweight infants. *The Lancet* 1989;**2**(sept):661-664.
2. Danziger Y, Pertzalan A, Mimouni M. Transient congenital hypothyroidism after topical iodine in pregnancy and lactation. *Arch Dis Child* 1987;**62**:295-296.
3. Clemens PC, Neumann RS. The Wolff-Chaikoff effect: Hypothyroidism due to iodine application. *Arch Dermatol* 1989;**125**:705-705.
4. Clemens PC, Neumann RS. Transient primary hypothyroidism in the neonate. *Clin Ped* 1989;**28**:335-335.
5. Chanoine JP, Boulvain M, Bourdoux P, Pardou A, Van Thi HV, Ermans AM, Delange F. Increased recall rate at screening for congenital hypothyroidism in breast fed infants born to iodine overloaded mothers. *Arch Dis Child* 1988;**63**:1207-1210.
6. Chanoine JP, Pardou A, Bourdoux P, Delange F. Withdrawal of iodinated disinfectants at delivery decreases the recall rate at neonatal screening for congenital hypothyroidism. *Arch Dis Child* 1988;**63**:1297-1298.
7. Newman NM. Use of povidone-iodine cord care. *Pediatrics* 1988;**82**:951-951.
8. Thompson GA. Can topical absorption of iodine lead to hypothyroidism in neonates? (Drug Consults) in Gelman CR y cols. (ed.). *Drugdex Information System*. Micromedex Inc., Englewood. Vol 85, 1995.
9. Arena J. Yatrogenia por yodo en el recién nacido: Repercusión sobre la detección neonatal del hipotiroidismo. En: *Diez años de programa de detección precoz de enfermedades endocrino-metabólicas en la Comunidad Autónoma Vasca*. Vitoria: Servicio Central de Publicaciones del Gobierno Vasco. 1993:75-84.
10. Linder N, Davidovitch N, Reichman B, Kuint J, Lubin D, Meyerovitch J, Sela B, Dolfin Z, Sack J. Topical iodine-containing antiseptics and subclinical hypothyroidism in preterm infants. *J Pediatr* 1997;**131**:434-439.
11. Lin CP, Chen W, Wu KW. Povidone-iodine in umbilical cord care interferes with neonatal screening for hypothyroidism. *Eur J Pediatr* 1994;**153**:756-758.
12. Gordon CM, Rowitch DH, Mitchell ML, Kohane IS. Topical iodine and neonatal hypothyroidism. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1995;**149**:1336-1339.
13. Brown RS, Bloomfield S, Bednarek FJ, Mitchell ML, Braverman LE. Routine skin cleansing with povidone-iodine is not a common cause of transient neonatal hypothyroidism in North America: a prospective controlled study. *Thyroid* 1997;**7**:395-400.
14. Safran M, Braverman LE. Effect of chronic douching with polyvinylpyrrolidone-iodine on iodine absorption and thyroid function. *Obstet Gynecol* 1982;**60**:35-40.
15. Vorherr H, Vorherr UF, Mehta P. Vaginal absorption of Povidone-Iodine. *JAMA* 1980;**244**:2628-2629.
16. Gimes G, Peter F. Clinical significance of betadine vaginal suppository treatment in pregnancy. *Acta Pharm Hung* 1997;**67**:249-253.
17. L'Allemand D, Grütters A, Heidemann P, Schürmbrand P. Iodine-induced alterations of thyroid function in newborn infants after prenatal and perinatal exposure to povidone iodine. *J Pediatr* 1983;**102**:935-938.

18. Koga Y, Sano H, Kikukawa Y, Ishigouoka T, Kawamura M. Effect on neonatal thyroid function of povidone-iodine used on mothers during perinatal period. *J Obstet Gynaecol* 1995;**21**:581-585.
19. Grütters A, L'Allemand D, Heidemann PH, Schürmbrand P. Incidence of iodine contamination in neonatal transient hyperthyrotropinemia. *Eur J Pediatr* 1983;**140**:299-300.
20. Arena J, Emparanza JI, San Millan MJ, Garrido A, Eguileor I. Sobrecarga iodada al recién nacido por utilizar PVP-iodada para la preparación perineal materna en parto vaginal. *An Esp Pediatr* 1989;**30**:23-26.
21. Local applications to wounds-I. Cleansers, antibacterials, debriders. *Drug Ther Bull* 1991;**29**:93-95.
22. Brundyge ML. Chlorhexidine (Drug Evaluation Monographs) in Gelman CR y cols (ed.). *Drugdex Information System*. Micromedex Inc., Englewood. Vpl 85, 1995.
23. Newman NM. Neonatal umbilical-cord treatment. *Med J Aust* 1988;**18**:108-108.
24. Smales O. A comparison of umbilical cord treatment in the control of superficial infection. *NZ Med J* 1988;**101**:453-455.
25. Ronchera C, Hernández G, Jiménez NV. Antiseptic cord care reduces bacterial colonisation but delays cord detachment. *Arch Dis Child* 1994;**70**:F70-F70.
26. Burman LG, Christensen P, Christensen K, Fryklund B, Gelgesson AM, Svenningsen NW. Prevention of excess neonatal morbidity associated with group B streptococci by vaginal chlorhexidine disinfection during labour. *The Lancet* 1992;**340**:65-69.
27. Feldman R, Oppen C, Noorduyn A. Vaginal chlorhexidine disinfection during labour. *The Lancet* 1992;**340**:791-792.
28. Quinn NW. Bradycardia associated with chlorhexidine spray. *Arch Dis Child* 1989;**64**:892-893.
29. Vorherr H, Ulrich JA, Messer RH, Hurwitz EB. Antimicrobial effect of chlorhexidine on bacteria of groin, perineum and vagina. *J Reprod Med* 1980;**24**:153-157.
30. Sainz A. Povidona iodada al 10% versus clorhexidina 0.5% en el control de la infección de la episiotomía. *Farm Clin* 1990;**7**:525-527.
31. Garibaldi RA. Prevention of intraoperative wound contamination with chlorhexidine shower and scrub. *J Hosp Infect* 1988;**11**(Suppl B):5-9.

Manifestaciones cutáneas de las endocrinopatías en el niño y el adolescente

E. Fonseca

Introducción

Las manifestaciones cutáneas de las endocrinopatías son muy numerosas y han sido objeto de excelentes revisiones en la literatura médica. Existen también revisiones dedicadas específicamente a este problema en la edad pediátrica. En todas ellas suele hacerse un abordaje partiendo desde la alteración endocrina responsable, para detallar los posibles trastornos cutáneos con que puede relacionarse.

En esta ocasión recorreremos el camino inverso, es decir, partiremos de los signos cutáneos, para valorar hacia qué enfermedades endocrinas pueden orientarnos, siguiendo el proceso habitual del diagnóstico en la práctica clínica.

Trataremos de resumir mediante tablas las posibilidades de asociación de los principales patrones de respuesta cutánea e ilustraremos algunos de ellos con iconografía de nuestra experiencia.

Hiperpigmentación (Tabla I)

La hiperpigmentación melánica generalizada más característica es la de la enfermedad de Addison (Fig. 1), que predomina en las zonas expuestas a la radiación solar, las áreas sometidas a traumatismos o roces, las cicatrices, los genitales, los pezones, las areolas, las axilas, las ingles, los pliegues palmoplantares y la mucosa oral, incluyendo el paladar, las encías y la lengua. En las uñas pueden aparecer bandas pigmentadas. Este trastorno es exclusivo de la insuficiencia suprarrenal primaria y no aparece en la debida a hipopituitarismo.

Otras causas de hiperpigmentación melánica generalizada son la hiperplasia suprarrenal congénita o adquirida, la acromegalia, el síndrome de Nelson, el síndrome de Cushing en especial el causado por hiperproducción ectópica de ACTH, el feocromocitoma, el hipertiroidismo y el hipoparatiroidismo. En esta última enfermedad al oscurecimiento de la piel contribuyen un aumento de la producción de ACTH compensador de la aceleración de la degradación del cortisol y a un engrosamiento de la piel. En la hemocromatosis la pigmentación es debida a depósitos de melanina y de hierro.

El hipertiroidismo puede producir pigmentaciones melánicas localizadas. La dermatopatía diabética consiste en placas pigmentadas en la región pretibial; es muy rara en niños. Las manchas café

Tabla I Hiperpigmentación

Melánica difusa

- Enfermedad de Addison
- Acromegalia
- Síndrome de Nelson
- Hiperparatiroidismo
- Hipoparatiroidismo
- Síndrome de Cushing
- Hiperplasia suprarrenal
- Feocromocitoma
- Hemocromatosis

Melánica localizada

- Hipertiroidismo
- Diabetes
- Feocromocitoma
- Pubertad precoz
- Tumores ováricos
- Síndrome de neoplasias endocrinas múltiples tipo III

No melánica

- Diabetes
- Hipotiroidismo
- Hemocromatosis



Figura 1. Hiperpigmentación generalizada en un niño con enfermedad de Addison y síndrome de Rothmund-Thomson.

Servicio de Dermatología, Complejo Hospitalario «Juan Canalejo», La Coruña
 Correspondencia: E. Fonseca Capdevila, Complejo Hospitalario «Juan Canalejo»,
 Servicio de Dermatología, Xubias de Arriba 84, 15006 La Coruña. E-mail: fonseca@canalejo.cesga.es



Figura 2. Mancha café con leche.



Figura 3. Carotinoidosis.



Figura 4. Acanthosis nigricans.

con leche (Fig. 2) pueden asociarse a feocromocitoma en el contexto de una neurofibromatosis. El síndrome de Albright asocia pigmentaciones similares a las manchas café con leche, pero que pueden ser de mayor tamaño y con bordes más irregulares, displasia fibrosa polioestótica, pubertad precoz en niñas y en algunos casos otras endocrinopatías. En el síndrome de Peutz-Jeghers se observan pigmentaciones melánicas, sobre todo en la mucosa labial y periorales, que se asocian a pólipos intestinales y en ocasiones a tumores ováricos. En el síndrome de neoplasias endocrinas múltiples tipo III (MEN-III) aparecen pigmentaciones tipo manchas café con leche o lentigos.

La coloración amarillenta de la piel, más intensa en las palmas y las plantas, puede deberse a un incremento en el contenido de carotenos, que son un componente normal de la pigmentación cutánea (Fig. 3). Se diferencia con facilidad de la ictericia por no afectar la esclerótica. La diabetes y el hipotiroidismo se encuentran entre sus causas. Se ha descrito también una coloración amarillenta de la piel en los diabéticos debida a glicosilación del colágeno.

En la acantosis nigricans se produce un oscurecimiento de la piel por aumento de su grosor y puede acompañarse de lesiones tipo acrocordones. Las formas malignas, secundarias a neoplasias, son muy

Tabla II Acanthosis nigricans

- Diabetes con resistencia a la insulina
- Obesidad
- Acromegalia
- Síndrome de Cushing
- Enfermedad de Addison
- Hiperplasia suprarrenal
- Hipertiroidismo
- Hipotiroidismo
- Hipogonadismo
- Síndrome de Stein-Leventhal
- Tumores virilizantes

generalizadas y excepcionales en la infancia. En los niños y los adolescentes predominan las lesiones localizadas en las zonas de pliegues, sobre todo en las axilas, las ingles y el cuello (Fig. 4), que en ocasiones reciben el nombre de pseudoacantosis nigricans.

Entre las causas de acantosis nigricans (Tabla II) más importantes se encuentran la diabetes con resistencia a la insulina, la obesidad, la hiperplasia suprarrenal, la acromegalia, el síndrome de Cushing, la enfermedad de Addison, las enfermedades tiroideas, el hipogonadismo, el síndrome de Stein-Leventhal y los tumores virilizantes. La acantosis nigricans es con frecuencia una manifestación en el contexto de un síndrome complejo (ver lipodistrofia), que puede tener otras manifestaciones dermatológicas. El síndrome hirsutismo-acantosis nigricans-obesidad-amenorrea, en ocasiones no puede ser atribuido a ningún trastorno hormonal ni enzimático conocido.

Hipopigmentación (Tabla III)

La hipopigmentación difusa es un hallazgo en el hipopituitarismo. En el hipotiroidismo existe una marcada palidez, más que una auténtica hipopigmentación. El vitíligo (Fig. 5) es la hipopigmentación localizada más relevante; puede asociarse a diabetes, hipertiroidismo, tiroiditis autoinmune, hipoparatiroidismo, enfermedad de Addison y síndromes poliglandulares autoinmunes tipo I y II.



Figura 5. Vitíligo.

Tabla IV Alopecia-hipotricosis

Alopecia difusa

- Hipopituitarismo
- Diabetes
- Hipertiroidismo
- Hipotiroidismo
- Hipoparatiroidismo
- Raquitismo vitamina D-resistente
- Enfermedad de Addison
- Síndrome de Cushing
- Hiperplasia suprarrenal
- Pubertad precoz
- Síndrome de Stein-Leventhal
- Resistencia familiar a glucocorticoides
- Tumores virilizantes

Alopecia areata

- Diabetes
- Hipertiroidismo
- Síndrome poliglandular autoinmune tipo I y II

Hipotricosis

- Hipopituitarismo
- Enfermedad de Addison
- Hipoplasia gonadal
- Déficit de esteroides sexuales (real o funcional)

Alopecia (Tabla IV)

La alopecia difusa es una manifestación del hipopituitarismo, el hipertiroidismo, el hipoparatiroidismo, la enfermedad de Addison, el síndrome de Cushing (sobre todo el yatrogénico), la hiperplasia suprarrenal congénita o adquirida, la pubertad precoz, el síndrome de Stein-Leventhal, tumores virilizantes, el raquitismo vitamina D-resistente, la diabetes y en las mujeres la resistencia familiar a los glucocorticoides. En todas estas enfermedades es frecuente que la alopecia adquiera un patrón androgénico. En el hipotiroidismo de inicio brusco puede producirse un efluvio telogénico.

La alopecia areata se asocia a diabetes, hipertiroidismo, tiroi-

Tabla III Hipopigmentación

Difusa

- Hipopituitarismo

Vitíligo

- Diabetes
- Hipertiroidismo
- Tiroiditis autoinmune
- Hipoparatiroidismo
- Enfermedad de Addison
- Síndromes poliglandulares autoinmunes tipos I y II

Tabla V Hipertrichosis-hirsutismo

- Hipotiroidismo
- Hipertiroidismo
- Acromegalia
- Síndrome de Cushing
- Hiperplasia suprarrenal
- Pubertad precoz
- Síndrome de Stein-Leventhal
- Resistencia familiar a glucocorticoides
- Tumores virilizantes

ditis autoinmune y síndrome poliglandular autoinmune tipo I y II. La alopecia de cola de cejas (alopecia lateral de cejas) es un signo del hipotiroidismo.

La no aparición de alopecia androgénica a partir de la pubertad puede ser debida a déficit androgénico o a insensibilidad a los andrógenos.

Hipotricosis

Es una alteración difícil de apreciar en la infancia, excepto si afecta al cuero cabelludo. Puede producirla el hipopituitarismo y la enfermedad de Addison. La hipoplasia gonadal y los procesos relacionados con déficit real o funcional de esteroides sexuales pueden causar hipotricosis axilar, púbica y corporal a partir de la pubertad.

Hipertrichosis (Tabla V)

El hipotiroidismo provoca en los niños una hipertrichosis tipo lanugo, que es muy persistente en el hipotiroidismo congénito. En el hipertiroidismo puede aparecer hipertrichosis en las áreas de mixedema. También puede ser una manifestación de la acromegalia, el síndrome de Cushing, sobre todo yatrogénico, la hiperplasia suprarrenal congénita o adquirida, la pubertad precoz, el síndrome de Stein-Leventhal, las mujeres con resistencia familiar a los glucocorticoides y en los tumores virilizantes. En estos últimos procesos suele predominar un patrón de hirsutismo (incremento de pilosidad en zonas andrógeno-dependientes). En muchas ocasiones la hipertrichosis es un rasgo familiar aislado.

En la disgenesia gonadal (síndrome de Turner) existe una implantación posterior baja del pelo en W.

Tabla VI Acné

Acromegalia
 Síndrome de Cushing
 Hiperplasia suprarrenal
 Pubertad precoz
 Síndrome de Stein-Leventhal
 Tumores virilizantes
 Resistencia familiar a glucocorticoides

Trastornos de la sudación

La hipohidrosis puede deberse a hipopituitarismo, hipotiroidismo o diabetes (más marcada en los pies).

La hiperhidrosis puede ser una manifestación de acromegalia, hipertiroidismo (más intensa en las palmas y las plantas) y la diabetes.

Acne-trastornos de la secreción sebácea (Tabla VI)

El acné puede ser un signo de la acromegalia, la hiperplasia suprarrenal congénita o adquirida, el síndrome de Cushing (sobre todo yatrogénico), la pubertad precoz, el síndrome de Stein-Leventhal, la resistencia familiar a glucocorticoides en la mujer y en otros síndromes virilizantes.

Por el contrario, su no aparición en la pubertad puede deberse a hipotiroidismo, déficit androgénico o insensibilidad a los andrógenos.

La secreción sebácea se encuentra incrementada en la acromegalia y disminuida en el hipopituitarismo y el hipotiroidismo.

Onicopatías (Tabla VII)

Son una manifestación muy frecuente y variada de las endorinopatías infantiles, aunque han sido poco estudiadas en muchas de ellas. Las mejores conocidas son las que se producen en la diabetes y las enfermedades tiroideas.

Infecciones cutáneas

La diabetes es la principal enfermedad endocrina que cursa con incremento de las infecciones cutáneas. Las piodermitis (Fig. 6), sobre todo las que afectan a las manos y los pies, son las complicaciones de este tipo más importantes. Entre las micosis destacan las candidosis y las micosis profundas, en especial las zigomicosis y las infecciones por ficomicetos en las piernas. Es motivo de discusión si existe incremento de las dermatofitosis en la diabetes.

La candidosis mucocutánea crónica es un integrante del síndrome poliglandular autoinmune tipo I. La incidencia de infecciones bacterianas y micosis, sobre todo de candidosis, también está aumentada en el síndrome de Cushing y las candidosis en el hipoparatiroidismo.

Prurito

Es un síntoma frecuente en la diabetes, unido a trastornos de la

Tabla VII Onicopatías

Diabetes

Líneas de Beau, onicauxis, pterigium, pterigium inverso, hemorragias en astilla, xantoniquia, paroniquias

Acromegalia

Onicauxis, coiloniquia

Hipertiroidismo

Uñas blandas y quebradizas, coiloniquia, onicólisis (sobre todo en el 4º dedo de manos, uñas de Plummer), acropaquia

Hipotiroidismo

Uñas frágiles y quebradizas, surcos longitudinales, onicólisis, coiloniquia, onicauxis

Hipoparatiroidismo

Uñas frágiles y quebradizas, opacidad, líneas de Beau

Enfermedad de Addison

Bandas pigmentadas longitudinales

Síndrome de Cushing

Bandas pigmentadas longitudinales

Disgenesia gonadal (síndrome de Turner)

Hipoplasia ungueal, hiperconvexidad



Figura 6. Piodermitis (impétigo contagioso).

sensibilidad y disestesias. Predomina en los pies, las piernas y la región anogenital. A menudo origina lesiones tipo prurigo.

También puede aparecer prurito en el hipertiroidismo, el hipotiroidismo y el hipoparatiroidismo.

Sofocos («Flushing»)

Puede observarse en la diabetes juvenil (rubeosis), el hipertiroidismo, el síndrome de Cushing, el feocromocitoma y los déficits de andrógenos.

Telangiectasias

En la diabetes son frecuentes las telangiectasias periungueales y en el síndrome de Cushing las telangiectasias faciales. Asimismo pueden observarse telangiectasias en el hipertiroidismo.

Estrias angioides

Aparecen sobre todo en el síndrome de Cushing, localizándose en el abdomen, los brazos y las caderas. Suelen ser mucho más intensas y persistentes que las que ocurren en la adolescencia, el embarazo y la obesidad.

Lipodistrofia

Se aprecia sobre todo en pacientes con diabetes e insulino-resistencia. En el síndrome de Seip-Berardinelli la lipodistrofia es congénita y en la segunda década desarrollan acantosis nigricans; otras manifestaciones, además de la diabetes, son hiperlipemia, hirsutismo y hepatoesplenomegalia-cirrosis.

El síndrome de Lawrence-Seip suele ser secundario a infecciones y aparece en mujeres a partir de la pubertad. Cursa con diabetes, lipodistrofia y acantosis nigricans, que se asocian a amenorrea, poliquistosis ovárica, hiperlipemia, hipocomplementemia, glomerulonefritis y otras enfermedades autoinmunes.

La lipodistrofia puede ocurrir en puntos de inyección de insulina, cuando no se emplea insulina humana ni porcina purificada.

Lesiones granulomatosas

La lesión más característica de este tipo es la necrobiosis lipóidica asociada a diabetes. Menos clara es la asociación entre diabetes y granuloma anular.

Úlceras

Su principal causa es la diabetes, en la que pueden deberse a trastornos neurológicos (mal perforante), vasculares (gangrena), necrobiosis lipóidica, enfermedades perforantes, infecciones, etc..

También pueden ocurrir en el hiperparatiroidismo, por calcificación vascular y en el síndrome de Cushing.

Mixedema

Es provocado por un incremento del depósito de polisacáridos en la dermis. Es generalizado en el hipotiroidismo, pero no se produce en el hipotiroidismo secundario a panhipopituitarismo.

En el hipertiroidismo el mixedema tiene localización preferente pretibial.

Xerosis-ictiosis

La piel de aspecto seco o xerosis es un hallazgo frecuente en el hipopituitarismo, el hipotiroidismo y el hipoparatiroidismo. En ocasiones se acompaña de queratosis folicular. La ictiosis se ha descrito asociada a hipogonadismo y la ictiosis adquirida a hipertiroidismo.

Xantomas

En la diabetes pueden aparecer xantomas eruptivos por déficit de lipasas y en el hipotiroidismo xantomas eruptivos y tuberosos.

Tumores cutáneos

El aumento del número de nevus y de su pigmentación es una manifestación de la enfermedad de Addison. Los angiofibromas pueden ser un marcador del síndrome de neoplasias endocrinas múltiples tipo I (MEN-I). El feocromocitoma puede aparecer en el contexto de una neurofibromatosis tipo 1 (NF-1). Los acrocordones son frecuentes en la acromegalia y en todos los cuadros que cursan con acantosis nigricans. En la disgenesia gonadal (síndrome de Turner) pueden aparecer angioqueratomas sobre áreas de linfedema, hemangiomas y aumento del número de nevus melanocíticos. Los neuromas mucosos son característicos del síndrome de neoplasias endocrinas múltiples tipo III. En el raquitismo vitamina D-resistente pueden aparecer quistes epidérmicos múltiples.

Miscelanea

El eritema palmar, de codos y la urticaria pueden ser signos del hipertiroidismo. En cambio, el hipotiroidismo puede causar cutis marmorata, edema palpebral y blefarocalasia. El eritema palmar se observa también con mayor frecuencia en la diabetes. En el síndrome de Cushing puede producirse eritrocianosis.

Tanto en el hipertiroidismo como en el hipotiroidismo y en el síndrome de Cushing puede aparecer púrpura por fragilidad vascular.

El síndrome de Cushing y la diabetes pueden manifestarse además con atrofia cutánea y disminución de la capacidad de cicatrización.

El engrosamiento de la piel, más visible en la cara, los dedos y el cuero cabelludo es un signo de la acromegalia, en la que también puede existir macroglosia. Esta última se observa además en el hipotiroidismo.

El hiperparatiroidismo secundario a insuficiencia renal crónica o administración de vitamina D, en el pseudohipoparatiroidismo y en el pseudopseudohipoparatiroidismo se producen calcificaciones subcutáneas. El hipoparatiroidismo se ha descrito también como causa de erupciones eccematosas y, coincidiendo con crisis de hipocalcemia, se relaciona con agravamientos de la psoriasis.

El linfedema es muy frecuente en la disgenesia gonadal (síndrome de Turner), en la que también está incrementada la incidencia de queloides.

En el síndrome de neoplasias endocrinas múltiples tipo II se ha referido la aparición de liquen amiloideo.

Bibliografía

1. Braverman IM. *Skin signs of systemic disease*. 3rd. ed. WB Saunders, Philadelphia 1998, p. 438-491.
2. Burton JL. *Aids to postgraduate medicine*. 3rd. ed. Churchill Livingstone, Philadelphia 1978.
3. Fonseca Capdevila E. Manifestaciones dermatológicas de enfermedades sistémicas. En: Rozman C (ed.). *Medicina Interna*. 13ª ed. Mosby/Doyma Libros, Madrid 1995, p. 1319-1328.
4. Fonseca Capdevila E. Pigmentaciones difusas. En: Ferrándiz C (ed.). *Pigmentaciones cutáneas*. Barcelona, Mosby/Doyma Libros 1995, p. 93-102.
5. Jacobs PH, Anhalt TS. *Handbook of skin clues of systemic diseases*. 2nd. ed. Lea and Febiger, Philadelphia 1992.
6. Lucky AW. Cutaneous manifestations of endocrine, metabolic and nutritional disorders. En: Schachner LA, Hansen RC (eds.). *Pediatric Dermatology*. 2nd ed. Churchill Livingstone, New York 1995, p. 1043-1104.

SALA MOZART

1

ESTUDIO EVOLUTIVO DE LA GHBP DE ALTA AFINIDAD Y SU RELACION CON EL CRECIMIENTO EN NIÑOS CON LEUCEMIA LINFOBLASTICA AGUDA (LLA)

B. Argüelles¹, V. Barrios¹, J. Pozo¹, M.T. Muñoz¹, L. Madero², J. Argente¹¹Secciones de Endocrinología y ²Oncología. Hospital «Niño Jesús». Madrid.

La creciente tasa de supervivencia de los pacientes pediátricos afectados de leucemia linfoblástica aguda (LLA) acentúa la necesidad de investigar los efectos a largo plazo, destacando, entre otros, la alteración del crecimiento, que está regulado, principalmente, por el eje de la hormona de crecimiento (GH). Ésta, para ejercer su acción, debe unirse a receptores específicos. En el hombre, se cree que la GHBP se genera por la escisión de la porción extracelular del receptor de GH, por lo que su determinación podría ser reflejo del número de receptores. Se ha descrito un estado transitorio de resistencia a la acción periférica de la GH en múltiples enfermedades crónicas, así como en los estados de malnutrición.

Objetivo. Analizar la evolución de las concentraciones séricas de GHBP de los pacientes con LLA durante los dos años de la terapia de la enfermedad y un año después de suspenderla, así como de los parámetros auxológicos de crecimiento.

Pacientes y métodos. Se estudiaron 26 niños prepúberes (19 niños y 7 niñas), con una edad media de 5,07 años, diagnosticados de LLA y tratados de acuerdo al protocolo BFM 90. Se determinaron los niveles séricos de GHBP al diagnóstico y a los 6, 12, 18, 24, 30 y 36 meses. Los resultados se compararon con los obtenidos en un grupo control de 37 niños sanos en estadio I de Tanner. Las concentraciones de GHBP se valoraron por un radioinmunoensayo (RIA) propio con el anticuerpo monoclonal MoAb263, siendo los coeficientes de variación intra- e interensayo de 5,5% y 9,5%, respectivamente. Semestralmente se midió la talla y anualmente se determinó la velocidad de crecimiento y la edad ósea (Greulich-Pyle).

Resultados. La velocidad de crecimiento se incrementó significativamente a partir de la suspensión del tratamiento. Las tasas séricas de GHBP estaban disminuidas ($p < 0,05$) al diagnóstico y durante la terapia de la enfermedad, normalizándose al finalizar la misma. No se observaron diferencias significativas respecto a la edad ósea en los distintos momentos del estudio.

Conclusiones. 1. El catch up del crecimiento y la recuperación de los niveles de GHBP no acontecen hasta la suspensión de la terapia citotóxica. 2. Estos resultados sugieren un estado transitorio de insensibilidad periférica a la acción de la GH, que justificaría la afectación del crecimiento en estos pacientes.

2

ANÁLISIS LONGITUDINAL DE LAS CONCENTRACIONES SÉRICAS DE LEPTINA EN NIÑOS AFECTOS DE LEUCEMIA LINFOBLASTICA AGUDA (LLA): INTERÉS CLÍNICO

B. Argüelles, V. Barrios, M.T. Muñoz, J. Pozo, M. Buño, J. Argente
Sección de Endocrinología. Hospital «Niño Jesús». Madrid.

La leptina es una hormona sintetizada por los adipocitos y considerada como un marcador periférico de las reservas de grasa del orga-

nismo, que actúa en el hipotálamo, contribuyendo a la regulación de la ingesta de alimentos y del mantenimiento del peso corporal. En sujetos normales, existe una alta correlación entre los niveles de leptina y el índice de masa corporal, pero ésta no siempre se mantiene en situaciones patológicas. La LLA es la enfermedad neoplásica más frecuente en la edad infantil, generando un importante estrés catabólico y un cierto grado de malnutrición proteico-calórica, que se manifiesta en profundas alteraciones de la composición corporal.

Objetivos. 1. Estudiar la evolución de los niveles séricos de leptina en los pacientes con LLA durante los primeros tres años desde el diagnóstico de la enfermedad. 2. Investigar la posible correlación, en estos pacientes, de esta proteína con los parámetros antropométricos nutricionales.

Pacientes y métodos. Se estudiaron 26 niños prepúberes (19 niños y 7 niñas), con una edad media de 5,07 años, diagnosticados de LLA y tratados de acuerdo al protocolo BFM 90, analizando los niveles séricos de leptina al diagnóstico y semestralmente durante el período de estudio. Estos resultados se compararon con los de un grupo de 37 niños sanos en estadio I de Tanner, con un IMC entre los percentiles 25 y 75. Las tasas de leptina se valoraron por un radioinmunoensayo (RIA) (LincoR, USA). Los coeficientes de variación intraensayo e interensayo fueron de 4,2% y 7,8%, respectivamente. También se valoró peso, el índice de masa corporal (IMC), los pliegues triplicital y subescapular, y el perímetro braquial en los mismos períodos.

Resultados. Los pacientes diagnosticados de LLA mostraron unas concentraciones de leptina significativamente elevadas ($p < 0,05$), a los seis meses del diagnóstico y al año de suspender la terapia. Asimismo, el IMC y los pliegues también aumentaron ($p < 0,05$) a los seis meses del diagnóstico y de la suspensión del tratamiento. Por el contrario, el peso y el perímetro braquial sólo se incrementaron ($p < 0,05$) seis meses después de finalizar la terapia antileucémica. Existió una correlación significativa de la leptina con todos los elementos auxológicos analizados, siendo mayor con el IMC.

Conclusiones. 1. En los niños afectados de LLA existe una clara tendencia a la obesidad a los seis meses de suspender la terapia antineoplásica. 2. En estos pacientes, la leptina es un excelente marcador nutricional, ya que se correlaciona con los parámetros antropométricos nutricionales estudiados.

3

MONITORIZACION DEL DÉFICIT DE YODO EN ARAGON A TRAVÉS DEL PROGRAMA DE «SCREENING» NEONATAL DEL HIPOTIROIDISMO CONGÉNITO (HC)

E. Mayayo¹, A. Gastón¹, S. Arnaiz¹, P. Bocos², J.I. Labarta¹, A. Ferrández²¹Unidad de Endocrinología Pediátrica. ²S. de Bioquímica. Hospital Infantil «Miguel Servet». Zaragoza.

Introducción. La incidencia del HC y de las hipertiropinemias transitorias está en relación con el aporte de yodo existente en los diversos países. El nivel de TSH neonatal se ha incorporado a los existentes como un nuevo indicador de prevalencia de déficit de yodo en la población general. Se considera que existe déficit de yodo grado I (leve) cuando la TSH es mayor de 5 mcU/ml en el 3-19,9% de los RN; grado II (moderado) cuando dicha concentración está en el 20-39,9% de los RN; y grado III (grave) cuando la superan el 40% de los RN.

Material y métodos. Determinación de TSH por método DELPHIA en papel de filtro en sangre total en 7.623 RN durante el año 1997

y en 7.381 RN en el año 1998, y cálculo del porcentaje de RN con TSH > 5 mcU/ml.

Resultados. Año 1997: Número total TSH: 7.623; RN con TSH > 5 mcU/ml: 850 (11,1%). Año 1998: Número total TSH: 7.381; RN con TSH > 5 mcU/ml: 1.021 (13,8%). Incremento interanual: 2,7% ($p < 0,001$).

Distribución geográfica año 1998:

Area	Nº total TSH	Nº TSH > 5 mcU/ml	%	Déficit yodo Grado
Zaragoza ciudad (Areas II y V)	4.173	480	11,5	I
Zaragoza provincia (Areas II y V)	688	95	13,9	I
Huesca ciudad	442	55	12,4	I
Huesca provincia	863	129	14,9	I
Teruel ciudad	325	79	24,3	II
Teruel provincia	603	118	19,5	I
Ingresados (a)	225 (b)	53 (c)	23,5 (d)	II
Total Aragón	7.314	1.009	13,7	I
Otras Comunidades	67	12	17,9	I

(a) 68,8% de Zaragoza ciudad; (b) 62,2% RN prematuros; (c) 76% RN prematuros; (d) 28,6% en RN prematuros (grado II) y 17,1% en RN a término (grado I).

Conclusión. La monitorización del déficit de yodo a través del Programa de «Screening» neonatal del hipotiroidismo congénito señala que en la actualidad existe déficit de yodo en Aragón, y que dicho déficit se está incrementando. Se aconseja la adopción de medidas urgentes de yodoprofilaxis.

Agradecimientos: S. Bioquímica (C. García, I. Benedicto), S. Genética (M. Tamarillas, M.D. Ferrández y R. Fort).

4 MONITORIZACION DE LA FUNCION TIROIDEA EN 60 RECIEN NACIDOS PREMATUROS (RNP) DE 28-36 SEMANAS DE GESTACION, SANOS Y ENFERMOS. INFLUENCIA DE MORBILIDAD Y DE LA EDAD GESTACIONAL. ESTUDIO PRELIMINAR

E. Mayayo¹, S. Rite¹, J.A. Ruiz¹, A. Guallar², J.I. Labarta¹, A. Ferrández¹

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

Introducción. Los RNP pueden tener alteraciones de la función tiroidea en relación a los RN a término (RNT); su etiología es multifactorial. Los factores más influyentes pueden ser la inmadurez y la morbilidad.

Material y métodos. Estudio prospectivo longitudinal según protocolo del Grupo de Trabajo de Tiroides de la SEEP (Coord. Dras. S. Ares y G. Morreale). Parámetros (suero): T3 total; T4 total; T4 libre; TSH y tiroglobulina (Tg). Grupos. Grupo I: grupo total. Grupo II: RNP enfermos (n= 20); membrana hialina: 7; sepsis: 1; anemia: 11; distrés respiratorio: 3; cardiopatía: 1. Grupo III: RNP sanos (n= 40); edad gestacional: 28-30 (n= 5); 30-32 (n= 6); 32-34 (n= 11); 34-36 (n= 38). Los resultados se comparan con los obtenidos en 35 RNT de 4-30 días de edad (T3: 147 ± 33; T4 total: 10,9 ± 1,8; T4 libre: 18,3 ± 3,4; TSH: 1,72 ± 0,9; Tg: 55,8 ± 29,1) en los 3os. controles y con los de 18 RNT

de 1-6 meses de edad en el 4º control (T3: 173 ± 31; T4 total: 9,8 ± 47; T4 libre: 15,4 ± 4,7; TSH: 3,53 ± 2,69; Tg: 37,1 ± 30).

Resultados. X ± DE (n): **1) Influencia de morbilidad;** a) RN prematuros vs RN a término:

Parámetros	Grupo	1er. Control	2º Control	3er. Control	4º Control
Edad cronológica (días)	I	4,9±1,6 (40)	13±1,4 (56)	27,1±2,9 (35)	52±13,8 (14)
	II	5,3±1,1 (10)	13,1±1,6 (18)	28,1±2,9 (18)	51,7±14,4 (11)
	III	4,9±1,7 (30)	13±1,3 (38)	26,1±2,6 (17)	53±13,9 (8)
T3 total (ng/dl)	I	81,9±30,8***	103±34,9***	110,9±30,8***	151,1±86,7
	II	57,4±24,2***	76,5±35,4***	100,3±34,3***	147,7±32,1*
	III	90±28,7***	115±27,1***	122,2±22,5**	163,3±56,6
T4 total (mcg/dl)	I	10,1±3,2	8,9±2,6***	8,2±1,6***	9,2±1,9
	II	7,7±2,7**	7,3±2,4***	7,8±1,7***	9±2,1
	III	10,9±3	9,7±2,4*	8,6±1,4***	10,3±1,1
T4 libre (pg/ml)	I	14±3,1***	14,3±4,4***	13,7±5,3***	12,5±1,5
	II	12,9±2,9***	14,7±7,1	15,1±7,2	12,5±1,6*
	III	14,3±3,1***	14,1±2,3***	12,3±1,2***	12,5±1,6
TSH (mcU/ml)	I	5,7±4,6***	4±3,1***	4±2,5***	4,7±3,1
	II	6,7±5,6*	4,3±3**	4,5±2,6***	4,8±3,5
	III	5,3±4,3***	3,8±3,1***	3,5±2,4**	4,2±0,7
Tiroglobulina (Tg) (ng/ml)	I	93±37,5***	59,9±30	47,8±17,4	52,6±19,7
	II	77,9±19,1*	50,5±22,4	43±12,4*	49,8±17,9
	III	100,4±41,2***	64,4±32,3	53,6±21	84,0 (1)

*** $p < 0,001$; ** $p < 0,01$; * $p < 0,05$

b) RNP enfermos vs RNP sanos: T4 libre, TSH y Tg: ns. Menores T3 y T4 totales en los RN enfermos en los 3os. controles ($p < 0,05-0,001$). **2) Influencia de la edad gestacional (G. Total):** a) Contraste de medias: T4 libre, TSH y Tg: ns. Menor T3 total a las 28-30 s. que el resto de grupos en 2º control ($p < 0,05-0,001$); y a las 30-32 s. que a las 34-36 s. en 2 control ($p < 0,01$). Menor T4 total a las 30-31 s. que a las 34-36 s. en los 3 primeros controles ($p < 0,05$). b) Correlación EG-F tiroidea: T4 libre, TSH, Tg: ns. T3 y T4 totales: 1º y 2º control (r: 0,4 a 0,7). **3) Influencia del tiempo de evolución (G. Total):** T3 menor en 1º control vs resto ($p < 0,05-0,001$) T4T mayor en 1º control vs 2º y 3º ($p < 0,05-0,01$). T4 libre: mayor en 1º control vs 4º; y en 2º vs 4º ($p < 0,05$). TSH: mayor en 1º control vs 2º y 3º ($p < 0,05$). Tg: mayor en 1º control vs resto ($p < 0,001$) y en 2º vs 3º ($p < 0,05$).

Conclusiones. 1. La prematuridad, con y sin patología asociada conlleva una depresión de la función tiroidea durante el primer mes de vida en relación a los RNT. 2. El tiempo de evolución mejora los parámetros de función tiroidea. 3. Las determinaciones de T4 libre y TSH son los parámetros que valoran realmente la función tiroidea ya que son los únicos que no están sujetos a variaciones relacionadas con la patología asociada. Asimismo, a partir de las 30 semanas no se modifican con la edad gestacional. Se precisa ampliar el estudio para extraer conclusiones definitivas.

5 DISFUNCION TIROIDEA EN 60 RECIEN NACIDOS PREMATUROS (RNP) SANOS Y ENFERMOS, DE 28-36 SEMANAS DE GESTACION. ESTUDIO PRELIMINAR

E. Mayayo, S. Rite, J.I. Labarta, J.A. Ruiz, I. Molina, A. Ferrández
Unidad de Endocrinología Pediátrica. Hospital Infantil «Miguel Servet».
Zaragoza.

Introducción. Los RNP pueden presentar, por diversas razones, mayor prevalencia de alteraciones de la función tiroidea que los RN a

término (RNT). Actualmente se discute si algunas de estas alteraciones, además del hipotiroidismo, deben ser tratadas o no con L-tiroxina.

Material y métodos. Estudio prospectivo longitudinal según protocolo del Grupo de Trabajo de Tiroides de la SEEP (Coord. Dras. S. Ares y G. Morreale) en 40 RNP sanos y 20 RNP enfermos de < 37 s. de gestación: 28-30: 5; 30-32: 6; 32-34: 11; 34-36: 38. Edad cronológica (días): 1er. control: $4,9 \pm 1$ (n= 40); 2º control: $13 \pm 1,4$ (n= 56); 3er. control: $27,1 \pm 2,9$ (n= 35); 4º control: $52 \pm 13,8$ (n= 14). P. función tiroidea (suero): T3 total; T4 total; T4 libre; TSH. Se define como disfunción tiroidea cuando se constata en algún momento evolutivo T3T, T4T o T4L por encima o por debajo de 2DE con respecto a los valores obtenidos en 35 RNT sanos, de 4-30 días de edad en los terceros controles, y con 18 RNT sanos de 1-6 m. de edad en el 4º control. Para la TSH se han utilizado los límites de 0,3 y 10 mU/ml.

Resultados. A) Prevalencia total de «disfunciones tiroideas». Grupo I: hipotiroidismo primario transitorio (T4 libre baja, TSH alta): 3 casos (5,0%). Grupo II: hipertirotrópinemia transitoria (TSH alta, T4 libre normal): 4 casos (6,6%) (con TSH entre 5 y 10 mU/ml: 16 casos, 26,6%). Grupo III: hipotiroxinemia (T4 libre baja, TSH normal): 17 casos (28,3%). Grupo IV: S. eutiroidismo sick (T3 y/o T4 totales bajas, T4 libre normal, TSH normal): 16 casos (26,3%). (En este grupo 10 pacientes, 16,6%, tenían baja sólo la T3). Grupo V: hipotiroidismo hipotálamo-hipofisario (T4 libre baja, TSH baja): 0 casos.

Patología asociada. Grupo I: 3 casos (100%): anemia (3); M. hialina (1). Grupo II: 1 caso (25%): anemia. Grupo III: 7 casos (41,1%): D. resp. (3); M. hialina (3); anemia (2). Grupo IV: 8 casos (50%): M. hialina (2); sepsis (1); anemia (5); D. resp. (1). Edad gestacional (s) (X ± DE): Grupo I: $30,9 \pm 2,1$; Grupo II: $34,5 \pm 1,6$; Grupo III: $32,7 \pm 2,4$; Grupo IV: $33,1 \pm 1,8$.

B) Prevalencia de disfunciones tiroideas según el control evolutivo:

Grupo	1er. Control		2º Control		3er. Control		4º Control	
	n	%	n	%	n	%	n	%
I	2	5,0	1	1,7	-	-	-	-
II	2	5,0	2	3,5	1	2,8	1	7,1
III	7	17,5	6	10,7	6	17,1	1	7,1
IV	7	17,5	9	16,0	4	11,4	1	7,1
Total	18	45,0	18	32,1	11	31,4	3	21,4

Conclusiones. 1. La prevalencia total de disfunciones tiroideas en 60 RNP sanos y enfermos es del 66,6%. La más frecuentemente encontrada ha sido la hipotiroxinemia (28,5%), seguida del S. eutiroidismo sick (26,6%), hipertirotrópinemia (6,6%) e hipotiroidismo primario transitorio (5,0%). 2. La prevalencia global es más elevada durante la primera semana de vida (45,0%), similar a las 2 y 4 semanas (32,1 y 31,4%, respectivamente) y menor en los RNP de más de 4 semanas de edad (21,4%).

6

INFLUENCIA DE LA INGESTA DE YODO, TIPO DE ALIMENTACION Y NIVEL SERICO DE SELENIO EN LA FUNCION TIROIDEA DE RECIEN NACIDOS PREMATUROS (RNP)

S. Rite¹, F. Guirado¹, E. Mayayo¹, A. García de Jalón², R. Pérez², J.I. Labarta, A. Ferrández¹

¹Unidad de Endocrinología Pediátrica. ²Servicio de Bioquímica. Hospital Infantil «Miguel Servet». Zaragoza.

Introducción. Los trastornos de la función tiroidea en los RNP son

de etiología multifactorial. Además de la inmadurez y mayor morbilidad, pueden influir otros factores. Así, los RNP tienen más posibilidad de padecer situaciones de déficit de yodo, a los que son más susceptibles. El déficit puede producirse cuando ingieren con la alimentación una cantidad de yodo inferior a la recomendada (30 mcg/Kg/día). El contenido de yodo en la fórmula puede ser inferior al de la leche materna. El nivel de selenio puede influir también en la función tiroidea dado que las deyodinasas, enzimas que actúan en la conversión de T4 a T3, son selenoproteínas que contienen selenocisteína, aminoácido que parece esencial en el proceso de desyodación.

Objetivos, material y métodos, y resultados: 1) Calcular la ingesta de yodo (mcg/Kg/día) en RNP alimentados con fórmula (yodo < 10 mcg/dl) y evaluar su influencia en la función tiroidea: 32 RNP de 28-36 s. de gestación. Medida del volumen de leche ingerida y su contenido de yodo las 24 horas previas a las determinaciones analíticas efectuadas a las edades (días): $4,4 \pm 1,5$ (n= 22); $13,1 \pm 1,3$ (n= 32); $26,5 \pm 24$ (n= 21); $41,5 \pm 5,2$ (n= 4). Parámetros: T3 total (ng/dl); T4 total (mcg/dl); T4 libre (pg/dl); TSH (mU/ml) y Tg (ng/ml). Resultados. Ingesta de yodo (mcg/Kg/día): $8,8 \pm 4,5$; $13,7 \pm 4,4$; $16,9 \pm 5,2$; $17,1 \pm 4,9$, en las edades antedichas, respectivamente. Volumen ingerido de leche (ml/Kg/d): $109 \pm 43,9$; $177,7 \pm 26$; $208,8 \pm 29,6$; $225,1 \pm 36,3$, respectivamente. Correlación ingesta de yodo-parámetros función tiroidea: ns. 2) Evaluar la influencia del tipo de alimentación en la función tiroidea en 46 RNP de 28-36 s. de gestación: contraste de medias de los parámetros de función tiroidea entre 32 RNP alimentados con fórmula (edad: $13,1 \pm 1,3$ días), 8 RNP con lactancia materna (edad: $13,4 \pm 0,7$ días) y 6 RNP con nutrición parenteral (edad: $12,5 \pm 1,8$ días).

Resultados (X ± DE):

Parámetro	L. Fórmula	L. Materna	N. Parenteral
T3 total	$103,8 \pm 27,9$ (a)***	$136,5 \pm 13,9$ (b)***	$43,5 \pm 13,9$ (c)***
T4 total	$9,5 \pm 2,5$ (a)**	$11,1 \pm 1,3$ (b)***	$5,2 \pm 1,5$ (c)***
T4 libre	$13,9 \pm 2,3$ (a)*	$15,3 \pm 1,0$	$14,5 \pm 7,0$
TSH	$3,2 \pm 2,1$	$4,1 \pm 2,8$	$5,7 \pm 3,7$
Tiroglobulina (Tg)	$58,9 \pm 28,9$	$83,2 \pm 30,8$	$52,7 \pm 22,7$

a) L. Fórmula vs L. Materna; b) L. Materna vs N. Parenteral; c) L. Fórmula vs N. Parenteral. (***) $p < 0,001$; ** $p < 0,01$; * $p < 0,05$. Edad gestacional L. Fórmula $33,9 \pm 1,5$; L. Materna $34,4 \pm 1,3$; N. Parenteral $29,7 \pm 1,7$.

3) Determinar el nivel de selenio sérico en RNP y verificar su posible influencia en la función tiroidea: 17 RNP de 28-36 s. de gestación. Edad: $4,7 \pm 1,9$ días: L. Fórmula (n= 13): ingesta de selenio $1,6 \pm 0,8$ mcg/Kg/día. Resultados. Selenio (X ± DE): $29,5 \pm 8,2$ mcg/l (nivel obtenido en 11 RNT: $36,6 \pm 6,5$; $p < 0,05$). Correlación selenio-parámetros función tiroidea: ns. Correlación selenio-cociente T3/T4: ns. Correlación ingesta de selenio-nivel sérico de selenio: ns.

Conclusiones. 1. Los RNP lactados con fórmulas (yodo < 10 mcg/dl) ingieren diariamente cantidades de yodo sensiblemente menores que las recomendadas. 2. Los RNP alimentados con leche materna tienen niveles séricos superiores de T3 total, T4 total y T4 libre que los RNP lactados con dichas fórmulas. Los RNP alimentados con N. parenteral tienen niveles menores de T3 y T4 totales que los alimentados por vía oral. 3. Se recomienda utilizar en los RNP fórmulas que contengan 20 mcg/dl de yodo; no obstante, durante la primera semana de vida parecen ser necesarias concentraciones de yodo superiores. 4. Los niveles séricos de selenio obtenidos en los RNP, que son menores que los de los RNT, no han mostrado influencia en la función tiroidea.

ALTERACIONES DEL METABOLISMO HIDROCARBONADO EN LA FIBROSIS QUISTICA

E. García¹, J.P. López¹, M.J. Martínez¹, J.M. García², J. Pérez², E. Pérez²

¹Unidades de Endocrinología y ²Neumología Pediátricas. Hospital Materno-Infantil. Málaga.

Objetivos. 1. Determinar la prevalencia de intolerancia a los hidratos de carbono (IHC) y diabetes mellitus (DM) en un grupo de pacientes con fibrosis quística (FQ). 2. Comparar secreción insulínica, tiempo de evolución de la FQ, sexo, estado clínico global, funciones respiratoria y pancreática exocrina, estado nutricional y genotipo, entre los enfermos con alteraciones del metabolismo hidrocarbonado (IHC y DM) (Grupo A) y los que no las presentan (Grupo B).

Pacientes y métodos. Sesenta y seis pacientes con diagnóstico de FQ, de 1 a 55 años de edad. Determinación de glucosa, insulina y péptido C basales y 120 minutos tras sobrecarga oral de glucosa (SOG), excepto en un paciente diagnosticado previamente de DM. Diagnóstico de IHC y DM según los criterios del Comité de Expertos de 1997. Determinación, en todos los pacientes, de hemoglobina A1c, años desde el diagnóstico de FQ y desde la primera colonización del esputo, scores de estado clínico global, datos espirométricos, consumo de enzimas pancreáticas, peso, índice de masa corporal y presencia de homocigosis $\Delta F508$. Los resultados de los dos grupos se compararon con test de Student.

Resultados. Nueve pacientes (13,6%) se diagnosticaron de IHC tras la SOG y uno de DM, con lo que son dos los diabéticos en nuestro grupo de FQ (3,0%). Los individuos con DM e IHC presentaron una insulinemia basal más baja y una insulina y péptido C a los 120 minutos tras la SOG, más altos que los pacientes con tolerancia normal, así como mayor edad y tiempo de evolución de la FQ. Sin embargo, no hubo diferencias entre los dos grupos en el resto de variables estudiadas. Los 8 pacientes con función pancreática exocrina conservada mostraron tolerancia hidrocarbonada normal.

Conclusiones. 1. Un 16,6% de enfermos de FQ mostraron alteraciones del metabolismo hidrocarbonado. 2. Estos pacientes presentaron una insulinemia basal más baja, pero más elevada tras la SOG. El mayor tiempo de evolución de la FQ y la insuficiencia pancreática exocrina son los únicos parámetros que se relacionaron con la presencia de estas alteraciones metabólicas, no haciéndolo el sexo, el estado clínico global, la función pulmonar, el estado nutricional ni el genotipo.

DIABETES INDUCIDA POR FARMACOS

I. González, M.M. Hawkins, M.A. Mateos, F. de la Vega, R. Gracia

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

Objetivo. Estudiar las características de la diabetes secundaria a fármacos en un grupo de 10 niños.

Material y métodos. Se recogen 10 pacientes remitidos al Servicio de Endocrinología Infantil desde distintos servicios del hospital, por presentar hiperglucemias mantenidas, secundarias al tratamiento con fármacos inmunosupresores o glucocorticoides, no controlables con dieta, que precisaron insulino terapia para su control.

Resultados. De los 10 pacientes, 5 eran varones (50%) y 5 mujeres (50%), de edades entre los 10 y los 17 años (media de 13,19 años). Un 30% tenía antecedentes familiares de diabetes mellitus tipo 2 en los

abuelos; y un 10%, de intolerancia hidrocarbonada en algún familiar. La patología de base que justificó dicho tratamiento fue: 5 casos de trasplante hepático (3 de ellos por afectación hepática secundaria a fibrosis quística sin alteración previa de los hidratos de carbono, uno por insuficiencia hepática idiopática y otro por atresia de vías biliares extrahepática); dos casos de trasplante renal (en un caso por nefropatía tubulointersticial, y en otro por cistinosis); un caso de lupus eritematoso sistémico de evolución tórpida; una hepatitis autoinmune y una fibrosis quística con aspergilosis broncopulmonar alérgica. Los fármacos usados en el momento del debut de la diabetes fueron glucocorticoides en el 100% de los casos: en 4 de ellos (40%) solamente corticoides; en 3 casos (30%) corticoides junto con FK (Tracolimus); un caso, corticoides con ciclosporina; otro con azatioprina, y en otro, corticoides más los tres anteriores. La dosis de corticoides (prednisona) en el momento del debut era desde 2 mg/Kg/día hasta un máximo de 26 mg/Kg/día (en el caso del LES). Los criterios para iniciar insulino terapia fueron cifras de glucemia superiores a 200 mg/dl mantenidas, con glucosuria y sin cetonuria, refiriéndose sólo en un caso clínica de nicturia. La dosis máxima de insulina necesitada para controlar la hiperglucemia fue de una media de 0,73 UI/Kg/día y el tiempo de duración del tratamiento con insulina fue desde 20 días a un máximo de 5 años (en el caso de una FQ que sigue precisando insulino terapia sin usar corticoides en el momento actual). La cifra de HbA1c antes del tratamiento fue de 5,71% (DS de 1,02) y después del tratamiento, de 4,63% (DS de 0,87). La cifra media de péptido-C antes del tratamiento fue de 7,16 ng/ml y después, de 4,65 ng/ml (DS de 2,51).

Conclusiones. Los fármacos más frecuentemente responsables de diabetes secundaria en nuestra serie son los glucocorticoides, siendo su asociación con otros inmunosupresores, sobre todo FK, un factor de riesgo añadido. La mayoría de estas hiperglucemias son transitorias, pudiendo suspender la insulina cuando se disminuye la dosis de los fármacos responsables.

CARACTERIZACION GENÉTICA DE 13 FAMILIAS ESPAÑOLAS CON DIABETES TIPO MODY

R. Barrio¹, C. Bellanné-Chantelot², V. Morel², B. Roldán¹, M. Alonso¹

¹Unidad de Diabetes Pediátrica, Hosp. Ramón y Cajal, Madrid.

²Foundation Jean Dausset-CEPH, París.

Los genes HNF 4 α (Mody 1), glucocinasa (GCK) (Mody 2), HNF 1 α (Mody 3), IPF-1 (Mody 4) y HNF 1 β (Mody 5) están implicados en la diabetes tipo Mody, una forma monogénica de diabetes no insulino-dependiente de comienzo precoz (< 25 años), herencia autosómica dominante y defecto primario en la secreción de insulina. En el único estudio realizado en población española (Costa, 1998) el 50% son Mody 3 y el 20% Mody 2.

Objetivo. Caracterizar genotípicamente 13 familias españolas con Mody.

Sujetos y métodos. Se estudiaron 13 familias, no relacionadas, con criterios de Mody. Todos los probandos fueron diagnosticados antes de los 14 años. El estudio de las mutaciones se realizó mediante la técnica de cribaje por PCR-SSCP fluorescente y posterior secuenciación directa automática.

Resultados. Se identificaron 8 familias con mutaciones en el gen Mody 2/GCK (61,5%), encontrándose 6 nuevas mutaciones (R369P, S411F, M298K, C252Y, M238fsdelT, Y108C) y dos mutaciones ya descritas (S283L, A188E, esta última en un «hot spot»). Todas las mu-

taciones menos una llevaron a la sustitución de un aminoácido y en un caso (M238fsdelT) a la delección de un nucleótido que cambió el patrón de lectura. Los datos clínicos y analíticos de todas estas familias eran homogéneos. Cinco familias no presentaron anomalías del gen de la GCK y están siendo investigadas para las mutaciones de los otros genes conocidos de Mody. Una de estas familias presentaba características clínicas diferentes, con gran incidencia de complicaciones crónicas de la diabetes. Hubo buena segregación de las mutaciones con la diabetes en todos los familiares analizados.

Conclusiones. 1. Encontramos una alta prevalencia de Mody 2 en nuestra población española. La diferencia con el otro estudio español puede deberse a ser distinta la procedencia de los probandos, en nuestro caso de una Unidad de Diabetes Pediátrica. De ello se deduce que para el conocimiento de la prevalencia de los distintos tipos de Mody en España es necesario realizar estudios multicéntricos que agrupen a Unidades de Diabetes Pediátrica y de Adultos. 2. El índice de mutaciones nuevas en el gen de la GCK es muy alto. El efecto de éstas en la actividad del enzima debe de ser determinado.

10

ESTUDIO DEL MAGNESIO EN LA EVOLUCION DE LA DIABETES INFANTO-JUVENIL

M.E. Sáez de Adana, J. Cocolina, R. Chopo, M. Rodríguez
Hospital Infantil «Miguel Servet». Zaragoza.

Introducción. La diabetes mellitus es la enfermedad crónica más frecuente dentro de las causas de hipomagnesemia. Esta hipomagnesemia puede estar causada, al menos en parte, por la pérdida renal de magnesio (Mg) y, asimismo, influenciada por un mal control de la enfermedad.

Objetivos. Determinar las cifras de magnesio sérico (Mg_s) en un grupo de diabéticos infanto-juveniles y su relación con diversos factores relacionados con la enfermedad, así como con la excreción renal del ión.

Material y métodos. En un grupo de 169 pacientes diabéticos tipo 1 (81 niñas y 88 niños) se ha determinado el Mg_s por absorción atómica y se ha relacionado con los años de evolución de la enfermedad, edad del paciente, sexo, peso, estadio puberal, HbA1c concomitante, media de la HbA1c del año anterior, velocidad de conducción nerviosa sensitiva (VCN-s), velocidad de conducción nerviosa motora (VCN-m), magnesuria y cociente magnesio urinario/creatinina urinaria (Mg_o/Cr_o).

Resultados. Las cifras de Mg_s por absorción atómica que se han encontrado en el conjunto del grupo son de $1,68 \pm 0,26$ mg/dl, siendo en niñas de $1,65 \pm 0,26$ frente a $1,71 \pm 0,26$ en niños y siendo esta diferencia estadísticamente significativa ($p < 0,05$). Respecto al cociente Mg_o/Cr_o, la HbA1c concomitante y la HbA1c media del año anterior las diferencias entre niños y niñas resultaron estadísticamente significativas ($p < 0,05$). No se ha podido encontrar una correlación entre los niveles de Mg_s y ninguno de los otros parámetros considerados. Agrupando los pacientes según la evolución de su enfermedad, fuese menor de 5 años, entre 5 y 10 años o entre 10 y 15 años, tampoco se ha observado ninguna diferencia. Tan sólo en el grupo de pacientes de más de 10 años de evolución se han podido correlacionar negativamente las cifras de Mg_s con el cociente Mg_o/Cr_o y la magnesuria.

Conclusiones. A pesar de que en la literatura las cifras de magnesio sérico se han relacionado con el mal control metabólico de la enfermedad y con un aumento en la excreción urinaria del ión, en nuestro grupo no se han podido correlacionar claramente.

11

INTERÉS DE LA DENSITOMETRIA OSEA EN EL DIAGNOSTICO DE LA OSTEOPENIA EN LA DIABETES TIPO 1

E. Viña¹, G. Bueno¹, M. Armada¹, C. Lozan²,
E. Casado de Frías¹

¹Departamento de Pediatría. ²Unidad de Osteopatías.
Hospital Universitario «San Carlos». Madrid.

Introducción. La densitometría radiográfica de doble energía de rayos X es la técnica de cuantificación de masa ósea idónea para el diagnóstico y seguimiento de poblaciones pediátricas con riesgo de osteopenia. En la diabetes tipo 1 el déficit de insulina puede interferir el proceso normal de mineralización ósea, y como consecuencia alcanzarse un pico de masa ósea inadecuado para afrontar las pérdidas fisiológicas de la vida adulta.

Objetivo. Determinar en un grupo de 45 diabéticos (18 varones y 27 mujeres) de 5,2 a 19,4 años la densidad mineral ósea (DMO) en hueso trabecular y cortical, y relacionarla con parámetros de control metabólico y con el tiempo de evolución de la enfermedad.

Pacientes y métodos. Se analizó: antecedentes personales, edad decimal, talla, peso, IMC, desarrollo puberal, velocidad de crecimiento, HbA1c media, dosis de insulina y tiempo de evolución de la enfermedad. Se realizó una densitometría de antebrazo izquierdo (Hologic QDR-1000) que valora hueso trabecular y cortical según la región analizada. Los valores se compararon con los obtenidos en 246 voluntarios sanos (111 varones y 135 mujeres) de 3,5 a 20,8 años. Se utilizó el test de ANOVA para comparación de medias. El test a posteriori de Bonferroni corrigió el efecto de comparaciones múltiples. Se consideró significación estadística con $p < 0,05$.

Resultados. Los resultados más destacados fueron: 1. La DMO de antebrazo en diabéticos fue inferior a la de los voluntarios sanos, tanto en hueso trabecular como en el cortical y sobre todo a partir del brote puberal ($p < 0,05$). 2. Las diferencias de masa ósea fueron más marcadas en varones diabéticos. 3. En la región ultradistal del antebrazo el 31,1% de los diabéticos (8 varones y 6 mujeres) presentaron una DMO inferior a -1DE. La diferencia de masa ósea media global en hueso trabecular fue de un 10,8%. 4. No se encontró correlación entre los varones de DMO y la HbA1c media, la dosis de insulina utilizada o el tiempo de evolución de la enfermedad.

Conclusiones. La diabetes tipo 1 debe considerarse como una población a controlar por su riesgo para desarrollar osteoporosis en la vida adulta. El diagnóstico de osteopenia debe establecerse en base a criterios densitométricos, ya que el grado de control metabólico o el tiempo de evolución de la enfermedad no permiten predecir qué grupo de diabéticos va a estar osteopéxico.

12

ALTERACIONES METABOLICAS EN NIÑOS OBESOS: INFLUENCIA DEL INDICE DE MASA CORPORAL (IMC), DEL SEXO, Y DEL DESARROLLO PUBERAL

B. Burrows, M. Burgueño

*Instituto de Nutrición y Tecnología de los Alimentos.
U. de Chile. Santiago, Chile.*

La obesidad está aumentando dramáticamente en todos los grupos etarios y su impacto sobre la salud se refleja en el mayor riesgo de hipertensión arterial, diabetes tipo 2, enfermedades cardiovasculares isquémicas y muerte prematura en adultos con IMC > 27. Los niños y

adolescentes obesos con alteraciones en el perfil de colesterol, hiperinsulinemia y presión arterial sobre lo normal, tienen un mayor riesgo de enfermedades crónicas no transmisibles (ECNT) en la vida adulta.

Estudiamos alteraciones metabólicas en niños y adolescentes y su relación con el IMC, el sexo y el desarrollo puberal, con el objeto de aportar antecedentes para un tratamiento integral de los trastornos metabólicos generadores de ECNT. La muestra estuvo constituida por 118 sujetos entre 3 y 16 años de edad (49 varones y 69 mujeres; 51 pre-púberes y 67 púberes) remitidos al especialista. Al ingreso se evaluó el IMC que se expresó como percentil (P) y como puntaje «Z», el grado de desarrollo puberal por el estadio de Tanner, el perfil lipídico [colesterol total (CT)], colesterol-HDL y LDL, triglicéridos (T) índice CT/HDL, y la glucemia (G), insulinemia (I) e índice insulínico (iI) basal y 2 horas (2 h) post-sobrecarga a glucosa. El 100% de los niños tuvo un IMC > P95 ($z = 3,73 \pm 1,36$), el 51,7% presentó un perfil lipídico anormal (CT $173,5 \pm 32,4$ y LDL $108,5 \pm 34,4$ mg/dl), y el 72,6% tuvo hiperinsulinismo basal o post-sobrecarga (I basal $26,7 \pm 13$ e I 2 h $112,7 \pm 91$ μ U/ml; iI basal $30,6 \pm 14,4$ e iI 2 h $112,7 \pm 77,1$ μ U/g). Los varones presentaron valores mayores ($p < 0,05$) que las mujeres en el IMC ($4,25 \pm 1,54$ y $3,34 \pm 1,05$), CT ($184,1 \pm 33,9$ y $166,0 \pm 29,4$), LDL ($117,6 \pm 35,7$ y $101,8 \pm 32,1$), T ($114,9 \pm 61,4$ y $92,8 \pm 48,2$) e I basal ($30,3 \pm 16,3$ y $24,0 \pm 11,1$, respectivamente). Los pre-púberes presentaron un IMC mayor que el de los púberes ($4,1 \pm 1,53$ y $3,49 \pm 1,18$, respectivamente) y una I basal menor ($22,3 \pm 12,1$ y $30,1 \pm 14,1$, respectivamente). El IMC se correlacionó inversamente con el estadio de Tanner y el HDL y directamente con el CT, LDL, CT/HDL, I basal e iI basal y no se correlacionó con la I 2 h. El LDL se correlacionó inversamente con el HDL y el estadio de Tanner y directamente con el CT, CT/HDL, la I y el iI basales. Ambas insulinemias se correlacionaron inversamente con el HDL y directamente entre ellas y con la edad, LDL, CT/HDL, G e iI basal e I 2 h.

En la obesidad infanto-juvenil los trastornos metabólicos causantes de ECNT son muy frecuentes y no se asocian al desarrollo puberal. Se discute la influencia del IMC en la mayor alteración del perfil de colesterol de los varones, de la edad sobre el hiperinsulinismo y la necesidad de evaluar alteraciones metabólicas en todo niño con IMC sobre el P95, de una remitencia más precoz de un tratamiento dietético dirigido a prevenir y/o tratar estas alteraciones.

SALA ALBENIZ

1

REGULACION DE LA PROLIFERACION CELULAR Y DE LA PRODUCCION DEL IGFBP-3 POR EL TGF β 1 EN LOS CONDROCITOS DE CARTILAGO DE CRECIMIENTO EPIFISEAL FETAL HUMANO (CEFH)

M. García-Ramírez, L. Audí, P. Andaluz, A. Carrascosa

Unidad de Investigación en Endocrinología y Nutrición Pediátricas, Servicio de Pediatría. Hospital Materno-Infantil «Vall d'Hebron». Barcelona.

Los procesos de proliferación y diferenciación de los condrocitos del cartílago de crecimiento son regulados por hormonas y factores de crecimiento, entre los que se hallan los TGF β s que han sido descritos entre los más activos, aunque sus acciones específicas sobre la fisiología del cartílago de crecimiento son aún muy mal conocidas.

Hemos estudiado la producción de TGF β 1 por los condrocitos

epifisiales fetales humanos en cultivo primario (CEFH) y los efectos de la adición de TGF β 1 sobre la proliferación celular y la producción y expresión de la principal IGFBP producida por estas células, la IGFBP-3.

Los cultivos de CEFH producen TGF β 1 al medio, con un aumento progresivo hasta la confluencia celular, siendo paralelas las evoluciones de las concentraciones de células y de TGF β 1 (3 ng/ml a partir del día 14 en que se alcanza la confluencia). La producción de TGF β 1 calculada por células alcanza un pico máximo en subconfluencia celular (día 7), disminuyendo después un 20% a partir de la confluencia.

La adición durante 48 h de TGF β 1 (0,1-50 ng/ml) al cultivo de CEFH en subconfluencia y privado de suero provoca una disminución de la proliferación celular medida como incorporación de timidina al ADN (25-50% de disminución) y como conteo de células (25% de disminución a 50 ng/ml). El estudio paralelo de la producción y expresión de IGFBP-3 en los mismos cultivos demuestra un discreto aumento de producción (proteína medida por RIA y Western Blot) y de expresión (mRNA por Northern Blot) de IGFBP-3 tras la adición de TGF β 1. Se puede, por lo tanto, afirmar que, en los cultivos de CEFH, el TGF β 1 es capaz de estimular la síntesis del IGFBP-3.

A pesar de que en algunos sistemas celulares se ha propuesto que uno de los mecanismos de inhibición de la proliferación celular por el TGF β 1 podría implicar un aumento de síntesis del IGFBP-3, no creemos que éste pueda ser el caso en los cultivos de CEFH, puesto que el acúmulo de IGFBP-3 en el medio de cultivo no comporta una clara inhibición de la proliferación de estas células y la adición de un anticuerpo anti-IGFBP-3 provoca una disminución de la proliferación celular.

En conclusión, los condrocitos del cartílago epifiseal fetal humano producen, in vitro, TGF β 1, siendo su producción máxima en las fases iniciales del cultivo y manteniéndose cambios paralelos entre las concentraciones del factor de crecimiento y el número de células. El TGF β 1 añadido en células preconfluentes inhibe la proliferación celular y estimula la síntesis de IGFBP-3. Sin embargo, el mecanismo implicado en la inhibición de la proliferación celular no parece, en este sistema, estar ligado al aumento de las concentraciones de IGFBP-3.

2

UTILIDAD DIAGNOSTICA DE LOS TELOPEPTIDOS C DEL COLAGENO I EN LA VALORACION DEL METABOLISMO OSEO EN ADOLESCENTES CON ANOREXIA NERVIOSA (AN)

M.T. Muñoz¹, C. de la Piedra², M. Buño¹, M.L. Traba², J.A. Calero², V. Barrios¹, J. Pozo¹, J. Argente¹

¹Sección de Endocrinología, Hospital «Niño Jesús». ²Laboratorio de Bioquímica, Fundación Jiménez Díaz, Madrid.

La osteoporosis es una complicación habitual de las pacientes con AN. Un nuevo marcador de resorción ósea es el telopéptido C terminal del colágeno I (CTX). El CTX puede estar no isomerizado (α) o isomerizado (β), dependiendo de la edad del hueso. La forma α es más abundante en el hueso joven y la β en el hueso de más edad.

Objetivos. 1) Estudiar los parámetros de formación y resorción ósea en un grupo de adolescentes con AN. 2) Analizar si existe correlación entre estos marcadores, el grado de osteopenia y el estado de remodelado óseo.

Sujetos y métodos. Se han estudiado 41 adolescentes con AN (cri-

terios DSM-IV), Tanner V, con una edad media de $18,5 \pm 2$ años (rango: 16-24) y una evolución de la enfermedad de 1,5 a 11 años. En todas ellas se determinaron los niveles plasmáticos de la isoenzima ósea de la fosfatasa alcalina (FAo, Hybritech), como indicador de formación ósea, y los niveles CTX α y β en orina (Crosslaps, Osteometer), como indicadores de resorción ósea, y el cociente CTX α /CTX β . En todas las pacientes se realizó una DMO de columna lumbar (L2-L4) (Hologic 2000). El grupo control lo formaron 31 adolescentes sanas (Tanner V de 19 ± 2 años de edad; rango: 16-24).

Resultados. 1) El grado de osteopenia se correlacionó positivamente con los niveles de FAo ($p < 0,003$), pero no con el resto de los parámetros. 2) En el grupo control los niveles de FAo se correlacionaron significativamente con el CTX α y con el cociente CTX α / β ; por el contrario, en las pacientes con AN, los niveles de FAo se correlacionaron con los CTX β ($p < 0,001$) y con los CTX α ($p < 0,01$), pero no así con el cociente CTX α / β . 3) La DMO en las pacientes con AN fue significativamente menor en las que presentaban niveles séricos de FAo altos o normales que en las que los tenían bajos.

	AN con FAo ↓ (n = 11)	AN con FAo ↔ (n = 18)	AN con FAo ↑ (n = 12)
FAo (μg/L)	8,2 ± 4,2	26,0 ± 4,6***	38,0 ± 4,7*** ###
DMO (DE)	-2,7 ± 0,8	-3,4 ± 0,8**	-3,4 ± 0,7***

* Diferencias significativas respecto al grupo con FAo ↓ (** = $p < 0,01$ y *** $p < 0,001$). # Diferencias significativas respecto al grupo con FAo ↔ (### = $p < 0,001$).

Conclusiones. En las pacientes con AN: 1. Los niveles séricos de FAo se correlacionan directamente con el grado de osteopenia. 2. Los niveles urinarios de CTX β son mejores marcadores de resorción ósea que los de CTX α . 3. La prevalencia predominante de fragmentos CTX β en orina (al contrario de lo que ocurre en sujetos control, en los que predominan los CTX α) indicaría que el hueso existente en estas pacientes es antiguo.

3 SÍNDROME DE PRADER-WILLI: HETEROGENEIDAD CLÍNICA Y GENÉTICA

G. Bueno¹, J. Campos¹, E. Viña¹, J.L. Ruibal¹, G. Juste², M. Bueno², E. Casado de Frías¹

¹Departamento de Pediatría, Hospital Universitario «San Carlos», Madrid.

²Departamentos de Pediatría y Bioquímica, Hospital Universitario «Lozano Blesa». Zaragoza.

Introducción. El síndrome de Prader-Willi es una entidad clínica de incidencia mal conocida (1/25.000/1/15.000 recién nacidos vivos) y que a menudo permanece sin diagnosticar. Los recientes avances en biología molecular justifican su inclusión como modelo clínico de «imprinting genómico» asociado a la región 15q11-q13. Actualmente se discute su gran variabilidad fenotípica, existiendo diversas publicaciones que tratan de establecer cuáles son los criterios clínicos que definen el síndrome, así como su posible relación con un genotipo determinado.

Objetivos. 1) Discutir la prevalencia de los criterios clínicos propuestos por Holm en un grupo de 11 pacientes, 6 mujeres (M) y 5 va-

rones (V) con síndrome de Prader-Willi. 2) Concordancia entre genotipo y fenotipo. 3) Correlacionar datos antropométricos (talla en SDS para el P50 de Tanner y para talla genética (TG) e IMC en Kg/m²) con otros indicadores bioquímicos (leptina plasmática; Linc. Res. Inc., RIA, ng/mL).

Resultados:

Sexo	Edad	Tanner	Genética	Puntuación Holm+	Talla (SDS para P50)	Talla (SDS para TG)	IMC	Leptina
M	12	II	Del	8/7	-2,2	-0,4	24	16,3
M	14,8	III	Dis	8/10	-1,0	-2,5	28,7	43,5
M	15	III	Dis	8/9	-3,2	-3,2	27,6	10,2
M	17,5	III	Del	8/8	-2,2	-2,1	32	34,1
M	3,4	I	Dis	6/4	-0,3	+0,6	20,7	-
M	26,2	IV	Del	6/9	-5,0	-5,2	19	13,5
V	4,5	I	Del	6/7	-0,9	-0,7	20,2	9,3
V	12,1	I	Del	8/9	-2,4	-2,5	23,1	16,2
V	2,7	I	Del	7/5	-0,7	-1,1	14,2	5,8
V	3,9	I	Del	7/8	-1,1	-1,1	25,2	30,3
V	7,4	I	Del	7/6	-1,1	+0,0	17,3	10,9

Del: delección 15q11-q13; Dis: Disomía origen materno; Holm+: criterios mayores/menores.

Comentarios. 1. Hipotonía de lactante, hipogonadismo, manos/pies pequeños, trastornos en el aprendizaje y lenguaje fueron los criterios clínicos más prevalentes (11/11). 2. Obesidad, talla baja, salivación viscosa e hiperfagia (8/11), estuvieron presentes en los pacientes mayores de 3 años al diagnóstico. 3. La hipopigmentación de piel y faneras (8/11) fue independiente de la alteración genética encontrada. 4. Se encontró una correlación positiva entre índice de masa corporal (IMC) y cifras de leptina en plasma.

4 NEOPLASIA ENDOCRINA MÚLTIPLE 2A: TRATAMIENTO EN LA INFANCIA

M.D. Rodríguez-Arno¹, A. Larrad², J. Cerdá³, J. Vázquez³, E. Alvarez⁴, A. Bittini⁵, A. Rodríguez¹, E. Mayayo⁶, J. Revorio⁷
¹Unidad de Metabolismo y Desarrollo, Departamento de Pediatría, ²Cirugía General, ³Cirugía Pediátrica, ⁴Anatomía Patológica, ⁵Medicina Nuclear. Hospital General Universitario «Gregorio Marañón», Madrid. ⁶Endocrinología Pediátrica. Hospital «Miguel Servet», Zaragoza. ⁷Hospital «San Millán», Logroño.

Introducción. La neoplasia endocrina múltiple tipo 2A (MEN 2A) se caracteriza por carcinoma medular de tiroides (100%), hiperparatiroidismo (20%) y feocromocitoma (50%). Histológicamente, las células C progresan desde: hiperplasia multifocal a hiperplasia nodular multicéntrica y carcinomas micro-macroscópico metastásicos. Autosómica dominante, el diagnóstico precoz se basaba en la elevación de los niveles de calcitonina (basal o tras estímulo) en los familiares del paciente afecto. En la actualidad el estudio genético molecular de la mutación del protooncogén RET cromosoma 10q, permite identificar a los portadores.

Caso 1. Niña (10 a y 4 m). Madre, un hermano y abuela materna MEN 2A. Protooncogén RET positivo mutación C634T. Calcitonina normal en analíticas periódicas anuales. Consulta por aumento de ta-

maño cara anterior del cuello. Bocio grado II. Gammagrafía tiroidea: nódulo no captante, 3 x 2 cm. Calcitonina > 2.500 pg/ml (N < 20). PTH, calcio y catecolaminas normales. TAC torácico: macrolinfadenopatías. Tratamiento: tiroidectomía total, linfadenectomía radical central y laterocervical. Anatomía patológica: macrocarcinoma medular multicéntrico, infiltración vascular y múltiples metástasis ganglionares. Preciso L-tiroxina oral sustitutiva, *I-131 ablativo; octreoscan, DMSA y PET negativos. Calcitonina, persiste 400 pg/ml.

Caso 2. Niña (7 a y 3 m). Padre y abuelo paterno MEN 2A. Remitida por detectar protooncogén RET positivo, mutación C634S. Calcitonina, PTH, calcio, catecolaminas, gammagrafía tiroidea: normales. Tratamiento: tiroidectomía total, linfadenectomía de estadije. Anatomía patológica: microcarcinoma < 1 mm, linfáticos libres. Post-cirugía, calcitonina < 10 (indetectable). Tratamiento: L-tiroxina oral sustitutiva.

Caso 3. Niño (9 a y 6 m). Madre y abuelo materno MEN 2A. Protooncogén RET positivo, mutación C634S. Calcitonina, PTH, calcio, catecolaminas, gammagrafía tiroidea: normales. Tratamiento: tiroidectomía total y linfadenectomía de estadije. L-tiroxina oral sustitutiva, pendiente de resultados anatomía patológica.

Caso 4. Niño (5 a y 2 m). Madre y abuelo materno MEN 2A. Protooncogén RET positivo, mutación C634S. Pendiente de tiroidectomía programada.

Caso 5. Niño (1 a y 8 m). Madre y abuelo materno MEN 2A. Protooncogén RET positivo, mutación C634T. Pendiente de tiroidectomía a los 4 años de edad.

Comentario. El diagnóstico de los portadores del MEN 2A debe realizarse en la infancia mediante detección de mutaciones puntuales del protooncogén RET. La tiroidectomía total profiláctica es el tratamiento de elección y debe de realizarse antes de la aparición del microcarcinoma medular y de metástasis. La edad recomendada actualmente es antes de los 5 años de edad en pacientes clínica y bioquímicamente asintomáticos.

5

UTILIDAD DEL TRATAMIENTO CON ANALOGOS DE LHRH EN LA PUBERTAD PRECOZ IDIOPATICA Y EN LA PUBERTAD ADELANTADA

M. Alija, J.I. Labarta, E. Mayayo, J.A. Ruiz, P. Guallarte, A. Ferrández Longás

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

Objetivo. Estudiar la utilidad del tratamiento con análogos de LHRH (a-LHRH Decapeptyl) hasta talla final en niños/as con pubertad precoz idiopática (PPI) y en pacientes con pubertad adelantada (PA).

Material y métodos. Se han estudiado longitudinalmente 7 niños con PPI (inicio edad > 2 DE) (varones 1, mujeres 6) y 7 niños (varones 3, mujeres 4) con PA (inicio edad > 1DE), tratados con Decapeptyl (dosis: 60-80 mcg/Kg/m y durante un período de tiempo de 2,5 ± 0,97 años (PPI) y 2,4 ± 1,1 (PA). Los parámetros estudiados fueron: edad (EC), talla (T), edad ósea (EO), T para la EO (T/EO), pronóstico de talla adulta (PTA), antes, durante y después del tratamiento, así como la talla final (TF), talla genética (TH) y talla media familiar (TMF) según fórmula de Ranke. Los resultados se expresan en DS en relación a los estándares aragoneses (0-12 años) del Centro «Andrea Prader» (DGA) y suizos (> 13 años). Estudio estadístico: comparación de medias para una significación de p < 0,05.

Resultados:

		t-1	to	t+1	Fto	Ft+1	TF	TH	TMF
EC	PPI	8,6(1,3)	9,4(1,2)	10,1(1,2)	11,8(1)	13,1(1)			
	PA	9,9(0,9)	11(1,2)	11,9(1,1)	13,4(1)	14,4(1,4)			
T	PPI	1,2(1,7)	1,1(1,8)	1(1,8)	-0,1(1,4)	-0,4(1,5)	-1,5(1,5)	-1,8(0,7)	-2,1(0,9)
	PA	-0,8(0,8)	-0,4(0,6)	-0,3(0,5)	-0,8(0,7)	-0,9(0,6)	-1,5(0,6)	-1,4(0,4)	-1,8(0,6)
EO	PPI	1,3(1,2)	2,4(0,1)	-1,8(0,5)	0,8(0,2)	1,3(0,8)			
	PA	0,5(1)	1,4(0,6)	1,1(1)	0,5(1)	0,8(1,3)			
T/EO	PPI	-0,2(1,9)	-2,1(1)	-1,2(1,2)	-1,6(1,2)	-0,8(1,7)			
	PA	-1,2(1,3)	-1,5(0,3)	-1,1(0,2)	1,2(0,7)	-1,1(0,6)			
PTA	PPI	-0,5(1,4)	-2,1(1,3)	-1,2(1,5)	-1,8(1,2)	-1,3(2)			
	PA	-1,7(0,5)	-1,7(0,5)	-1,6(0,4)	-1,6(0,6)	-1,4(0,4)			

t-1: 1a. pretratamiento; to: inicio tratamiento; t+1: 1a. post-tratamiento; Fto: fin tratamiento; Ft+1: 1a. tras fin tratamiento.

Diferencias significativas: **A) PPI:** T: TF vs t-1; TF vs to; TF vs t+1; TF vs Fto; EO: t-1 vs t+1; t-1 vs Fto; to vs t+1; to vs Fto; to vs Ft+1; t+1 vs Fto; t+1 vs Ft+1. **B) PA:** T: to vs Fto; t+1 vs Ft+1; TF vs to; TF vs t+1; EO: to vs Fto; t+1 vs Fto; T/EO: to vs t+1; to vs Ft+1; t+1 vs Fto; PTA: to vs t+1; to vs Ft+1.

Conclusiones. 1. Antes del tratamiento se observa una aceleración de la EO y un empeoramiento de la T/EO y del PTA. 2. El tratamiento con a-LHRH produce en los dos grupos, más llamativo en la PPI, un enlentecimiento de la EO y una mejoría de la T/EO y del PTA. 3. Un año después del tratamiento se mantiene un efecto «residual» positivo en ambos grupos ya que mejora la T/EO y el PTA, más llamativo en la PPI. 4. En la PPI la TF se sitúa por encima de la TH y de la TMF, mientras que en la PA es semejante a la TH y superior a la TMF; para ambos grupos la TF es superior al PTA inicial. 5. El tratamiento con este análogo de LHRH en la PPI y en la PA es claramente efectivo consiguiendo unos resultados finales satisfactorios.

6

WEB DE ENDOCRINOLOGIA PEDIATRICA: UN ENTORNO ESPECIALIZADO DE TRABAJO A TRAVÉS DE LA RED

M.T. Jiménez¹, F. Vargas², F. Santana

¹Hosp. «Francisco de Borja», Gandía (Valencia).

²Hosp. General Universitario de Elche, Elche (Alicante).

Justificación. La navegación por Internet se ha convertido en un recurso muy valioso y revolucionario para todas las áreas del saber humano por proporcionar la posibilidad de acceder a un volumen de información prácticamente ilimitado y en continua renovación. Este hecho, sin embargo, llega a ser un inconveniente cuando se trata de localizar en la red información altamente especializada como pueda ser la requerida en una subespecialidad como la Endocrinología Pediátrica, precisamente por la gran abundancia y dispersión de enlaces no bien discriminados que obliga, sobre todo al especialista neófito en la navegación, a invertir gran parte del tiempo de conexión en largas sesiones de búsqueda en parte infructuosa por la baja calidad o especialización de muchos de los enlaces hallados.

El actual trabajo tiene por objetivo precisamente el salvar dicho inconveniente, en lo que respecta a la Endocrinología Pediátrica, mediante la creación de una Web concebida como una herramienta para la navegación especializada, asequible en la propia red y que optimice la búsqueda de recursos mediante la creación de un entorno de trabajo que no sólo es el resultado de una exhaustiva labor de búsqueda, análisis y selección de los recursos más útiles y específicos de la espe-

cialidad, sino también de la voluntad de hacer de ella un ámbito de comunicación permanente entre varios especialistas (grupo valenciano) con el objeto de desarrollar actuaciones consensuadas.

Descripción. La Web de Endocrinología Pediátrica que presentamos se halla ubicada en el Servidor del Colegio Oficial de Médicos de Alicante con la siguiente dirección: <http://www.coma.es/webendo/index.html>. Puede, además, localizarse en los principales buscadores médicos. Está constituida por una página de entrada que expone el menú de la Web y otras 36 páginas a las que se puede acceder a través de los apartados de dicho menú, que son los siguientes: Secciones Temáticas, Organismos/Asociaciones, Publicaciones Especializadas, Hospitales/Centros, Programas de Utilidad, Información al Paciente, Buscadores Médicos, Enlaces de Interés y Noticias/Congresos.

En el apartado «Secciones Temáticas» se estructuran mediante un índice los principales capítulos de la patología endocrinológica pediátrica, recogiendo la información consensuada útil, así como los protocolos pendientes de contrastar por el grupo; por ello, este apartado tiene el paso restringido mediante el uso de una clave de acceso conocida por el grupo. Además se proporcionan enlaces con foros de discusión especializados.

Existe un administrador de la Web que se encarga periódicamente de ponerla al día, comprobando que todos los enlaces sigan vigentes, introduciendo los nuevos de interés e incorporando las sugerencias y documentos consensuados por el grupo, con el que mantiene contacto a través de uno de sus miembros que actúa como coordinador. Al pie de cada una de las páginas existe además un icono-buzón mediante el que cualquier visitante de la Web puede enviar comentarios y/o sugerencias al administrador.

Conclusión. La Web especializada de Endocrinología Pediátrica, concebida como una herramienta que facilite al profesional un rápido acceso a enlaces seleccionados altamente específicos o de gran interés para la especialidad, proporciona un útil entorno de trabajo no sólo para la actualización de cada profesional, sino también para facilitarle nuevos modos de trabajo que hoy en día se van imponiendo, como por ejemplo, el intercambio de información con otros colegas e instituciones de todo el mundo o la labor coordinada dentro de un grupo de trabajo.

7

ESTUDIO GENÉTICO MOLECULAR DE HIPERPLASIA SUPRARRENAL CONGENITA POR DEFICIT DE 21-HIDROXILASA EN POBLACION NAVARRA

M. Oyarzábal¹, B. Ezquieta², M. Chueca¹, A. Sola¹, I. Mondela¹, M. Aliaga¹, M. Aizpún¹

¹U. Endocrinología Pediátrica, Hospital «Virgel del Camino», Navarra.

²Laboratorio de Biología Molecular, Hospital «La Paz», Madrid.

Objetivos. Estudio genético molecular de formas severas y tardías de la deficiencia de 21-hidroxilasa, y diagnóstico de portadores de hiperplasia suprarrenal congénita (HSC) en nuestra población.

Pacientes y métodos. Veinticinco familias (101 individuos) con al menos un caso afecto de HSC, en las distintas formas clínicas: pierde-sal, n = 8; virilizante simple, n = 2 y forma tardía, n = 9; y seis familias con hiperandrogenismo funcional y 17-OH-progesterona elevada. Análisis directo del gen de la esteroide 21-hidroxilasa (despistaje de las 12 mutaciones más frecuentes) e indirecto mediante el estudio de microsatélites en la región HLA (D6S273, D6S439 y TAP 1).

Detección de mutaciones nuevas por: polimorfismo de la cadena sencilla de ADN (SSCP) y secuenciación directa del gen.

Resultados. El análisis del gen ha caracterizado (20/20 cromosomas) los 10 pacientes con formas graves, presentando mutaciones severas en ambos alelos (43% Gln318Stop); sólo un paciente (virilizante simple) presentó la mutación Val281Leu en un alelo. Se ha caracterizado una mutación nueva, en una forma pierde-sal. En ningún caso la mutación encontrada se ha producido «de novo».

Las formas tardías (n = 9) han sido caracterizadas en un 78% y 5 pacientes presentaron mutaciones severas en uno de los cromosomas. Dos padres y un hermano han sido diagnosticados de formas crípticas y 9 hermanos han resultado también portadores de la deficiencia.

Conclusiones. 1. El estudio genético molecular ha confirmado el diagnóstico en las formas severas de la deficiencia y un porcentaje elevado de las formas tardías. 2. Existe buena correlación genotipo/fenotipo en los casos estudiados. 3. Se da con mayor frecuencia la mutación severa Gln318Stop en nuestra población (43% frente al 10% de la población española).

8

DIAGNOSTICO PRENATAL MOLECULAR EN LA DEFICIENCIA DE 21-HIDROXILASA (21-OHD)

B. Ezquieta, J.M. Varela, A. Oliver, E. Cueva, F. Rubio, P.G. Gancedo, R. Gracia

Hospital Universitario «La Paz», Madrid.

El tratamiento prenatal con dexametasona es útil en la prevención de la virilización de las niñas afectas de hiperplasia suprarrenal congénita (Forest y cols., 1993; Speiser y cols. 1995; Wedell, 1998), aunque ha de seguir siendo considerado de tipo experimental: informarse y autorizarse adecuadamente; ser realizado únicamente en los embarazos a riesgo (pareja de portadores con mutación severa); mantenerse el menor tiempo posible, si no es necesario; y, por último, realizar un seguimiento de los niños/as que han sido tratados para reunir amplia información sobre sus efectos. Nos ha sido solicitado diagnóstico prenatal en 18 muestras prenatales (7 líquidos amnióticos y 11 vellosidades coriónicas). Analizamos en esta comunicación, no sólo la informatividad y acierto de los resultados del análisis molecular, sino también la indicación acertada o no del tratamiento prenatal y/o del diagnóstico prenatal.

Sólo en 6 de los casos el tratamiento estaba indicado y había sido iniciado adecuadamente (5^a-8^a semana): en todos ellos la muestra remitida fue VC; pudo retirarse el tratamiento entre la semana 12 y 16 en base al diagnóstico molecular en cuatro casos (2 niñas portadoras y 2 varones, 1 portador y 1 sano); y se mantuvo y fue efectivo en la prevención del pseudohermafroditismo en dos niñas enfermas. En otros 6 de los casos estudiados el tratamiento hubiera estado indicado, pero no se había iniciado en el momento de contactar para el diagnóstico molecular (14-21 semanas): en 4 de los casos por tratarse de niños no afectados (1 niño sano, 2 portadores y 1 niña portadora) el tratamiento se hubiera retirado, en otro caso se trató de un varón enfermo y el diagnóstico molecular permitió prevenir el síndrome pierde-sal; pero desafortunadamente, el último caso fue una niña enferma que se trató a partir de la semana 21. El tratamiento prenatal no hubiera estado indicado en 4 de los casos, ya que se trataba de madres con una forma tardía, cuyas parejas no resultarían portadores, y que en dos de ellas tampoco se evidenciaron mutaciones del gen 21-OH, en las dos restantes se caracterizaron ambos alelos, en una dos mutaciones leves

(Leu281/Ser453) y en otra una leve y una severa (i2G/Leu30) heredando el hijo la mutación leve Leu30. Los dos casos restantes eran casos índices en los que el estudio molecular no reveló mutaciones severas de 21-OH en ninguno de los alelos, haciendo más improbable el diagnóstico de forma severa de 21-OHD.

En todos los casos el diagnóstico se hizo por dos abordajes, detección de las mutaciones y análisis indirecto mediante microsatélites. Ello permitió una mayor fiabilidad del estudio, que ha sido concordante con la situación del recién nacido (sano o enfermo). Del total de estudios, sólo en tres de los casos se dispuso de estudio familiar previo, lo que hubiera sido conveniente ya que evita tratamientos innecesarios, reduce el tiempo de respuesta y permite retirar el tratamiento con prontitud.

9 FUNCION SUPRARRENAL EN NIÑOS INFECTADOS POR EL VIRUS DE LA INMUNODEFICIENCIA HUMANA (VIH)

E. García¹, J.P. López¹, M.J. Martínez¹, F.J. García², F. Gil³

¹Unidades de Endocrinología e ²Infecciosos Pediátricos. ³Laboratorio de Hormonas. Hospital Materno-Infantil. Málaga.

Objetivos. 1. Evaluar la función de la corteza suprarrenal en una población de niños infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). 2. Comparar la función suprarrenal en las distintas categorías clínicas e inmunológicas de la infección VIH.

Pacientes y métodos. Se estudiaron 31 pacientes (14 varones y 17 mujeres, de edades entre 2 y 15 años; media: 8,02) diagnosticados de infección VIH. Se distribuyeron en las categorías clínicas e inmunológicas del CDC (Center for Disease Control). Ninguno estaba tomando fármacos que interfirieran en la función suprarrenal en el momento de la determinación hormonal. El grupo control lo constituyeron 26 niños sanos (12 varones y 14 mujeres, de edades entre 2 y 15 años; media: 8,78). Todos los pacientes se estudiaron de forma ambulatoria sin estar cursando ninguna enfermedad aguda. Se determinaron los niveles plasmáticos matinales (a las 9 AM) de cortisol, hormona adrenocorticotropa (ACTH) y aldosterona.

Resultados. Los niveles hormonales (media \pm desviación típica) fueron:

Pacientes	ACTH (pg/ml)	Cortisol (ng/ml)	Aldosterona (pg/ml)
Infección VIH	33,23 \pm 13,95	187,74 \pm 69,57	240,58 \pm 173,00
Grupo control	21,27 \pm 7,73	145,63 \pm 46,04	166,63 \pm 47,70
Significación	p < 0,001	p < 0,01	p < 0,05

En cada categoría del CDC, las medias de los niveles de ACTH, cortisol y aldosterona fueron las siguientes:

Categorías	ACTH (pg/ml)	Cortisol (ng/ml)	Aldosterona (pg/ml)
N: Asintomáticos (n=7)	29,43	149,88	189,00
A: Levem sintomát (n=4)	35,25	181,50	183,75
B: Moderadam sintomát (n=13)	30,62	166,00	227,38
C: Gravem sintomát (n=7)	40,71 NS	269,57 p < 0,001	349,14 NS
1: No inmunodeprimidos (n=11)	33,64	153,45	181,91
2: Moderadam inmunodep (n=11)	33,36	192,91	230,27
3: Gravem inmunodep (n=9)	32,56 NS	223,33 NS	324,89 NS

La cortisolemia correlacionó significativamente con la elevación de la velocidad de sedimentación ($r = +0,36$) y de la inmunoglobulina A ($r = +0,44$) y con la disminución del porcentaje de linfocitos T CD4 ($r = -0,45$).

Conclusiones. 1. Los niños con infección VIH muestran unos valores elevados de ACTH, cortisol y aldosterona en comparación con los niños sanos. 2. La elevación hormonal se produce en los pacientes gravemente sintomáticos y gravemente inmunodeprimidos.

10 TRATAMIENTO CON GH: TALLA FINAL

I. Rica¹, B. Sobradillo², J. Santamaría¹, L. Irigoyen³

¹Hospitales de Cruces y ²Basurto, Bizkaia. ³Hospital Santiago Apóstol. Vitoria.

El comité para la utilización de GH en la Comunidad Autónoma Vasca se fundó en 1993. Desde entonces supervisa todas las indicaciones de tratamiento con GH que se establecen bajo el marco de la sanidad pública.

Objetivo. Los objetivos de este trabajo son: a) Conocer la talla final (TF) alcanzada por los pacientes que han seguido tratamiento con GH, supervisados total o parcialmente por este comité, que han finalizado su crecimiento en la actualidad. b) Comparar la TF conseguida con su talla diana (TD). c) Identificar subgrupos establecidos en base a los tipos de diagnósticos o las etiologías del déficit de GH.

Pacientes y métodos. Hemos revisado 150 pacientes (49% varones y 51% mujeres) tratados con GH durante una media de $5 \pm 2,4$ años; iniciaron su tratamiento a una edad cronológica de $11,3 \pm 4$ años y lo finalizaron con una edad ósea (EO) de $15,1 \pm 0,9$ años. La talla al inicio del tratamiento, expresada en SDS para la edad y sexo, era $-2,2 \pm 1$. Los diagnósticos se clasifican en: déficit aislado de GH (DAGH) 68% de los casos, panhipopituitarismo (PHP) 11%, déficit neurosecretor de GH (DNGH) 9% y síndrome de Turner (ST) 12%. La etiología más frecuente de la deficiencia de GH es la idiopática (77%), seguida por la secundaria a una tumoración del SNC (8%). Para comparar la TF alcanzada con la TD hemos calculado la variable: diferencia de talla = TF - TD.

Resultados. La comparación de medias entre TD y TF no muestra diferencias estadísticamente significativas en ninguno de los sexos (excluyendo los casos de ST). Las TF alcanzadas en cada uno de los subgrupos se reflejan en la tabla. Dada la desigualdad numérica existente entre los diferentes diagnósticos, no se pueden establecer comparaciones entre grupos con relevancia estadística.

	Varones			Mujeres		
	Talla Diana	Talla Final	Dif. Talla	Talla Diana	Talla Final	Dif. Talla
DAGH	165,0 \pm 5	164,3 \pm 6,7	-1,1	153,6 \pm 3,6	151,8 \pm 5,5	-2,0
PHP	172,1 \pm 4,8	169,2 \pm 5,9	-2,1	153,4 \pm 4,1	159,0 \pm 5,7	5,5
DNGH	169,8 \pm 5,1	167,7 \pm 6,2	-2,1	152,1 \pm 3,8	149,2 \pm 4,2	-3,2

Las mujeres con ST alcanzaron una talla final de $148,2 \pm 4,8$ cm (Datos expresados como: X \pm DE).

Conclusiones. 1. Los pacientes en tratamiento con GH han alcanzado como grupo su talla diana. 2. Las mujeres con un síndrome de Turner tratadas con GH, han alcanzado una talla situada en los límites superiores de la normalidad para la evolución espontánea de esta entidad. 3. El diagnóstico más frecuente en los pacientes que reciben GH es la deficiencia aislada idiopática de la misma.

TALLA FINAL EN NIÑAS CON PUBERTAD PRECOZ CENTRAL

I. Rica, I. Carpintero, P. Martul

Endocrinología Infantil. Hospital de Cruces. Bizkaia.

Los problemas de adaptación psicológica junto con una talla final disminuida son aspectos desfavorables inherentes a la pubertad precoz central (PPC). El uso de análogos de Gn-RH de liberación retardada en el tratamiento de esta patología ha supuesto un avance importante, consiguiéndose un freno real del desarrollo puberal; la adscripción a esta terapia es sencilla y está exenta de efectos adversos reseñables.

Objetivos. Conocer la talla final (TF) alcanzada por un grupo de 25 niñas diagnosticadas de PPC, que han seguido tratamiento con el análogo de Gn-RH de liberación retardada: triptorelina (Decapeptyl®). Comparar la TF conseguida con su talla diana (TD) y con los pronósticos de talla adulta (PTA) realizados al inicio y tras finalizar el tratamiento.

Pacientes y métodos. La PPC se diagnosticó a una edad cronológica media de $7,5 \pm 0,7$ años, con una edad ósea (Greulich-Pyle) de $10,4 \pm 1,1$ y una talla en SDS de $1,6 \pm 0,9$. La media de los PTA según el método de Bayley-Pinneau al inicio del tratamiento fue de $158,9 \pm 7$ cm. Los pacientes siguieron tratamiento con Decapeptyl, a dosis de $60 \mu\text{g}/\text{Kg}/28$ días durante una media de $30,3 \pm 11$ meses. Los primeros 25 días del tratamiento se asoció acetato de ciproterona (Androcur®, 50 mg/12 horas). La media de la talla diana del grupo era $157,1 \pm 4,6$ cm.

Resultados. El tratamiento se suspendió a una edad cronológica media de $10,9 \pm 0,5$ años, con una edad ósea (EO) de $12,5 \pm 1$ años, una talla en SDS de $0,9 \pm 0,9$ y un PTA, en ese momento, de $158,9 \pm 6,8$ cm. La talla final alcanzada por el grupo ha sido de $157,1 \pm 5,9$ cm. Durante el tratamiento la EO avanzó lentamente, siendo la media del $\Delta\text{EO}/\Delta\text{EC}$ de: 0,75, 0,87 y 0,79 durante los 3 años de terapia. (Datos como: $X \pm \text{DE}$).

La comparación de medias (ANOVA) entre la TF alcanzada por el grupo, su TD y los PTA realizados antes y tras finalizar la terapia, no muestran diferencias estadísticamente significativas. La TF se correlaciona de forma significativa con las variables: TD ($r = 0,54$), talla al inicio del tratamiento en SDS ($r = 0,63$), talla fin del tratamiento en SDS ($r = 0,69$), PTA al inicio de la terapia ($r = 0,69$) y PTA al finalizar la misma ($r = 0,79$). Incluyendo todas estas variables en un modelo de regresión múltiple se obtiene una ecuación de regresión con significación estadística.

Conclusiones. 1. El tratamiento con Decapeptyl® es eficaz en el tratamiento de niñas con PPC, consiguiéndose una talla final acorde con su talla diana. 2. Los pronósticos de talla adulta realizados según el método de Bayley-Pinneau, previo o tras finalizar el tratamiento, estiman correctamente la talla final. 3. No existe una variable independiente única capaz de predecir de forma adecuada la talla final que consiguen estas pacientes.

DEFICIT DE GH. SECCION DE TALLO HIPOFISARIO

C. Carles, F. Moreno, F. Menor, R. Verdeguer, V. Albiach

Hospital Infantil «La Fe». Valencia.

Presentamos 15 niños (10 varones y 5 mujeres) de edades comprendidas entre 0,7-9,4 años ($5,31 \pm 2,6$) con déficit de GH «idiopático» entre los que la RM demostró patología del eje hipotálamo-hipofisario.

La causa de consulta fue: talla baja en 11 casos; micropene en 2; obesidad en 1; hallazgos radiológicos en 1. El tiempo medio de control ha sido de $8,1 \pm 3,9$ años (1,8-13,1).

En 12 se evidenció sección del tallo hipofisario con neurohipófisis ectópica y adenohipófisis pequeña. En el resto el único hallazgo fue la disminución del tamaño de la adenohipófisis. De los 12 con sección de tallo (8 niños y 4 niñas), 5 (41,6%) tenían como antecedente parto con presentación de nalgas, y uno SFA.

El 66,6% presentaron déficits múltiples y el 33,3% restante, déficit aislado de GH. El tiempo entre la aparición del primero y segundo déficit fue muy variable (de 6 meses a 5 años). Los tres pacientes cuyo único hallazgo fue la reducción del tamaño de la adenohipófisis presentaron déficits aislados de GH.

Conclusiones. 1. En nuestros casos, y coincidiendo con los referidos en la literatura, la imagen radiológica de sección del tallo hipofisario no es sinónimo de panhipopituitarismo aunque con frecuencia se asocia a déficits múltiples. 2. La secuencia de aparición de los diversos déficits es variable. 3. No se pueden sacar conclusiones de la frecuencia del déficit de GH, ya que la exploración se realizó a partir de dicho diagnóstico. 4. El término de déficit de GH idiopático no es apropiado para designar a estos pacientes. 5. Las variaciones de la normalidad del tamaño hipofisario y sus cambios durante la edad pediátrica recientemente estandarizados deben ser tomados en cuenta para una correcta interpretación de la imagen.

SESION A

1

IGF-I, IGF-II, IGFBP-2 E IGFBP-3 EN SANGRE DE CORDON UMBILICAL

M.J. Ceñal G. Fierro^{1*}, C. Hidalgo Prieto^{2*},
M.A. Picaporte del Castillo^{3*}, J. Casas⁴, N. López^{5**}
^{1,4}Pediatría, ²Obstetricia, ³Bioquímica, ⁵Hospital de Móstoles.
⁴Bioquímica, ^{**}Hospital «Gregorio Marañón». Madrid.

Objetivo. Valorar la relación existente entre los factores de crecimiento (IGF-I, IGF-II) y las proteínas (IGFBP-2, IGFBP-3) con el peso, la talla del recién nacido y la edad gestacional.

Métodos. Se analizan 210 muestras de sangre de cordón umbilical, obtenidas en el momento del parto. Se determinaron los niveles séricos de IGF-I, IGFBP-2 e IGFBP-3 por radioinmunoensayo, IGF-II por ensayo inmunoradiométrico. El estudio estadístico se realizó con el programa SPSS. Se establecen dos grupos según la edad gestacional: Grupo A (pretérmino: 32-37 s.) 46 recién nacidos. Grupo B (término: 38-42 s.) 166 recién nacidos.

Resultados:

	IGF-I (ng/ml)		IGF-II (ng/ml)		IGFBP-2 (ng/ml)		IGFBP-3 (ng/ml)	
	x±SD	rango	x±SD	rango	x±SD	rango	x±SD	rango
Pre	69±38	8-166	535±170	268-994	1000±306	543-1860	1121±443	389-2286
Ter	71±37	10-180	623±191	242-1329	1053±285	386-1948	1207±411	353-2732

Encontramos una correlación positiva entre los niveles de IGF-I e IGFBP-3 ($r = 0,58$; $p < 0,001$) y de IGF-II con IGFBP-3 ($r = 0,41$; $p < 0,001$) y de IGF-I con IGF-II ($r = 0,26$; $p < 0,001$). Existe una correlación negativa entre los niveles de IGF-I e IGFBP-2 ($r = -0,34$; $p < 0,001$). Los niveles de IGFBP-2 presentan una diferencia estadísticamente significativa en relación con la edad gestacional ($r = 0,15$; $p < 0,05$). Así como los de IGF-I y la IGFBP-3 con el peso del recién nacido ($r = 0,26$; $p < 0,001$). Al comparar los dos grupos sólo fue significativa la diferencia de las medias para la IGF-II ($p < 0,007$). No encontramos diferencias en las IGF y IGFbps al separar a los recién nacidos en PEG (pequeños para edad gestacional), AEG (aceptable) y GEG (grande).

Conclusiones. A la vista de los resultados parece ser que tanto las proteínas transportadoras como las IGFs aumentan a lo largo del embarazo, siendo las proteínas transportadoras y la IGF-I las que ejercen un mayor control sobre el desarrollo y crecimiento fetal.

2

ESTUDIO MOLECULAR DEL RECEPTOR DE HORMONA DE CRECIMIENTO (rGH) EN PACIENTES CON TALLA BAJA IDIOPATICA

J. Varela¹, J. Argente², B. Ezquieta¹, J. Pozo², A. Oliver³, M.T. Muñoz², M. Buño², V. Barrios², R. Gracia³
Servicios de ¹Bioquímica y ³Endocrinología, Hospital «La Paz».
²Sección de Endocrinología, Hospital «Niño Jesús». Madrid.

Aún en la actualidad, un porcentaje no desdeñable de niños con talla baja son catalogados de idiopáticos, tras efectuar un estudio clínico, biológico y hormonal exhaustivo de los mismos.

Objetivo. Investigar la existencia de mutaciones en el gen del receptor de la hormona de crecimiento (rGH) en pacientes afectos de talla baja idiopática extrema.

Pacientes y métodos. Se estudiaron 64 pacientes correspondientes a 61 familias de niños afectos de talla baja idiopática. Se investigaron los exones correspondientes al dominio externo del gen del rGH (5p13.1-p12). Cada uno de los exones estudiados en los pacientes se amplificó mediante PCR y se analizaron mediante SSCP, una vez desnaturalizados, en geles nativos de acrilamida.

Resultados. Entre los sujetos estudiados se detectó la existencia de un patrón de SSCP alterado en el exón 6 en cuatro pacientes pertenecientes a tres familias. Posteriormente se estudiaron los padres para determinar la segregación del patrón de migración alterado. Una vez secuenciado dicho exón en los niños y en sus padres, se determinó que los pacientes portaban una mutación puntual en posición 161 (Arg Cys) en heterocigosis. Esta mutación ha sido previamente descrita (Goddard y cols., N Engl J Med 1995;333:1093-1098) en pacientes norteamericanos. Se observó, también en el exón 6, la presencia de un polimorfismo A/G en la posición 168, ya descrito. En un trabajo reciente (J Clin Endocrinol Metab 1998;83:4079-4083) se describen diferencias en la distribución del polimorfismo entre la población enferma (34 alelos: A/A 70%, A/G+G/G 30%) y la población normal (42 alelos: A/A 50%, AG/+G/G 50%). Nuestro estudio, sobre un número de alelos mucho más alto, no presenta diferencia en la distribución del polimorfismo entre enfermos (122 alelos: A/A 6,5%, A/G 50%, G/G 43,5%) y la población normal (70 alelos: A/A 5,7%, A/G 48,6%, G/G 45,7%). Los niveles séricos medios de IGF-I, IGFBP-3 y GHBP fueron de 114 ± 27 ng/ml; $2,17 \pm 0,77$ mg/L y 643 ± 483 pmol/L, respectivamente. El test de generación del IGF-I ($n = 2$) dio unos valores pretratamiento para IGF-I e IGFBP-3 de 128 ng/ml y 1,86 mg/L y unas tasas postratamiento de 199 ng/ml y 2,97 mg/L.

Conclusiones. El síndrome de resistencia parcial a la acción de la GH debe ser incluido como una posible causa de alteración en el patrón de crecimiento en sujetos afectos de talla baja idiopática extrema.

3

CARACTERISTICAS DE OCHO FAMILIAS ESPAÑOLAS CON MUTACIONES DEL GEN DE LA GLUCOCINASA (MODY 2)

C. Mustieles¹, M. Alonso¹, C. Bellanné-Chantelot²,
V. Morel², R. Barrio¹

¹Unidad de Diabetes Pediátrica, Hospital «Ramón y Cajal», Madrid.
²Fondation Jean Dausset-CEPH, París.

Las mutaciones del gen de la glucocinasa (GCK) suponen el 20% en el único estudio referido sobre caracterización genética de Mody realizado en 10 familias españolas. En nuestra serie de 13 familias constituye el 61,5%.

Objetivos. Analizar los datos clínicos y metabólicos de 8 familias con diferentes mutaciones del gen de la GCK.

Pacientes y características clínicas. Estudiamos ocho probandos (6 varones y 2 mujeres) y sus familiares afectos. La edad media al diagnóstico de los probandos fue de $7,92 \pm 3,4$ años (rango de 2 a 12 años), con una edad media en el momento del estudio de $16,15 \pm 5,51$ años. El tiempo medio de duración de la hiperglucemia fue de $8,22 \pm 4,67$ años. El diagnóstico se hizo por detección

accidental de hiperglucemia en todos los pacientes. El 72,22% de los hermanos, el 39,7% de los primos hermanos y el 62,34% de los tíos estaban afectados. En tres ocasiones el defecto genético fue heredado del padre y en cinco ocasiones, de la madre. El peso medio de recién nacido (RN) fue de $3,19 \pm 0,61$ Kg (todos con embarazo a término). Cuando el padre era el portador de la mutación el peso medio de los RN afectados fue de $2,63 \pm 0,37$ Kg y cuando la afecta era la madre, el peso medio fue de $3,61 \pm 0,33$ Kg, con una diferencia significativa ($p < 0,05$) entre los dos grupos. Ninguno de los probandos presentaba obesidad (IMC $0,59 \pm 0,87$ DE).

Características metabólicas:

Gluc bas (mg/dl): $118,2 \pm 9,6$

Gluc 2 h: $161,7 \pm 31,4$

Insul bas (μ U/ml): $8,1 \pm 2,6$

Insul 2 h: $32,3 \pm 13,4$

HbA1c %: $5,16 \pm 0,36$

La glucemia media de los familiares afectados fue de $122,2 \pm 6,6$ mg/dl. La alteración hidrocarbonada fue definida según los criterios del Comité de Expertos (1997): un probando (12,15%) presentó alteración de la glucosa en ayunas (AGA); 2 (25%), alteración de la tolerancia a la glucosa (ATG); 4 (50%), AGA+ATG y otro (12,5%), diabetes. No encontramos relación significativa entre la duración de la hiperglucemia mayor o menor de 5 años y el tipo de alteración hidrocarbonada.

Conclusiones. 1. El comienzo de la hiperglucemia en el Mody 2 es muy precoz. 2. La disminución del peso de RN de los niños afectados por vía paterna sugiere el importante papel que la genética fetal puede jugar en la secreción de insulina intraútero y, por lo tanto, sobre el crecimiento fetal.

4 ASPECTOS METABOLICOS, NEUROENDOCRINOS Y CIRCADIANOS EN EL SINDROME DE DOWN

J. Murcia, J. Romero, M.C. Augustin, M. Jiménez, J.M. Fernández, A. Molina, A. Muñoz

*Departamento de Pediatría.
Hospital Clínico Universitario. Granada.*

El síndrome de Down es la cromosopatía humana más importante por varios motivos: por ser la más frecuente, por ser la primera causa de retraso mental y por ser la mejor conocida. Son múltiples las manifestaciones clínicas del síndrome de Down (SD). No se han descrito alteraciones metabólicas específicas o patognomónicas, aunque se acepta que existe una gran facilidad para desarrollar diversos trastornos metabólicos y neuroendocrinos.

Objetivos. En el presente trabajo nos propusimos los siguientes objetivos: 1) Profundizar en el conocimiento de las características del metabolismo del triptófano en niños afectados de SD. 2) Valorar la función de la glándula pineal mediante la determinación de su secreción hormonal mejor conocida: melatonina. 3) Estudiar si en el síndrome de Down se producen modificaciones de la normal variación circadiana de melatonina. 4) Comprobar si como sucede en el niño normal, en el SD existe variación y relación entre las vías metabólicas de los metoxi-indoles y la de la kynurenina. 5) Analizar si las conocidas relaciones existentes entre melatonina, serotonina y β -endorfinas se mantienen o se modifican.

Material y métodos. Material humano compuesto de 15 niños normales (grupo control) y 15 con síndrome de Down (grupo

problema). Método clínico en el que a todos los casos se les aplicó el Programa Español de Salud para las Personas con Síndrome de Down elaborado por la Federación Española de Instituciones para el Síndrome de Down (FEISD). Método analítico, con determinaciones (diurnas y nocturnas) mediante RIA de melatonina, serotonina, β -endorfinas, kynureninas y metoxi-indoles. Método estadístico, mediante análisis comparativo de los grupos respecto a las determinaciones de melatonina, serotonina y β -endorfinas y posteriormente análisis de las variaciones circadianas de los metabolitos del triptófano por la vía de la kynurenina y la de los metoxi-indoles. La estrategia de análisis de las variables se basa en estadística descriptiva y en comparaciones mediante tests de comparación de medias, estudio de correlación y regresión, análisis de regresión logística y test bivariantes de los coeficientes de correlación entre los distintos grupos.

Resultados. A pesar de que los niños con SD producen significativamente menos melatonina, serotonina y β -endorfinas que los controles, conservan el ritmo circadiano de melatonina y permanecen intactas las relaciones que ligan a estos mediadores, como así lo demuestra la ausencia de diferencias entre los coeficientes de correlación. El análisis de regresión logística identifica como factores de riesgo de niveles descendidos de melatonina plasmática, el estar afecto de SD y presentar una tasa descendida de serotonina. Los niños con SD ofrecen un descenso muy importante de los niveles circulantes de serotonina. Tanto en las determinaciones diurnas como en las nocturnas no se aprecian relaciones estadísticamente significativas entre las tasas plasmáticas de melatonina y las de las distintas kynureninas, ni en el grupo control, ni en el grupo Down. Tampoco se observan diferencias entre los coeficientes de correlación de ambos grupos. No obstante, el análisis de regresión logística identifica como factores de riesgo de presentar niveles descendidos de melatonina plasmática, la presencia de tasas aumentadas de ácido kynurénico y disminuidas de ácido antranílico, lo que de alguna manera refleja la complejidad de los mecanismos reguladores de la secreción de melatonina. En la vía de las kynureninas se observan elevados coeficientes de correlación entre los diferentes metabolitos, tanto en el grupo Down como sobre todo en el grupo control, con escasas diferencias cuando comparamos los coeficientes de correlación entre ambos grupos. No obstante, el grado de relación es significativamente diferente cuando las estudiamos durante el día o durante la noche, tanto en el grupo control como en el de afectados de SD.

Conclusiones: 1. Los pacientes portadores de un SD presentan un perfil secretor de melatonina, serotonina y β -endorfinas claramente inferior al ofrecido por los niños normales, evidencia que probablemente se relacione con las peculiares manifestaciones del envejecimiento descritas en el SD. 2. En los pacientes con SD existe una variación circadiana de melatonina, pero a diferencia de los sujetos del grupo control, la amplitud de ésta es significativamente menor. 3. En los niños con SD hay un descenso importante en los niveles de serotonina, dato difícil de interpretar en cuanto a significación patológica, aunque dado que la serotonina ha sido implicada en la etiología de diversos estados patológicos (depresión, ansiedad, esquizofrenia, trastornos alimenticios, desórdenes obsesivos-compulsivos, migrañas y estados de pánico), el referido descenso puede ayudar a comprender mejor determinadas vivencias referidas por estos pacientes. 4. Respecto a la metabolización del triptófano, podemos concluir que la producción y eliminación de ácido kynurénico y ácido antranílico son muy superiores entre pa-

cientes con SD. Además durante el día la metabolización del triptófano se hace fundamentalmente hacia la vía de la kynurenina, mientras que durante la noche se derivará hacia la producción de metoxi-indoles. 5. Como conclusión general, entendemos que: según estos resultados, las recientes teorías patológicas basadas en la presencia de radicales libres, la particular forma de enfermar de los pacientes con SD y las más recientes propiedades funcionales que la literatura está atribuyendo a la melatonina, sería conveniente que en un futuro inmediato se considerase que: a) El mejor conocimiento patogénico de este importante síndrome se verá beneficiado si se profundiza en estos aspectos neuroendocrinos y rítmicos; b) Parece lógico plantearse la posibilidad de realizar un ensayo clínico en pacientes con SD administrando dosis terapéuticas de melatonina.

5

¿ES SUFICIENTE EL APORTE DE YODO CON LA DIETA QUE RECIBEN LOS NIÑOS DURANTE EL PRIMER AÑO DE VIDA?

A. Ferreras¹, J. Martín¹, L. Ros¹, S. Rite², E. Mayayo²

¹Unidad de Gastroenterología y Nutrición. ²Unidad de Endocrinología Pediátrica. Hospital Infantil «Miguel Servet». Zaragoza.

Introducción. El yodo es un oligoelemento esencial para la síntesis de hormonas tiroideas. El desarrollo cerebral del niño, que es muy intenso durante el primer año de vida, depende en gran medida del nivel adecuado de hormonas tiroideas. Por tanto, el aporte de una cantidad necesaria de yodo durante la infancia tiene una importancia capital. El ICCIDD recomendó en 1992 una ingesta diaria de 30 microg/Kg/día en el recién nacido prematuro y 90 microg/día en los recién nacidos a término hasta el año de edad.

Objetivo. Estimar el aporte de yodo ingerido por el niño durante el primer año de vida a través de su alimentación.

Material y métodos. Análisis del contenido de yodo en las fórmulas de prematuros, inicio, continuación y fórmulas especiales según datos aportados por los fabricantes. Análisis del contenido de yodo en los alimentos más utilizados durante el primer año de vida según las tablas de composición.

Resultados. Fórmulas de prematuros: de 7 fórmulas estudiadas, su contenido es: 8,8; 9,8; 10; 10,5; 11,5; 21 y 25 microg/dl de yodo, respectivamente. Sólo dos cubren las necesidades de aporte según el volumen ingerido para el peso y edad. Fórmulas de inicio: de 23 fórmulas estudiadas, el rango de concentración de yodo en microg/dl está entre 3,4 y 10,4; 8 fórmulas contienen más de 10 microg/dl. El volumen de leche necesario para cubrir las necesidades recomendadas oscila entre 2.647 y 865 cc. Calculando que la ingesta diaria es de aproximadamente 1 litro, sólo 9 fórmulas cubren las necesidades. Fórmulas de continuación: se estudiaron 21 fórmulas. El rango de concentración de yodo en microg/dl oscila entre 3,8 y 14. Dado que a partir de los 6 meses de edad en que toman alimentación complementaria ingieren una media de 500 cc de leche, el aporte de yodo diario con la leche oscila entre 19 y 70 microg/día. No existen en nuestro país datos del contenido de yodo de los preparados comerciales de las papillas de cereales ni de potitos.

El contenido de yodo en los purés de frutas, verduras, carne y pescados es muy diverso en función de sus ingredientes; los purés

de verduras y de carne pueden contener entre 11,5 y 29,5 microgramos de yodo por ración, y las papillas de frutas preparadas en casa pueden aportar concentraciones muy variables, desde 3 a 18 microgramos.

Conclusiones. 1. Aunque las fórmulas de prematuros, de inicio y de continuación, existentes en el mercado, contienen concentraciones de yodo aprobadas por la ESPGAN, muchas de ellas no aportan las cantidades de yodo recomendadas por el ICCIDD. Se aconseja la utilización de fórmulas que contengan 20 microg/dl para los recién nacidos prematuros y 10 microg/dl para los recién nacidos a término y lactantes mientras su alimentación sea exclusivamente láctea. 2. Es conveniente que el pediatra compruebe el aporte de yodo suministrado a los niños a través de la alimentación complementaria y suple las necesidades mediante el consumo de sal yodada.

6

ESTRES OXIDATIVO Y ASPECTOS NEUROENDOCRINOS EN EL RETRASO DE CRECIMIENTO NO ORGANICO

M. Jiménez, I. Morandeira, G. Escámez, M.C. Augustin, E. Blanca, J.M. Fernández, A. Muñoz, J. Murcia

Departamento de Pediatría. Hospital Clínico Universitario. Granada.

Introducción. En el transcurso de los últimos años se están describiendo interesantes aportaciones neuroendocrinas en el síndrome de carencia afectiva o retraso de crecimiento no orgánico (RCNO), las cuales vienen a corroborar la conexión existente entre aspectos psicológicos y repercusiones hormonales y somáticas.

En la presente comunicación aportamos datos preliminares que intentan analizar posibles modificaciones neuroendocrinas y de estrés oxidativo en niños con RCNO.

Material y métodos. Se estudiaron 56 pacientes en edad pediátrica que se dividieron en dos grupos: a) Grupo control compuesto por 28 niños sanos de igual sexo y edad que el grupo problema; b) Grupo problema, formado por otros 28 niños, acogidos en una institución, con graves conflictos familiares y como consecuencia con síndrome de carencia afectiva. A todos ellos se les realizan determinaciones mediante RIA (radioinmunoanálisis) de melatonina, ACTH y beta-endorfinas, y mediciones de Lpo (mediante Byotech Lpo-568) y de nitritos (mediante reacción de Griess), midiéndose la absorbancia a 550 nm con un lector de microplacas Molecular Devices. Análisis estadístico mediante t-Student.

Resultados:

	Grupo control	Grupo problema	T	p
Melatonina	40,95 ± 8,5	24,05 ± 24,30	5,02	< 0,01
ACTH	42,37 ± 9,71	32,25 ± 27,6	4,11	< 0,01
Beta-Endorfina	41,6 ± 10,4	28,05 ± 19,4	4,50	< 0,01
Lpo	12,88 ± 3,27	15,75 ± 32,45	2,54	< 0,05
NO ₂ *	1,33 ± 0,45	1,48 ± 1,42	2,65	< 0,05

*Oxido nítrico.

Conclusiones. 1. Junto a los cambios neuroendocrinos descritos, en el modelo de estrés crónico que se plantea se produce un aumento de la peroxidación lipídica como expresión de un mayor estrés oxidativo. 2. Si consideramos la relación existente entre me-

latonina y NO₂ (inhibición de la óxido nítrico sintetasa), así como la demostrada relación entre los fenómenos de peroxidación lipídica y niveles de melatonina. 3. Creemos que por esta vía se pueden encontrar explicaciones que ayuden a comprender los complejos aspectos patogénicos de esta enfermedad.

7

MUTACIONES EN CYP21B EN PACIENTES DIAGNOSTICADOS DE DEFICIENCIA DE 11 β -HIDROXILASA

B. Ezquieta, J.M. Varela, E. Cueva, R. Barrio, L. Blasco, R. Espigares, A. Oliver, P.G. Gancedo, R. Gracia
Hospital Universitario «La Paz». Madrid.

La deficiencia de esteroide 21-hidroxilasa (21-OHD) al ser la causa mayoritaria de HSC y, por ser sus bases moleculares bien conocidas (un despistaje de 10 mutaciones puntuales, delecciones y conversiones grandes permite caracterizar el 92% de los alelos), ha de ser descartada también en aquellos cuadros que bioquímicamente parecen corresponder con la deficiencia de esteroide 11 β -hidroxilasa (11-OHD). Hemos tenido ocasión de estudiar 91 familias con al menos un caso afecto de forma clásica de HSC, cinco de ellas diagnosticadas 11-OHD (5,5%). Tres de estos cinco pacientes presentaron lesiones severas del gen 21-OH en ambos alelos, demostradas en sus padres portadores. Se trata de dos niñas y un varón. Una de las niñas (estudiada a nivel molecular en 1994) presentaba hipertensión e hizo episodio pierde-sal; el 11-deoxicortisol fue de 64,8. El varón (estudiado en 1998) diagnosticado en base a un 11-deoxicortisol > 25 no había presentado síndrome pierde-sal ni hipertensión. La segunda niña (estudiada este año) todavía no ha alcanzado el primer año de vida, presentó leve desequilibrio electrolítico (K⁺ 6,5 y Na⁺ 131 mEq/L) e hipertensión (120/75); el 11-deoxicortisol fue de 52,5 con tratamiento de 2 semanas.

En la primera niña estudiada se evidenciaron conversiones del gen, tanto en el alelo paterno como en el materno. Se trataba de alelos no amplificables por PCR por incluir la conversión de las regiones codificantes utilizadas para las amplificaciones específicas del gen (exones 3 y 6). El patrón de Southern mostraba la ausencia de la banda del gen para Taq I en la paciente, con heterocigosis en los padres, y patrón normal de Bgl II, como es típico en esta entidad denominada «conversión grande del gen 21-OH».

El varón resultó heterocigoto compuesto para la mutación de procesamiento del intrón 2 (i2G) en su alelo paterno, y la mutación Ile 172 Asn, en el materno. Esta mutación mantiene una actividad residual y se asocia con formas virilizantes simples y la hemos encontrado en el 37% de los alelos de formas virilizantes simples. La mutación i2G se encuentra en el 34% de los de formas clásicas, 16% de los VS.

La niña que se ha estudiado recientemente ha mostrado en su alelo paterno las mutaciones puntuales i2G y delección de 8 pares de bases del exón 3, que formaban parte de una conversión que afectaba a la región 5' y por ello se detectaba también con TaqI; el alelo materno presentó también una conversión del tipo no amplificable y sólo detectable por Southern (Taq I y Bgl II). Las conversiones del gen se han encontrado en un 11% del conjunto de las formas severas del déficit en heterocigosis compuesta con otras mutaciones, por lo que resulta curioso que ambas pacientes presenten este genotipo.

8

ESTUDIO AUXOLOGICO, HORMONAL, CLINICO Y PUBERAL EN FORMAS NO CLASICAS (NC) DE DEFICIT DE 21-HIDROXILASA

A. Oliver, B. Ezquieta, J.M. Varela, E. Cueva, M.A. Molina, I. Casado, F. Rubio, R. Gracia

*Servicios de Endocrinología y Bioquímica. Hospital «La Paz».
Un. Autónoma. Madrid.*

Las formas no clásicas (NC) de déficit de 21-OH presentan signos de hiperandrogenismo después del nacimiento. La manifestación tardía de la enfermedad puede ser responsable de crecimiento y maduración ósea exagerada en la infancia, con aparición de pubertad adelantada (PA). Durante la adolescencia y edad adulta puede dar alteraciones en el funcionamiento gonadal, con alteraciones de la fertilidad del tipo anovulación.

Presentamos 34 casos de formas NC de déficit de 21-OH (8 varones y 26 mujeres), de ellos un 91% (31 casos) tuvieron PA. En 18 casos se ha realizado seguimiento postpuberal analizando el crecimiento y el hiperandrogenismo clínico y bioquímico. La edad ósea estaba acelerada en la primera consulta en 31 de los 34 casos, si bien en su evolución todos tuvieron aceleración de la misma, con una media de $1,69 \pm 0,87$ años. Todos ellos recibieron tratamiento con hidrocortisona desde su diagnóstico, a dosis de $8,5 \pm 1,8$ mg/m²/día. La clínica de hiperandrogenismo se manifestó en forma de pubarquia precoz, hirsutismo, edad ósea acelerada, acné, oligomenorrea, etc., según la edad de aparición; siendo el caso más temprano a los 6 meses y el más tardío a los 13 y medio años.

El estudio de genética molecular de CYP21B en estas formas NC de déficit de 21-OH permitió detectar la mutación causal en 49 de los 62 cromosomas estudiados (79%), siendo la mutación más frecuente la Val281Leu (36/62, 56%). En la valoración hormonal es diagnóstica la elevación de la 17-OH-P, y la encontramos elevada basalmente en un 94%, con un valor medio de $19,6 \pm 14,08$ ng/ml. Un porcentaje de valores basales normales de un 6% justifica realizar el test de Synacthen. La respuesta media del mismo fue: $44,8 \pm 25,6$ ng/ml.

De los 18 casos estudiados postpuberalmente (15 mujeres y 3 varones), todos presentaron pubertad adelantada (PA) (100%), con una edad media de inicio en las mujeres de $8,8 \pm 0,91$ años y $11 \pm 0,31$ en varones. Estos 18 casos se dividieron en dos grupos: en el 1º, con 8 casos, no se hizo tratamiento de la PA y en el 2º, con 10 casos, se realizó tratamiento frenador de la PA. La edad de la menarquia en el grupo 1º fue $11,53 \pm 0,73$ años, y en el 2º grupo $12,77 \pm 1$. El tiempo desde el inicio de la telarquia hasta la menarquia fue $2,73 \pm 0,28$ años en el grupo 1º y $3,97 \pm 2$ años en el segundo. La talla media alcanzada en el grupo 1º fue $157,8 \pm 5,5$ cm en mujeres y $177,5$ cm en un varón. Comparando con SD de Tanner (Arch D Child, 66), la talla media era del P23, y se había superado la talla diana en un 62,5% (5/8 casos). La talla media del segundo grupo fue $161 \pm 4,2$ cm en mujeres y $173,8 \pm 1,25$ en varones (2 casos). Comparando con SD de Tanner, la talla media era P45, y se había superado la talla diana en un 70% (7/10 casos). De los 18 casos estudiados postpuberalmente (15 años el más joven y 23 el de más edad), todos ellos (100%) tenían valores de testosterona de 850 a 1.500 pg/ml, con clínica de hirsutismo en 16 casos de los 18 (88%). Presentaron trastornos menstruales 9 casos; dos de ellos con OPQ (ovarios poliquísticos).

Conclusiones. Estas formas NC de déficit de 21-OH presentan PA en un porcentaje significativo. La talla final estuvo por debajo

de la talla diana en un porcentaje de un 30 a 38%. La frenación de la PA mejoró la talla final respecto al grupo no tratado. El hiperandrogenismo, clínico y bioquímico, persistió después de la pubertad.

9

DETECCION PRECOZ, CONFIRMACION DIAGNOSTICA Y TRATAMIENTO DEL HIPOTIROIDISMO CONGENITO PRIMARIO EN LA COMUNIDAD AUTONOMA DE MADRID (CAM) 1984-1998

A. Rodríguez¹, J. Rodríguez-Arno¹, M. Moreno¹, E. Dulín², N.L. Lazareno³, A. Bittini⁴, M.D. Rodríguez-Arno¹

¹Unidad de Metabolismo y Desarrollo, Departamento de Pediatría.

²Laboratorio de Metabolopatías. Servicios de ³Bioquímica

y ⁴Medicina Nuclear. Hospital General Universitario

«Gregorio Marañón». Madrid.

Introducción. El hipotiroidismo congénito primario (HC) es una causa frecuente y evitable de retraso mental. La ausencia de signos clínicos específicos iniciales en la mayoría de los casos y la importancia de iniciar el tratamiento en los primeros días de vida implica realizar el diagnóstico mediante programas de detección precoz. Actualmente el 100% de la población de la CAM está incluida en dicho programa, siendo la incidencia actual de 24/50.375 (1/2.099) nacidos/año.

Pacientes y métodos. Presentamos los resultados de 239 pacientes evaluados desde 1984 a 1998. El diagnóstico precoz se realizó cuantificando TSH en sangre total impregnada en papel (S&S 2992) extraída a partir de 48 horas de vida ($N < 20 \mu\text{U/ml}$ suero). Durante 1998, la edad de diagnóstico fue < 15 días en 84,2% de los casos. La confirmación diagnóstica se realizó mediante historia clínica, exploración física, TSH y T4 plasmáticas, maduración ósea y clasificación etiológica según gammagrafía tiroidea (⁹⁹Tc). La TSH plasmática elevada confirmó HC en 91,2%, siendo 8,8% hipertiropinemias transitorias; T4 total $> 8 \mu\text{g/dl}$ en 43 casos, correspondiendo a tiroides sublingual 19 casos. El tratamiento con L-T4 oral ($10,2 \pm 2,8 \mu\text{g/Kg/d}$) normalizó T4 plasmática en todos los casos desde los 15 días de iniciado. La presencia de vómitos persistentes (2,2%) asociada a HC severo requirió tratamiento inicial con L-T4 i.v.

El tratamiento se mantuvo de forma ininterrumpida, optimizando la dosis según edad y analíticas periódicas. Se confirmó inicialmente HC permanente en 124 casos (66% tiroides ectópico sublingual, 34% agenesia confirmada por ecografía). A los tres años de edad se realiza la reevaluación diagnóstica (tiroides eutópico): 39 casos con HC transitorio (exceso de yodo, enfermedad tiroidea autoinmune materna); 23 casos con HC permanente (dishormonogénesis). Los controles psicométricos (McCarthy-WISC) indicaron CI normal en todos los casos, no demostrándose diferencias independientemente de los niveles basales de T4 total ($107,4 \pm 2,5$ si T4 $> 8 \mu\text{g/dl}$; $108,9 \pm 1,2$ si T4 $< 8 \mu\text{g/dl}$).

Conclusiones. El tratamiento precoz del HC evita el daño cerebral. El diagnóstico precoz debe realizarse mediante TSH, al existir T4 normal en pacientes con HC primario permanente. La pronta normalización de los niveles de T4 y la monitorización del tratamiento durante la etapa de desarrollo cerebral son imprescindibles. Los resultados de los programas de detección deben implementarse intentando realizar el diagnóstico y tratamiento en todos los pacientes antes de los 15 días de edad.

10

HIPERTIROIDISMO NEONATAL

M.V. Marcos¹, L. Ibáñez², A. Mirada³, A. Moral³

¹Consorti Hospitalari y ³H. Mutua de Terrassa. ²H. Viladecans. Terrassa, Barcelona.

Presentamos la evolución clínica y analítica de un recién nacido (RN) hijo de madre con enfermedad de Graves.

Madre diagnosticada 7 años antes del embarazo, con mal cumplimiento, presentándose un gran bocio cervical y torácico con oftalmopatía grave. Durante la gestación recibió propiltiuracilo y propanolol, al parecer con mejor cumplimiento.

Parto pretérmino de 31,6 semanas, eutócico con RN de 1.560 g; talla 39,5 cm; PC: 27; Apgar: 10/10. No se palpa tiroides.

A los 10 días: crisis de irritabilidad, dificultades en la alimentación y estancamiento ponderal. Se instaura tratamiento con metimazol. Ha presentado la siguiente evolución analítica:

Edad	4 días	14 días	24 días	40 días	2 meses	2 1/2 meses	3 meses
T4 libre	5,51	5,62	2,98	1,14	0,64	0,65	0,91
TSH	< 0,02	< 0,02	< 0,02	2,31	7,17	6,98	1,57
TSI		+	+	+	-	-	

Metimazol: $\uparrow 0,5 \text{ mg/24 h} \rightarrow 0,30 \rightarrow 0,10 \rightarrow \downarrow$

Se da de alta al tercer mes con peso de 3,625 Kg, talla de 52 cm, PC 35 cm; asintomático.

Comentario. El recién nacido de madre con enfermedad activa de Graves requiere investigación sistemática de la función tiroidea y la corrección de los valores obtenidos a su edad gestacional.

11

ENFERMEDAD DE GRAVES EN EDAD PEDIATRICA. EVOLUCION A LARGO PLAZO

M.V. Marcos¹, R. Artigas¹, M.J. Asencio¹, L. Ibáñez²

¹Consorti Hospitalari de Terrassa. ²Hospital de Viladecans. Terrassa, Barcelona.

La enfermedad de Graves en la infancia es una enfermedad poco frecuente de evolución variable en la adolescencia y en la edad adulta. La posibilidad de conocer la evolución a largo plazo de esta enfermedad ha motivado la valoración de cuatro pacientes que han alcanzado la edad adulta.

Con este fin hemos valorado, datos clínicos: edad debut, presencia de antecedentes de enfermedad tiroidea en la familia, motivo de la consulta, grados de síntomas y signos de la enfermedad; datos auxométricos y madurativos: talla y peso al diagnóstico (DS), IMC, edad menarquia, relación talla final/zona diana; datos biológicos: grado de afectación de la función tiroidea, presencia e intensidad de los autoanticuerpos estimuladores del tiroides; datos morfológicos: relación ecografía/gammagrafía; datos evolutivos: tiempo de negativización de la TSI, tiempo total de tratamiento, recaídas y estado final de la función tiroidea.

Resultados. Todas las pacientes habían acudido al encontrar un bocio de forma casual, sin haber valorado la sintomatología florida que presentaban. Exoftalmos en todas ellas. Edad debut: 7,9-11,7

años; 3/4 talla alta al inicio P-75 (+1,9+0,18 DS); IMC: 15,5-21,2. Edad menarquia: 11.0-14,0 años. Todas ellas presentaban una talla final superior a la zona diana familiar. La maduración ósea al inicio era discretamente superior a la edad cronológica. La función tiroidea al diagnóstico era de 3 a 10 veces superior al límite de la normalidad; 3/4 presentaba anticuerpos antitiroideos (AM + AT) positivos. Todas presentaban una ecografía/gammagrafía con captación difusa y ecográficamente homogénea. El tiempo de negativización del TSI osciló de 0,7 a 2,3 años. El tiempo de tratamiento total fue de 1,8 a 4,2 años. Actualmente todas presentan hipotiroidismo franco y reciben tratamiento sustitutivo. Sólo una paciente presentaba anticuerpos antitiroideos negativos (AM + AT) durante toda la evolución y ha necesitado tratamiento con Iodo radiactivo para su control.

Conclusiones. 1. La ausencia de anticuerpos antitiroideos (AM + AT) es un dato de mal pronóstico. 2. En estas pacientes ha evolucionado la enfermedad hacia la remisión en períodos variables y la instauración progresiva de hipotiroidismo crónico. 3. La evolución puberal y la talla definitiva no han sido alteradas de forma significativa.

12

ENFERMEDAD DE GRAVES-BASEDOW: ESTUDIO DE 42 CASOS

J. Villanueva, C. Pavía, C. Valls, M. Torres,
F. Rodríguez-Hierro
Hospital Sant Joan de Déu. Barcelona.

Introducción. El hipertiroidismo por enfermedad de Graves-Basedow es raro en la infancia y la adolescencia, representando aproximadamente un 5% de todos los casos diagnosticados. En este trabajo presentamos nuestra experiencia con dicha entidad nosológica.

Pacientes y métodos. Se valoraron 42 pacientes (5 niños y 37 niñas), cuyas edades oscilaban entre los 2 años y 7 meses y los 17 años y 8 meses, que consultaron por un bocio difuso. Desde el punto de vista bioquímico, las concentraciones plasmáticas de tiroxina total (T4), tiroxina libre (FT4), tri-iodotironina (T3) y anticuerpos antitiroideos, se determinaron por una metodología diferente a lo largo del tiempo, teniendo el RIA como base común, excepto para los últimos, que se han determinado por técnicas de hemaglutinación. El estudio de imagen ha consistido en la realización de una gammagrafía o de una ecografía tiroidea.

Resultados. Los valores de T4 ($38,3 \pm 4,7$ nmol/l), de FT4 ($43,2 \pm 3,6$ pmol/l), T3 ($4,8 \pm 0,4$ nmol/l) estaban significativamente aumentados ($p < 0,001$) con respecto a los valores normales, mientras que los de TSH eran inferiores a la sensibilidad del método empleado en cada caso. El título de anticuerpos antimicrosomales osciló entre 1/100 y 1/6.400, siendo los antitiroglobulina negativos en la mitad de los casos. Cuatro de los pacientes tenían como asociación una diabetes mellitus tipo 1 y de ellos, dos presentaban, además, un síndrome de Down. En otro caso coexistía una púrpura trombocitopénica. El tratamiento con antitiroideos de síntesis (metimazol) ha conseguido la remisión total en 8 pacientes, tras un período de 9 meses y 6 años.

Conclusiones. El cuadro clínico-biológico de nuestros pacientes coincide con el diagnóstico. Se han obtenido pocas remisiones con la terapéutica médica empleada.

13

TRATAMIENTO CON ¹³¹IODO EN PACIENTE CON HEPATOTOXICIDAD GRAVE POR PROPILTIOURACILO Y ENFERMEDAD DE GRAVES

M.C. Muñoz¹, M.E. Gallego¹, J. Sánchez¹, A.I. Grau¹,
A. Monzón¹, C. Sarrión¹, M.E. Mateos¹, J. Manzanares²,
G. Lledo¹

¹Sección de Endocrinología Pediátrica.

²Sección de Gastroenterología Infantil.

Hospital «12 de Octubre». Madrid.

Introducción. Las drogas antitiroideas habitualmente usadas como tratamiento de la enfermedad de Graves pueden producir reacciones tóxicas menores, la más frecuente de las cuales es un rash que suele ser leve y autolimitado. Entre las reacciones tóxicas mayores están la agranulocitosis, la fiebre medicamentosa y la hepatotoxicidad, siendo la incidencia estimada de esta última de menos del 0,5%, produciéndose de forma más frecuente y describiéndose casos más severos en relación con el propiltiouracilo (PTU). En la mayor parte de los casos, la función hepática se recupera al suspender el PTU; no obstante, en un 25% la disfunción progresa a fallo hepático agudo con fallecimiento si no se realiza a tiempo el trasplante hepático.

Caso clínico. Paciente varón de 12 años y 10 meses, remitido a la UCIP de nuestro hospital desde otro centro, por hepatitis tóxica aguda con riesgo de fracaso hepático que precisara trasplante. Diagnosticado a los 11 años de enfermedad de Graves-Basedow y seguido por un endocrinólogo pediatra, había recibido tratamiento sucesivamente con metimazol, carbimazol y propiltiouracilo, motivado en ambos casos el cambio de tionamida por una reacción urticarial leve. Al inicio del tratamiento con PTU (300 mg/día) se constató analíticamente normalidad de la función hepática. En una revisión tres meses después se objetivó aumento de transaminasas (GOT 593, GPT 1229) sin otra sintomatología, no discontinuándose el tratamiento. Dos meses después acude a la Urgencia del hospital desde donde posteriormente nos fue remitido, por un cuadro de 10 días de evolución de astenia, pérdida de 3 Kg de peso, coluria, acolia e ictericia. Función hepática: GOT 2.900, GPT 4.900, GGT 65, BR 8,6 y alteración severa de la coagulación. En la exploración física presenta peso y talla en +3DS, intensa ictericia conjuntival, eritema malar y exoftalmos leve. Tiroides visible y palpable (estadio IIB), blando, doloroso, sin nódulos palpables. Hígado a 2 cm del reborde costal derecho, doloroso. Estadio puberal III/IV de Tanner. Neurológico normal. La función tiroidea era normal y los TSI negativos. Ante la sospecha de hepatotoxicidad se suspende el PTU y se inician medidas de soporte y tratamiento con metilprednisolona. La serología de hepatitis A, B y C, así como los marcadores de hepatitis autoinmune fueron negativos. Se traslada a nuestro hospital por progresión de la disfunción hepática. Siete días tras suspender el PTU el paciente sigue eutiroideo, pero se observa aumento del tamaño del tiroides, por lo que, ante la imposibilidad de tratamiento con antitiroideos y de cirugía por coagulación, se decide la administración de 5 milicurios de ¹³¹I, manteniéndose posteriormente asintomático y con las hormonas tiroideas en el límite alto pero dentro del rango normal, no precisando en la actualidad, 8 meses después, tratamiento antitiroideo. La función hepática se restableció totalmente al tercer mes, suspendiéndose paulatinamente el tratamiento corticoideo. El desarrollo puberal y el crecimiento se ha mantenido normal.

Comentarios. 1. No debe suspenderse la administración de un antitiroideo ante la presencia de un rash, a no ser que sea persistente a pesar de tratamiento antihistamínico o sea grave. Metimazol y carbimazol pueden sustituirse por PTU en dichos casos, al no existir reacciones cruzadas. 2. Sospechar agranulocitosis ante un paciente con fiebre y odinofagia y controlar la función hepática durante el tratamiento con antitiroideos. Ante alteraciones importantes de transaminasas debe suspenderse el PTU e investigar la causa. Nunca debe reintroducirse PTU, incluso tras normalización hepática o trasplante, ya que debido a su etiología autoinmune, incluso tras la suspensión del tratamiento, puede progresar la alteración hepática. 3. El tratamiento precoz con radioyodo se ha relacionado con mejora de la supervivencia en casos de hepatotoxicidad. El ¹³¹I es el tratamiento de elección para adultos con enfermedad de Graves. Hamburger, en su trabajo publicado con 191 niños, demuestra en éstos su seguridad y eficacia respecto al riesgo carcinogénico y de alteraciones genéticas, lo que está impulsando su uso creciente en niños. La tasa de hipotiroidismo posterior es dosis-dependiente: 50% al año con altas dosis y 20% el primer año más 5% anual en las bajas dosis.

14

GALACTOSEMIA. A PROPOSITO DE DOS CASOS

A. Monzón, M. Gallego, J. Sánchez del Pozo, C. Sarrión, A. Grau, M. Mateos, M.C. Muñoz, G. Lledo

Unidad de Endocrinología Infantil. Departamento de Pediatría. Hospital «Doce de Octubre». Madrid.

Introducción. La galactosemia es un error del metabolismo de los hidratos de carbono debido a un déficit en enzimas que catalizan las reacciones metabólicas que convierten la galactosa en glucosa. Este trabajo presenta dos niñas con déficit de GALT (galactosa fosfato uridil transferasa).

Caso clínico 1. Paciente de 2 años y medio que debuta a la semana de vida con colestasis y fallo hepático agudo. En la exploración física destacaba ictericia cutáneo-mucosa, hígado a 4,5 cm del RCD, ACP y neurológico normal. Elevación de las enzimas hepáticas, fosfatasa alcalina y bilirrubina, alteración de la coagulación, serologías hepatitis viral negativas. Clinitest negativo. ECO abdomen: hiperecogenicidad sin lesiones focales ni dilatación de la vía biliar. En las semanas posteriores presenta vómitos, pérdida de peso y colestasis, repitiéndose el Clinitest que fue positivo. Se inicia alimentación con leche exenta de lactosa, con mejoría clínica y analítica de la paciente. El estudio enzimático fue patológico con GALT < 5%. En estudio genético la paciente es heterocigota para la mutación Q188R. Al año de vida se realiza estudio de la función gonadal y la analítica hormonal es la siguiente: FSH 25 mU/ml (N < 3), LH 0,2 mU/ml (N < 1), estradiol 11 pg/ml (N < 25). Se realiza test de GnRH, que es patológico, con valores de FSH a los 60 minutos de 50 mU/ml; diagnosticándose de fallo ovárico (hipogonadismo hipergonadotropo).

Caso clínico 2. Paciente de 15 años de edad diagnosticada en período neonatal de galactosemia con déficit de GALT (mutación Q188R). Antecedentes familiares: madre con hepatitis no filiada. Desde el nacimiento, dieta exenta de galactosa y lactosa. Control satisfactorio de niveles de galactitol y Gal 1P eritrocitario normal. Evolución neurológica y oftalmológica normal. A los 13 años, me-

narquia con ECO de abdomen donde se visualizan ovarios con folículos patentes y niveles de hormonas sexuales puberales. Al año la paciente presenta síntomas perimenopáusicos, cifras altas de LH y FSH compatibles con hipogonadismo hipergonadotropo que se confirma con test de LHRH, iniciándose tratamiento hormonal sustitutivo.

Comentarios. La galactosemia en nuestras pacientes es debida a un déficit de GALT. El cDNA para esta enzima ha sido clonado y secuenciado, siendo la mutación Q188R, que presentan nuestros casos, la más común. Las manifestaciones clínicas son debidas al acúmulo de metabolitos como el galactitol y Gal 1P, tóxicos sobre SNC, hígado, riñón y ovario, presentando en el período neonatal la clínica antes descrita. A pesar de la supresión total de galactosa y lactosa de la dieta se han descrito complicaciones a largo plazo, como déficit de crecimiento, alteraciones neurológicas y fallo ovárico; este último se ha objetivado en el 75% de las niñas > de 14 años, atribuyéndose a varias etiologías como ingesta oculta de galactosa a pesar de la dieta, producción endógena de galactosa y alteraciones en la estructura de la FSH (hormona glicoproteica). Serán necesarios nuevos enfoques terapéuticos en combinación con las medidas dietéticas para mejorar el futuro de los pacientes con galactosemia.

15

CARCINOMA PAPILAR DE TIROIDES ASOCIADO A LINFOMA DE BURKITT

A.I. Grau¹, M.E. Gallego¹, J. Sánchez del Pozo¹, C. Sarrión¹, M.E. Mateos¹, M.C. Muñoz¹, A. Monzón¹, J. López Pérez², J. Lledo¹

¹Sección de Endocrinología Pediátrica.

²Sección de Hemato-Oncología Pediátrica. Hospital «Doce de Octubre». Madrid.

Introducción. El aumento de la supervivencia en niños tratados por cáncer con radioterapia, quimioterapia o ambas, ha supuesto un incremento en la incidencia de segundos tumores malignos a largo plazo, entre ellos el carcinoma (Ca.) de tiroides. Casi todos los tipos de cáncer han sido relacionados con la radioterapia, sobre todo en las zonas irradiadas. La combinación de radioterapia y quimioterapia parece incrementar aún más el riesgo. En el momento actual, la situación no está tan clara cuando el paciente ha recibido sólo quimioterapia.

Caso clínico. Paciente varón de 16 años de edad, que fue diagnosticado hace 8 años de linfoma de Burkitt y tratado según protocolo BFM-86, que incluye diversos agentes quimioterápicos pero no radioterapia, consiguiéndose la remisión completa 6 meses después de iniciar el tratamiento. Una semana antes de su revisión anual acude a consulta por notarse una tumoración cervical. A la exploración física presenta una adenopatía laterocervical derecha anterior de 2,5 x 2,5 cm, otra laterocervical izquierda de 1 x 1 cm y supraclavicular izquierda de 0,5 cm, no dolorosas ni adheridas a planos profundos. Se aprecia, además, bocio visible y palpable fundamentalmente a expensas del lóbulo derecho (Iib). Se realiza PAAF de la adenopatía más grande siendo ésta positiva para células tumorales malignas sugestivo de Ca. papilar de tiroides. Función tiroidea normal. Ecografía tiroides: lóbulo izquierdo de 13 x 42 mm. Contornos polilobulados. Gammagrafía tiroides con Tc-99: bocio

multinodular a expensas sobre todo del lóbulo derecho. PAAF tiroides: positiva para células tumorales malignas. TAC torácico, ecografía abdominal y gammagrafía ósea, normales. Ante el diagnóstico de Ca. papilar de tiroides se realizó extirpación total del lóbulo derecho y subtotal del izquierdo, así como de los nódulos linfáticos afectados, siendo el informe anatomopatológico de Ca. papilar de tiroides multifocal, bilateral con metástasis en todos los ganglios remitidos. Durante el postoperatorio apareció un hipoparatiroidismo secundario, transitorio, que se corrige con calcio oral. Se trata según pauta habitual de Ca. tiroides, incluyendo tratamiento supresor de TSH con tiroxina desde el día de la cirugía y durante 4 semanas, retirándose posteriormente la medicación durante 40 días, seguido de una dosis ablativa de ^{131}I . Se reanuda tratamiento supresor con tiroxina (200 $\mu\text{g}/\text{día}$), manteniéndose los niveles de tiroglobulina siempre dentro de límites normales. Pendiente realizar rastreo de I^{131} anual.

Comentarios. La asociación entre linfoma de Burkitt tratado con quimioterapia y el Ca. papilar de tiroides como segundo tumor no está descrita, por lo que su asociación podía ser casual o bien existir una predisposición genética común. En el momento actual no podemos afirmar que exista entre ambos tumores una relación de causalidad. Es preciso realizar más estudios al respecto. En pacientes tratados con quimioterapia es necesario seguimiento a largo plazo dado la posible aparición de segundos tumores.

16

LA SECRECIÓN DE LEPTINA ES ESTIMULADA POR AMPc, DEXAMETASONA E INSULINA EN PLACENTA*

R. Cova, J. Pineda, P. Martul, M.A. Aniel-Quiroga, M.A. Busturia, R. Señaris, O. Gualillo, C. Diéguez

Lab. Hormonas, Endocrino-Pediátrica, Hosp. de Cruces. Bioquímica, U.P.V., Bizkaia. Fisiología, Fac. Medicina, Univ. Santiago de Compostela.

*Trabajo parcialmente financiado por Lab. Lilly, S.A. y ASINFE

Se atribuye a la placenta el aumento de los niveles de leptina de las mujeres embarazadas. Por otra parte, se desconoce su papel sobre la placenta. Es posible que la leptina regule la acción hormonal placentaria y actúe secundariamente sobre el crecimiento fetal.

El **objetivo** de este trabajo ha sido comprobar la acción de diversos estímulos sobre la secreción de leptina por trofoblastos de placentas humanas.

Material y métodos. Se utilizó un sistema de cultivo primario en monocapa de trofoblastos de placentas humanas. Se recogieron placentas a término de mujeres normales. Tras selección de varios cotiledones y retirada de restos de vasos y membranas, el tejido se sometió a un proceso de dispersión mecano-enzimática. Una vez aisladas las células, se resuspendieron en medio de cultivo (DMEM) suplementado (1% penicilina, 1% fungizona, 0,5% FCS) y se sembraron en placas de tipo multipocillo. En el momento del sembrado se añadieron al medio de cultivo distintas dosis de los siguientes estímulos: dexametasona (DEX), forskolina (FK), AMPc e insulina (I). Las células se incubaron durante 24, 48 y 72 horas. El medio de cultivo se retiró para la cuantificación de leptina mediante técnica de ELISA.

Resultados. Todos los estímulos provocaron un aumento de la secreción de leptina de forma dosis-dependiente con efectos máximos para las dosis de: AMPc 10^{-3} M (control: 100 ± 14 ; AMPc: 1.019 ± 64); FK 10^{-6} M (control: 100 ± 11 ; FK: $470 \pm 29,6$); DEX

10^{-6} M (control: 100 ± 12 ; DEX: $996,8 \pm 134$); e I 10^{-7} M (control: 100 ± 23 ; I: $178,9 \pm 45$). La secreción de leptina tras estimulación con I y FK fue, además, tiempo-dependiente con un efecto máximo para incubaciones de 72 horas (control: 100 ± 23 ; I: $178,9 \pm 45$); (control: $100 \pm 12,6$; FK: $316,5 \pm 21,1$). (Los valores están expresados en % vs control).

Conclusiones. 1. La secreción de leptina por la placenta es estimulada por glucocorticoides e insulina como ocurre en adipocitos. Este efecto es, además, dosis-dependiente. 2. La secreción de leptina por la placenta es estimulada por una elevación de los niveles de AMPc, a diferencia de lo que ocurre en adipocitos. El efecto es también dosis-dependiente. 3. La estimulación de la secreción de leptina por insulina y FK es tiempo-dependiente.

17

ESTUDIO GENÉTICO E INMUNOLÓGICO EN DIABETES TIPO 1 Y FAMILIAS DE PRIMER GRADO

M. Chueca¹, A. Sola¹, L. Castaño², P. Martínez-Oloron¹, M. Aliaga¹, G. Echarte¹, M. Oyarzábal¹

¹U. Endocrinología Pediátrica, Hospital «Virgen del Camino», Pamplona.

²U. Diagnóstico Precoz, Hospital de Cruces, Bizkaia.

Introducción. En la etiopatogenia de la diabetes tipo 1 interviene la susceptibilidad genética y la destrucción celular está mediada por una respuesta autoinmune, reflejada por la presencia de Ac (insulina, Gad, ICA69, IA2...).

Material y métodos. Describimos el estudio HLA de clase II (DR), realizado en 80 diabéticos tipo 1 (entre ellos 5 parejas de hermanos) y en sus familiares de primer grado ($n = 230$): 63 padres (6% con diabetes tipo 1), 74 madres y 93 hermanos; y el estudio HLA DQ en 11 de ellas (familias incluidas en el estudio de población vasca)[GVN-E, Unidad de Diagnóstico Precoz de Diabetes (Dr. Castaño)]. Como población de referencia hemos utilizado los donantes de médula ósea del banco de sangre de Navarra (299 muestras) centralizados en la Fundación Carreras. El estudio inmunológico incluye la determinación de IAA, ICA, anti-Gad, IA2.

Resultados. La presencia del HLA DR₃, DR₄ es significativamente superior en los diabéticos ($X^2 = 186,75$; $p < 0,001$) y familiares de primer grado ($X^2 = 61,36$; $p = 0,001$) respecto a la población de referencia, y lo contrario ocurre con la presencia del HLA DR₂ ($p < 0,001$). Los diabéticos son HLA idénticos a sus hermanos en un 31,6%, comparten un solo alelo en un 50% y son discordantes en el 18%. Las parejas de hermanos diabéticos comparten los HLA DR3 ó DR4 ó ambos. En el estudio de HLA DQ el 64% tienen el máximo riesgo (Asp-/Asp-), (Arg+/Arg+), presentando los dos alelos DR₃ y/o DR₄.

Anticuerpos:

	IAA	Anti-Gad	ICA	IA2
Diabéticos	85%	75%	64%	44%
Familiares	6%	4%	11%	0%
Riesgo Relativo (RR)	15,5	16,2	5,2	11,9

Conclusiones. 1. Para HLA-DR, el orden de riesgo en nuestra población es: DR₃/DR₄ > DR₃/DR₃ > DR₄/DR₄ > DR₃ ó DR₄. 2. En las familias con estudio HLA DQ se confirma también la presencia de arginina (+) y aspártico (-). 3. La presencia de IAA y anti-Gad

son más específicos que los ICAs, y el IA2 sólo lo encontramos en población diabética.

18

NIVELES DE LEPTINA EN NIÑOS Y ADOLESCENTES CON DIABETES MELLITUS TIPO 1 (DM1)

R. Luna¹, M. Lage², J.M. Sierra¹, I. Rodríguez¹, F.F. Casanueva², R.V. García-Mayor¹

¹Serv. Endocrinología, C.H. Xeral-Cíes. ²Dpto. Medicina, U.S.C. Vigo.

La leptina, producto del gen «ob» expresado por el adipocito, se ha visto relacionada con el control del peso corporal, el gasto energético y la puesta en marcha de la pubertad. Por otro lado, los niños diabéticos son proclives a desarrollar obesidad, alteración del crecimiento y retraso del desarrollo puberal. Los objetivos de este trabajo son estudiar los niveles de leptina en niños con diabetes y evaluar si el control metabólico, el tratamiento insulínico o la tendencia a la obesidad se relacionan con ellos.

Sujetos y métodos. Determinamos niveles de leptina en 37 DM1 (18 M, 19 V) de 10,92 ± 0,57 y 12,27 ± 0,67 años de edad, y 4,52 ± 0,68 y 5,13 ± 0,87 años de diabetes, respectivamente; y 66 controles sanos (38 M, 28 V) ajustados por edad, sexo, BMI y estatus puberal con los DM1.

Resultados. En niñas, diabéticas y controles, los niveles de leptina fueron superiores que en niños (DM1 $p < 0,01$; controles $p < 0,001$). En los pacientes diabéticos, ambos sexos, los niveles de leptina fueron más altos que en controles sanos (niñas: 10,56 ± 4,49 vs 6,56 ± 0,73, $p < 0,05$; niños: 5,11 ± 0,37 vs 2,74 ± 0,35, $p < 0,001$). En niñas diabéticas, igual que ocurre en niñas control, la leptina se correlaciona con la edad ($r: 0,46$; $p < 0,01$), los niveles de 17-β-estradiol ($r: 0,55$; $p < 0,001$) y el BMI ($r: 0,67$; $p < 0,001$). El análisis de regresión múltiple mostró en niñas diabéticas sólo una correlación significativa entre leptina y 17-β-estradiol ($R^2: 0,22$; $p < 0,05$), mientras que en las niñas control los niveles de leptina están influenciados sólo por el BMI ($R^2: 0,49$; $p < 0,001$). En varones diabéticos no encontramos correlación entre leptina y parámetros antropométricos, niveles de testosterona o edad. En niños diabéticos no encontramos correlación entre niveles de leptina y HbA1c (%) o dosis de insulina (U/Kg/día).

Conclusión. Los niveles séricos de leptina son superiores en niños con diabetes que en controles sanos. Esta diferencia es independiente del sexo, la edad, el BMI o el estatus puberal y podría reflejar una alteración de la composición corporal en pacientes diabéticos favorecida por la hiperinsulinemia crónica que llevaría a un incremento de la masa grasa corporal que puede no ser detectado por una medida indirecta de la adiposidad como es el BMI.

19

DIABETES EN LA EDAD PEDIÁTRICA: OTRAS FORMAS DIFERENTES DE LA DIABETES TIPO 1

I. Martínez-Badás, M.J. Tusset, M. Alonso, B. Roldán, R. Barrio
Unidad de Diabetes Pediátrica. Hospital «Ramón y Cajal». Madrid.

Se asume que la diabetes tipo 1 (DM1) supone el 95% de la diabetes en la edad pediátrica.

Objetivo. Analizar la prevalencia y características de otros tipos de DM diferentes de la tipo 1 en nuestra población pediátrica.

Pacientes y métodos. Analizamos de manera retrospectiva las características de nuestros pacientes diabéticos no tipo 1, menores de 19 años al diagnóstico, y las comparamos con nuestros diabéticos tipo 1. En cada grupo valoramos: sexo, edad al diagnóstico, estado nutricional (índice de masa corporal -IMC- en DE), existencia de antecedentes familiares de diabetes, glucemia e insulinemia basal y a las 2 horas de una SOG, HbA1c al diagnóstico (VN: 4 ± 0,25), autoanticuerpos antipancreáticos (ICAs, GAD, IA2, AAI), así como el tipo de tratamiento (tto) seguido: insulina (Ins), dieta (D), o anti-diabéticos orales (AO).

Resultados. En nuestra experiencia, la prevalencia de DM no tipo 1 en la edad pediátrica supone el 11,07%. La DM tipo 1 representa el 88,9%; la DM tipo 2 de comienzo precoz, el 2,66%; el Mody, el 5,75% y la DM relacionada con la FQ, el 2,66%.

	DM1	DM2	Mody	DM/FQ
Nº pacientes	202	6	13	6
Sex V/M	112/89	2/4	8/5	3/3
Edad diagn.	8,1 ± 4,3	11,6 ± 2,9	9,9 ± 3,8	17,4 ± 2
Ant. famil.:				
DM tipo 1	21%	(-)	(-)	(-)
DM tipo 2	48%	60%	100%	16%
Clínica card.	100%	0%	15,4%	16%
IMC (DE)	-0,14	1,08	1,05	-0,43
Auto antipancr.	(+)	(-)	(-)	(-)
Gluc. B/2 h	409/-	118/209	117/180,5	115/194
Insul. B/2 h	-/-	26,7/82	8,5/46,3	8,3/55,8
HbA1c	9,6%	4,75%	5%	5,3%
Tto	Ins.	D 84% AO 16%	D 84,6% AO 15,4%	Ins 100%

Conclusiones. 1. En nuestra experiencia la prevalencia de DM no tipo 1 en la edad pediátrica es mayor que la clásicamente descrita. 2. La DM2 de comienzo precoz está presente en la infancia aun sin obesidad. 3. La prevalencia de Mody es alta. 4. Dadas las mejores expectativas de vida de los pacientes con FQ, la DM relacionada con esta enfermedad es cada vez una patología más frecuente, incluso en la edad pediátrica.

20

DIABETES MELLITUS TIPO 1 EN PACIENTES MENORES DE 5 AÑOS: CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS E INMUNOLÓGICAS AL DEBUT

M. Torres, M.A. López-Vilchez, F. Rodríguez-Hierro, A. Ferrer
Sección de Endocrinología. Unitat Integrada Hospital Clínic-Sant Joan de Déu. Universidad de Barcelona. Barcelona.

Se describen las características clínicas, epidemiológicas e inmunológicas de la DMID de inicio precoz (edad inferior a los 5 años).

Material y métodos. Se han analizado los datos obtenidos en el debut de 24 niños menores de 5 años ingresados en nuestro Hospital en los años 1997 y 1998, procedentes del área de Barcelona y que constituyeron el 33% del total de debuts en este período.

Resultados. La distribución por meses fue homogénea. El período prodrómico fue corto (media: 15 días), los síntomas constantes fueron poliuria y polidipsia y ocasionalmente astenia. Ningún

paciente presentó polifagia. La pérdida de peso osciló entre 0,5-1,5 Kg (10-15%); 11 de los pacientes debutaron en cetoacidosis (45%). La HbA1c media fue de 10,5% (rango: 8,5 a 13,6). Ningún paciente tenía parientes de primer grado con DMID. En tres pacientes la madre padecía un proceso autoinmune (2 tiroiditis y 1 artritis reumatoide); 7 padecían un trastorno asociado previo al diagnóstico de DMID (2 enfermedad celíaca, 2 déficits de IgA, 2 asma bronquial y 1 displasia renal congénita); 20 pacientes habían recibido lactancia materna (M = 4,5 meses). El estudio de los anticuerpos mostró ICAS + en 6/24 pacientes (25%), anti-GAD + en 8/24 (33%) y anti-insulina + en 4/9 (44%); los anticuerpos anti-tiroideos fueron positivos en un paciente. En 5/22 pacientes, no diagnosticados previamente de celiaquía, los marcadores inmunológicos a ésta fueron positivos y en 3 de ellos la BIP mostró atrofia vellositaria. Al cabo de un mes de tratamiento el 56% de los pacientes se hallaba en remisión parcial, aunque al año los requerimientos de insulina se habían duplicado en casi todos ellos.

Conclusión. En el debut de la DMID de inicio precoz no se ha observado estacionalidad, no se ha encontrado diferencia entre los sexos, el período prodromico es más corto que en edades posteriores, y la presencia de cetoacidosis es elevada (45%). Existe con frecuencia patología autoinmune en la familia. La positividad de los anticuerpos (GAD, ICA e IAA) es más baja que en edades posteriores. Llama especialmente la atención la elevada prevalencia de enfermedad celíaca (16%) en este grupo de pacientes.

21

HIPERGLUCEMIA CRÓNICA EN LA INFANCIA. ESTUDIO EVOLUTIVO

E. Gastaldo, M.J. López, R. Alpera

Endocrinología Pediátrica. Hospital Clínico. Hospital «Dr. Peset». Valencia.

La hiperglucemia asintomática persistente en el niño puede ser el inicio clínico de diabetes tipo 1 o puede tratarse de DMNID de presentación en estas edades (diabetes tipo Mody) sobre todo si existe historia familiar.

Objetivo. Valorar la posibilidad de llegar al diagnóstico clínico de diabetes tipo Mody a través del seguimiento en niños con alteración de la glucemia en ayunas (ADA 1997).

Pacientes. Veintitrés niños con una edad media de $8,59 \pm 3,6$ años remitidos por hiperglucemia asintomática en ayunas > 110 mg/dl (rango: 115-140 mg/dl), han sido seguidos durante $4,3 \pm 3,3$ años. Ninguno estaba bajo tratamiento farmacológico.

Método. Se recogen datos familiares de diabetes y posibles síntomas. Se practica TTOG, con valoración de insulina, determinación de HbA1c, ICAs, AAI y en algunos casos estudio HLA. En el seguimiento, bajo tratamiento dietético, se valoran medidas antropométricas, síntomas, HbA1c cada 6 meses, TTOG cada 2 años y chequeo de complicaciones crónicas en los púberes. Se solicita la práctica de glucemias capilares del paciente y sus familiares.

Resultados. Distribución por sexos: 15 M (65,2%) y 8 F (34,8%). Valoración antropométrica: un 13% son obesos y un 21% tiene IMC en P3. Sintomatología clínica: cuatro niños son potómanos y dos tienen cetonuria ocasional; sin embargo, estos pacientes han sido seguidos 10 años y continúan igual. Historia familiar de diabetes: en 18 casos (78%) es positiva para diabetes tipo 2, en el 52% se trata de familiares de primer grado (4 se diagnostican durante el estudio). No antecedentes DM tipo 1. Estudio

TTOG: todos presentan resultados patológicos con glucemia basal de $117,61 \pm 9,7$ mg/dl para una insulinemia de $10,33 \pm 5,48$ mU/ml. A los 30' = $193,43 \pm 35,2$ mg/del para una insulinemia de $68,98 \pm 48,33$ mU/ml y a los 120' = $139,04 \pm 28,82$ mg/dl con insulinemia de $28,81 \pm 28,54$ mU/ml. Tipo de alteración según normativa ADA: 12 pacientes (6 M, 6 F) tendrían criterios para diabetes; 11 (9 M, 2 F) alteración de glucosa en ayunas y uno de ellos, además, alteración de tolerancia a la glucosa. Únicamente dos niños obesos mejoran TTOG al perder peso. Chequeo de complicaciones crónicas, negativo. Estudio de HbA1c: la media al inicio fue $5,19\% \pm 0,64$, sin encontrar variación significativa en los controles evolutivos. La detección de ICAs fue débilmente positiva en un caso. Los AAI y DR3/DR4 fueron negativos. En 9 casos el índice insulinogénico (insulinemia/glucemia) está disminuido ($\leq 0,5$). La HbA1c es persistentemente más alta en los de menor índice insulinogénico y con antecedentes familiares de primer grado ($p = 0,03$). No se encontró ninguna relación significativa entre los malos secretores de insulina ($I/G \leq 0,5$) y el resto de parámetros clínicos estudiados.

Conclusiones. 1. La población de niños con hiperglucemia crónica, descartada base inmunológica, es heterogénea, lo que hace necesario estudios genéticos para su tipificación. 2. No se puede precisar si nuestra actuación terapéutica supone un mejor pronóstico ya que la HbA1c de cada niño se mantiene en valores semejantes durante el seguimiento. 3. El diagnóstico y control evolutivo de estos niños puede suponer un mejor conocimiento del posible daño de la hiperglucemia a largo plazo, especialmente cara a la población adulta.

22

¿ES LA DIABETES MELLITUS LA EVOLUCIÓN NATURAL DE LOS PACIENTES CON HIPOGLUCEMIA POR HIPERINSULINISMO NEONATAL?

M. Gussinyé, N. Potau, E. Vicens-Calvet, M.A. Albisu, D. Yeste,
A. Carrascosa

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

Está descrito que en los enfermos con hipoglucemia por hiperinsulinismo de aparición neonatal (nesidioblastosis) y posterior pancrea-tectomía subtotal aparece una intolerancia a la glucosa al llegar a la pubertad. Sin embargo, poco se conoce de la evolución de los pacientes no pancreatectomizados.

Se describe la evolución de dos pacientes con hipoglucemia por hiperinsulinismo neonatal que siguieron tratamiento conservador con diazóxido y administración de glucosa por vía enteral continua nocturna hasta los 7 años de edad.

Paciente 1. Diagnosticado en el período neonatal en 1979. A los 18 años, en el test de tolerancia oral a la glucosa (TTOG), la glucemia a los 30 y 120 minutos fue de 224 y 215 mg/dl y el pico máximo de insulina de $23,5 \mu\text{M/ml}$. Anticuerpos anti-isletos y anti-insulina negativos. El paciente, que actualmente tiene 22 años, presenta hipoglucemias clínicas que precisan de la ingesta de azúcar, e hiperglucemias postprandiales. Sigue tratamiento dietético. La HbA1c es de 7,8% (valores normales: 4,6-6,6%).

Paciente 2. Diagnosticado en el período neonatal en 1983, a los 11 años de vida se le practicó estudio de la reserva pancreática con el test de tolerancia endovenosa de glucosa, siendo la suma de la insulina a los minutos 1 y 3 de $21,5 \mu\text{U/ml}$ y la glucemia al mi-

nuto 60 de 179 mg/dl. A los 15 años de edad se le practicó TTOG, siendo la glucemia a los 120 minutos 264 mg/dl. Presenta hiper-glucemias postpandriales, no presenta hipoglucemias y la HbA1c de 6,8%.

Comentario. La evolución de estos pacientes sugiere que la aparición de intolerancia a la glucosa y posterior diabetes mellitus puede ser la evolución natural de ciertos casos de nesidioblastosis.

23

CETONURIA EN LA SEGUNDA MICCIÓN DE LA MAÑANA EN NIÑOS CON DMID

B. Bonet^{1,2}, M. Viana²

¹Servicio de Pediatría, Fundación Hospital Alcorcón.

²Departamento de Ciencias Biomédicas, Universidad San Pablo-CEU.

Introducción. La presencia de cuerpos cetónicos suele estar asociada a una descompensación de la DMID. En nuestra consulta hemos podido observar niños que presentan intensa cetonuria en la segunda micción de la mañana.

Objetivo. Determinar los cambios metabólicos que se observan en niños que presentan cetonuria en la segunda micción de la mañana.

Métodos. Cinco niños que presentan frecuentes episodios de cetonuria en la segunda micción de la mañana fueron ingresados en la planta de Pediatría durante la mañana del estudio. Se les administró su dosis habitual de insulina y su dieta correspondiente, distribuida en raciones de hidratos de carbono. Se obtuvieron muestras de sangre 15 minutos antes de la administración de insulina y cada 15 minutos, la primera hora después del desayuno y de la comida, el resto del tiempo la extracción se hizo horaria. En todas las muestras se determinó: glucosa, beta-hidroxibutirato, ácidos grasos libres (AGL), glicerol e insulina.

Resultados. La glucemia media antes del desayuno fue de 147 mg/dl, alcanzando su máximo 45 minutos después del desayuno (400 mg/dl). La concentración de AGL antes del desayuno fue de 1.000 µM/l, disminuyendo tras la administración de insulina y permaneciendo en límites inferiores a 300 µM/l a lo largo del día. A los 15-30 minutos de la administración del desayuno se observó un aumento en la concentración de beta-hidroxibutirato (5 µM), normalizándose los valores a los 60 minutos, y permaneciendo en niveles prácticamente indetectables a lo largo del día. Los menores niveles de insulina se hallaron antes del desayuno (10 µU/ml), observándose el pico máximo en el momento de la comida (60 µU/ml).

Conclusiones. En el presente estudio se demuestra la existencia de un pico de beta-hidroxibutirato después del desayuno, coincidiendo con unos niveles de AGL y de glucosa muy altos. Este tipo de cuerpos cetónicos desaparece espontáneamente sin necesidad de intervención alguna.

24

REQUERIMIENTOS INSULINICOS EN NIÑOS DIABETICOS EN ESTADIO PREPUBERAL

C. Mustieles, M.B. Roldán, M. Alonso, I. Martínez, R. Barrio

Unidad de Endocrinología Pediátrica. Hospital «Ramón y Cajal». Madrid.

Las necesidades diarias de insulina se modifican a lo largo de la evolución de la diabetes de los niños y adolescentes con diabetes mellitus tipo 1 (DM tipo 1). Durante la pubertad los requerimientos de insulina aumentan y este hecho está en probable relación con una insulinoresistencia y el aumento de hormonas sexuales. El Grupo Finlandés de Estudio de la Diabetes Infantil ha comunicado que las necesidades de insulina también son mayores en niñas prepurales que en niños.

Objetivo. Valorar si existen diferencias en los requerimientos de insulina y grado de control metabólico entre niños y niñas diabéticos en un estadio prepuberal.

Pacientes y métodos. Estudiamos retrospectivamente 59 pacientes (33 niñas y 26 niños) con un tiempo de evolución de la diabetes de 3 años. En el momento del estudio todos los pacientes se encontraban en estadio I de Tanner. Analizamos la edad al diagnóstico, talla (expresada en DT), índice de masa corporal (IMC - DT-), requerimientos de insulina diarios (media de las necesidades 6 meses antes y 6 meses después del momento del estudio), régimen de tratamiento insulínico (convencional o intensificado) y grado de control metabólico (HbA1c media; valor normal: 4,0 ± 0,25).

Resultados. La edad al diagnóstico fue de 4,1 ± 2,5 y la edad media en el momento del estudio fue 7,7 ± 2,5. Los datos comparativos entre niños y niñas se recogen en la tabla:

	Niños (n = 33)	Niñas (n = 26)	p
Edad al diagnóstico	4,8 ± 2,6	4,4 ± 2,3	NS
Edad al estudio	7,9 ± 2,6	7,5 ± 2,4	NS
Talla (DT)	0,31 ± 0,90	0,01 ± 0,86	NS
IMC (DT) (µ/Kg/día)	0,44 ± 1,26	-0,10 ± 0,81	p < 0,05
Insulina (µ/Kg/día)	0,80 ± 0,17	0,83 ± 0,29	NS
HbA1c	6,85 ± 1,26	7,70 ± 1,52	p < 0,05
Tto. convencional/ intensificado	18/15	13/13	NS

Considerando a la población estudiada en dos grupos de edad, menores y mayores de 7 años en el momento del estudio, se objetivó que la diferencia en el grado de control metabólico entre niños y niñas existía sólo en los menores de 7 años.

Conclusiones. En etapa prepuberal las niñas diabéticas presentan un peor grado de control metabólico que los niños. Esto sugiere que probablemente los requerimientos de insulina sean mayores en dicho período.

25

SINDROME DE HARI-AN. A PROPOSITO DE UN CASO

A. Rubira, J.P. López Siguero, S. Romero

Servicio de Pediatría. Hospital G.B. La Serranía. Ronda, Málaga.

Introducción. El síndrome de Hari-An asocia hirsutismo, hiperandrogenismo, resistencia a la insulina y acantosis nigricans. Los pacientes suelen presentar, además, obesidad, talla elevada con rasgos acromegaloides (con GH-IGF-I normales). La patogenia no es bien conocida, aunque podría tratarse de un defecto en los receptores de insulina de membrana, lo que provocaría hiperinsulinemia reactiva, posible causa del hiperandrogenismo, y éste, a su vez, de la acantosis nigricans.

Caso clínico. A.D.S., paciente mujer de 12 años de edad, remitida por acantosis nigricans, para estudio endocrinológico. Antecedentes familiares: sin interés. Antecedentes personales: diabetes gestacional. Crecimiento intrauterino retardado. PRN: 2.000 g. Inicio de sobrepeso y de acantosis nigricans a partir de los 9 años. No menarquia. Exploración física: peso: 75,5 Kg (+ 3DS); talla: 164 cm (+ 1DS). Hiperpigmentación y engrosamiento de pliegues en cuello, axilas e ingles. Dorso de dedos de manos hiperpigmentado. Estrías vinosas en flancos. Rasgos faciales acromegaloides. No axilarquia ni telarquia; pubarquia incipiente. Exploraciones complementarias: hipertrigliceridemia (225 mg%). Perfil glucemia (mg%)-insulina (μ U/ml) tras sobrecarga oral de glucosa: basal: 99-59; 30': 150-121; 60': 141-168; 90': 148-350; 120': 109-251 (hiperinsulinemia). DHA-S: 1.848 ng/ml (elevada). T4L, TSH, PRL, ACTH, cortisol, E-2, GH, IGF-I, 17-OH-P, androstendiona y testosterona basales, normales. Estímulo con ACTH y leuprorelina, normales. EO: 11,5 años. Eco abdominal: esteatosis hepática. Eco y RMN pélvicas: sin quistes ováricos. Evolución: tras instaurar dieta hipocalórica y ejercicio, descienden los triglicéridos y la DHA-S, mejorando la esteatosis hepática y las hiperpigmentaciones cutáneas.

Comentarios. 1. El hirsutismo puede estar ausente en las niñas antes de la pubertad. 2. Deben realizarse estudios metabólicos y hormonales en todo paciente con acantosis nigricans. 3. Buena respuesta clínica y analítica con medidas higiénico-dietéticas.

26

CARCINOMA SUPRARRENAL VIRILIZANTE EN LA INFANCIA

C. Sarrión, M. Gallego, J. Sánchez, A. Monzón, A. Grau, M. Mateos, C. Muñoz, G. Lledo

Unidad de Endocrinología Infantil. Departamento de Pediatría. Hospital Universitario «Doce de Octubre». Madrid.

Introducción. El carcinoma suprarrenal es poco común, constituyendo el 0,4% de los tumores malignos de la infancia. Suele presentarse como masculinización en niñas y pseudopubertad precoz en varones. En este trabajo se describen dos pacientes con carcinoma suprarrenal.

Casos clínicos. Caso 1: Niña, actualmente con 17 años, que debió a los 6 meses con un cuadro de virilización. Antecedentes personales (AP): un hermano intervenido de rhabdomyosarcoma embrionario testicular izquierdo, y otro hermano fallecido a los 8 años por un tumor de plexos coroideos. Exploración física: pubarquia e hipertrofia de clítoris (pseudohermofroditismo femenino estadio I de Prader). En fosa ilíaca izquierda se palpa una masa. En el estudio hormonal la testosterona estaba elevada en sangre y los 17-cetosteroides en orina. El estudio radiológico (ecografía abdominal y urografía) confirmó una masa de 8 x 6 x 4 cm de diámetro. Se procedió a la exéresis quirúrgica con resultado anatomopatológico de carcinoma suprarrenal. Se descartó tratamiento posterior con Op'DDD, dada la alta toxicidad del fármaco y la ausencia de metástasis. Diecisiete años después, la paciente continúa asintomática, con crecimiento y desarrollo puberal normal.

Caso 2. Varón de 10 años y 8 meses de edad que debutó a los 9 años con clínica de dolor abdominal recurrente de un año de evolución. Sin AP de interés. Exploración física: no se palpa masa abdominal. Axilarquia y pubarquia incipiente. Testes estadio II de Tanner. En el estudio hormonal, testosterona: 50 ng% (valores nor-

males hasta los 10 años, menor de 25 ng%) y DHEA-S de 408 μ g% (valores normales hasta los 10 años, menor de 60 μ g%). Gonadotropinas prepuberales. El estudio radiológico (ecografía y TC abdominal) demostró una masa suprarrenal derecha de 3,5 x 5 x 5 cm. Se extirpó quirúrgicamente con corticoterapia perioperatoria sustitutiva. Tampoco precisó quimioterapia con Op'DDD. Quince meses después, los signos puberales han evolucionado a Tanner II-III confirmado con test de LH-RH y la edad ósea está acelerada respecto a la cronológica en +2DS, iniciándose tratamiento con análogos de GnRH a los 10 años y considerándose pubertad precoz central secundaria (RMN hipotálamo-hipofisaria normal).

Comentarios. Como está descrito en la literatura, la mayor parte de estos tumores en la edad pediátrica tienen actividad hormonal, siendo la virilización la presentación clínica más frecuente. Es excepcional la feminización o el hiperaldosteronismo. Subrayar la predisposición genética para presentar carcinoma suprarrenal y otras neoplasias, tanto en los propios enfermos como en sus familiares. De hecho, se puede hablar de «cancer-prone families» (familias con predisposición para el cáncer). Término descrito para familias en las que se observa en diversos hermanos la asociación de tumores de estirpe neural, rhabdomyosarcoma y carcinoma suprarrenal, como en el primer caso presentado. Y recordar la relación entre el carcinoma suprarrenal y enfermedades neoplásicas como el síndrome de Wiedemann-Beckwith, la hemihipertrofia congénita, defectos genitourinarios, hamartomatosos y del SNC.

27

ULTRASONOGRAFIA PELVICA. PUBERTAD PRECOZ

F. Moreno, C. Carles, D. Muro, C. Sanguesa, G. Gutiérrez, V. Albiach

Hospital Infantil «La Fe». Valencia.

Presentamos los resultados de la ultrasonografía pélvica en 13 niñas con una edad media de $7,29 \pm 1,32$ años, diagnosticadas de pubertad precoz, basándonos en la presencia de caracteres sexuales secundarios, aceleración de la maduración ósea, aumento de la velocidad de crecimiento y respuesta puberal en el test de GnRH. En todas se realizó la exploración radiológica antes del inicio del tratamiento con análogos.

De ellas, 9 presentaban pubertad precoz idiopática y 4 secundarias a patología orgánica (3 tumores del SNC, 1 TCE).

En todas se ha calculado el volumen uterino y ovárico según la fórmula de los elipsoides (diámetro longitudinal x anteroposterior x transversal x 0,5233) y se ha clasificado la estructura ovárica según los criterios de S. Salardi, obteniendo los siguientes resultados:

- Volumen uterino medio de $6,43 \pm 5,04$ (VN en niñas ≤ 9 años: $1,3 \pm 0,4$).
- Volumen ovárico medio de $1,94 \pm 1,40$ (VN en niñas ≤ 9 años: $0,7 \pm 0,5$).
- Morfología ovárica: 6 microquísticas; 4 foliculares y 3 homogéneas.

El aumento del volumen uterino y ovárico en nuestras pacientes reflejan el estímulo hormonal y se correlacionan con otros signos de pubertad precoz.

En el 46,15% de nuestras pacientes encontramos un patrón microquístico de la morfología ovárica (patrón típico de la perimenarquia).

La ultrasonografía pélvica realizada con precisión puede aportar datos importantes en el diagnóstico de los trastornos de la pubertad.

28

EL TEST DE SYNACTHEN EN LOS HIPERANDROGENISMOS SUPRARRENALES

J. García, J. Prieto, M. Bueno,
E. Alvarez, J. Cedeño

Unidad de Endocrinología Pediátrica. Hospital Universitario. Salamanca.

El estímulo con ACTH es una prueba de gran ayuda para el estudio de los hiperandrogenismos suprarrenales.

Material y métodos. Recogemos 26 niñas que acudieron a una consulta de Endocrinología Pediátrica durante el año 1998 y a las que se realizó el test de Synacthen (tS) por presentar clínica que hacía sospechar la existencia de hiperandrogenismo. Se inyectó Synacthen, 0,25 mg/iv, y se valoraron a los 0 y 60 minutos las siguientes hormonas: 17-OH-progesterona (17-OH-P), DHEA-S, androstendiona (A4), 11-deoxicortisol (11-DOC) y cortisol (C). Se estudian otras variables: edad, motivo de consulta, datos de exploración y otras hormonas. Ecografías pelvianas, test de Luforan, test de Procrin, etc. Diagnósticos y tratamientos.

Resultados. Edad < 8 años (14); 8-12 años (9); > 12 años (3). Antecedentes familiares: hirsutismo, 12; calvicies, 9; menarquias adelantadas, 8; retrasadas, 5; acné, 3. Datos clínicos: pubarquia prematura o adelantada y/o hirsutismo, 24; acné, 5; sinequia vulvar, 3; alopecia, 2; obesidad, 6; talla alta, 13; leucorrea intensa para su edad, 4; hipertrofia de clítoris, 4; pubertad adelantada, 8; EO avanzada en más de 2 años, 8 y en más de un año, 9. Estudio: 17-OH-P basal superior a 2 ng/ml, 2; tras estímulo (4-10 ng/ml), 2; 3-4 ng/ml, 7. Incremento sobre la basal (x 3), 12; A4 basal elevada, 8 y elevada tras estímulo (x 3), 2; DHEA-s basal elevada, 9; tras estímulo, 2; 11-DOC respuesta superior a 10 ng/ml 1; entre 6 y 10 ng/ml, 6. Testosterona total aumentada en 5 casos y T. libre en un caso; hiperprolactinemia, 4. Ecografía pelviana: ovarios grandes para su edad y desarrollo puberal en 6; estructura de ovario poliquístico, 2. Diagnósticos: hiperplasia suprarrenal congénita no clásica (HSCNC) por déficit de 21-hidroxilasa en 2; HSCNC por probable defecto de 11-hidroxilasa, 1; pubarquia prematura, 7; adrenarquia exagerada (AE) con aumento de 17-OH-P en 1, con aumento de DHEA-S y A4 en 5, con aumento de DHEA-s, 3 y con aumento de A4, 3. Hirsutismos ováricos, 2 e idiopático en 1; y sinequia vulvar sin alteración hormonal en 1. Se propone tratamiento con hidrocortisona en tres casos y con acetato de ciproterona y EE en dos casos.

Comentario. El tS permite detectar HSCNC y formas de AE que deben ser vigiladas especialmente por el riesgo de que acaben dando lugar a hiperandrogenismo ovárico funcional.

29

GINECOMASTIA Y TUMORES DE SERTOLI BILATERALES MÚLTIPLES EN UN NIÑO AFECTO DEL SÍNDROME DE PEUTZ-JEGHERS

M. Herrera, J. Ferragut, M. Caimari, A. Rosell, V. Henales, B. Rituerto, J. Mulet, C. Gómez

Servicios de Radiología, Pediatría, Cirugía Pediátrica y Anatomía Patológica. Hospital «Son Dureta». Palma de Mallorca.

Los tumores testiculares son muy raros en edad prepuberal, y sólo un 5% corresponden a tumores de células de Sertoli. Ocasionalmente se asocian al síndrome de Peutz-Jeghers (SPJ).

Presentamos un niño que, a los 3 años, desarrolló oclusión intestinal por invaginación producida por un pólipo hamartomatoso. Por fibroendoscopia y tránsito se demostró poliposis gástrica generalizada.

A los 4 años consulta por ginecomastia bilateral de 2 meses de evolución. A la exploración los testes estaban agrandados (10 ml), con consistencia dura y contorno irregular. No presentaba vello axilar ni pubiano, y el pene era de dimensiones normales. En región perioral y mucosa bucal se observaron lesiones hiperpigmentadas características del SPJ.

Los estudios hormonales (FT4, TSH, PRL, testosterona, 17-OH-P, progesterona, cortisol, Δ_4 A, 17 β -E2, FSH, LH) y los marcadores tumorales (β -HCG, AFP) fueron normales. La edad ósea era de 6 años. Por ecografía se visualizaron múltiples imágenes ecogénicas de 1 a 6 mm, en ambos testículos, y una imagen quística de 18 x 7 mm, con un nódulo mural en el teste derecho. La ecografía abdominal y tiroidea, y la TAC craneal, torácica y abdominal, fueron normales.

Se intervino con sospecha de tumor bilateral de células de Sertoli, extirpándose el testículo derecho por su mayor afectación y la etiología incierta de la lesión quística. Al estudio histológico se hallaron escasos túbulos seminíferos de aspecto neoplásico y tamaño aumentado, rodeados de material eosinófilo y con focos de calcificación que confirmaban el diagnóstico clínico.

En nuestro paciente destacamos la precocidad de aparición y diagnóstico del SPJ, la semiología ecográfica atípica de los tumores testiculares y la encuesta familiar negativa.

El carácter autosómico-dominante del SPJ obliga a efectuar un seguimiento familiar y del paciente, por el riesgo aumentado de neoplasias digestivas y extradigestivas.

30

TUMOR DE LAS CELULAS DE SERTOLI EN UN NIÑO CON SÍNDROME DE PEUTZ-JEGHERS (SPJ)

A. Rodríguez¹, J.R. Arnao¹, F. Anaya¹, M.D. Rodríguez-Arno¹,
P. Galarón², R. Luque³, E. Alvarez⁴

¹Unidad de Metabolismo y Desarrollo, ²S. Oncología, ³S. Cirugía. Departamento de Pediatría. ⁴Departamento de Anatomía Patológica. H.G.U. «Gregorio Marañón». Madrid.

Introducción. El SPJ es una enfermedad hereditaria autosómica dominante caracterizada por pólipos hamartomatosos gastrointestinales y pigmentación melánica mucocutánea. En la niña están descritos tumores ováricos. En el niño son excepcionales los tumores testiculares. La orquidectomía bilateral ha sido el tratamiento más utilizado, dada su posible malignización. Presentamos el caso de un niño con SPJ, ginecomastia y tumor bilateral de las células de Sertoli.

Caso clínico. Varón de 9 años y 9 meses de edad, con SPJ que presenta ginecomastia, pubarquia, vello axilar y aceleración del crecimiento desde los 8 años y medio, progresivamente en aumento. No recibe medicaciones ni aporte hormonal exógeno. En su historia personal destaca la extirpación de un pólipo gástrico a los 4 años y una invaginación yeyuno-yeyunal con resección intestinal a los 6 años de edad. Historia familiar: padre con SPJ, fallecido a los 33

años por cáncer de colon y único hermano, de 16 años, afecto de SPJ.

Exploración. Peso: 44,5 Kg (> +3DS); Talla: 148,5 cm (+3DS). Melanosis perioral. Cicatriz media abdominal. Ginecomastia bilateral 5 x 5 cm sin galactorrea. Genitales masculinos normales. Ambos testes escrotales, homogéneos, de consistencia normal, volumen 4 cc. Vello axilar y pubiano en estadio A2P3 de Tanner. Tiroides y resto de exploración normal.

Datos complementarios. Edad ósea: 12 años y 6 meses (Greulich y Pyle). B-HCG, alfa-fetoproteína, cortisol, androstendiona, DHEAs, 17-OHP y prolactina: normales. Testosterona 0,2 ng/ml, estradiol < 10 pg/ml. Test de GnRH: FSH y LH respuesta prepuberal. Cariotipo 46XY. Ecografía testicular: microlitiasis testicular bilateral. Se realiza orquidectomía izquierda. Anatomía patológica: testículo prepuberal. Tumor multicéntrico de los cordones sexuales con estructuras anulares multifocal y pequeños focos microinfiltrantes diseminados; se observan zonas involucionadas. Se decide mantener actitud expectante con el teste derecho, con controles clínicos y ecográficos periódicos.

Comentarios. El tumor de las células de Sertoli se puede desarrollar en niños con SPJ. Se asocia con efectos estrogénicos como ginecomastia bilateral y aceleración de la maduración ósea, probablemente por aumento de actividad aromatasa intratesticular, secundario a un aumento de transcripción del gen de la aromatasa P450. El tratamiento de los pacientes con tumor testicular bilateral es complejo e incluye la orquidectomía bilateral inmediata o aplazada. En este caso las características histológicas del tumor, con áreas involucionadas espontáneamente, permiten conservar el teste derecho, manteniendo estrecha vigilancia. Junto a la gastroscopia y colonoscopia, en los pacientes con SPJ se debe realizar periódicamente exploración testicular clínica y ecográfica, dado el riesgo de desarrollar tumores testiculares. Si aparece ginecomastia, es necesario el estudio anatomopatológico del testículo.

31

SÍNDROME DE SWYER CON GONADBLASTOMA BILATERAL

S. Ramírez¹, M.P. Gutiérrez¹, M.J. Alcázar¹,
M.J. Carnicero¹, G. Folgueira², J.M. Rodríguez³

¹Serv. de Pediatría. ²Serv. de G. y Obstetricia. ³Serv. de A. Patológica.
Hospital Universitario de Getafe. Madrid.

Introducción. El síndrome de Swyer (disgenesia gonadal pura) es una alteración en el desarrollo de la gónada fetal, que produce una anomalía en la diferenciación sexual, caracterizada por la presencia de cariotipo 46XY en un sujeto con fenotipo femenino normal, sin estigmas turnerianos (aunque a veces presenta un aspecto eunucoide con talla alta), junto con gónadas fibrosas indiferenciadas («cintillas ováricas»). Suelen consultar por amenorrea 1ª y/o retraso puberal. En un importante porcentaje de casos, se objetiva al diagnóstico la presencia de tumoraciones ováricas, siendo la más frecuente el gonadoblastoma, seguido del disgerminoma. Presentamos un caso de síndrome de Swyer con gonadoblastoma bilateral.

Caso clínico. Adolescente de 14,9 años, que acude a urgencias por presentar desde hace más de un año dolor abdominal en FII, que recidiva mensualmente, de 1-2 días de duración. A los 14 años inicia axilarquia y pubarquia, no menarquia ni telarquia hasta la actualidad. En los antecedentes familiares destaca la importante car-

ga neoplásica presente en la familia (padre, abuela y varios tíos fallecidos por diversas neoplasias). Menarquia materna a los 13 años; en la hermana de 24 años, menarquia a los 16; en hermana de 26 años, estirón puberal a los 14.

La paciente presenta: Ec: 14,9 a., Et: 13,5 a., EO: 13 a., T: 158,5 cm; DS: -0,5, P30, P: 54,2 Kg (P65), desarrollo puberal: S₁, P₂, A₁, no M; talla diana: 160,5 cm (P₃₉, DS -0,3); predicción de talla adulta (TW2): 164,4 (P₆₄, DS +0,4).

Pruebas complementarias. FSH: 100 µUI/ml, LH: 35 µUI/ml, E2: 6,1 pg/ml, PRL: 21 ng/ml; resto del estudio hormonal: normal. ECO ginecológica: hipoplasia uterina; ovario derecho: 1,3 x 0,9 cm, sin folículos; ovario izquierdo: no visualizable; cariotipo: 46XY; cariotipo de tejido procedente de cintillas ováricas: 46XY. RM cráneo: normal; ECO abdominal: normal; urografía: normal. Histología de cintillas ováricas: gonadoblastoma bilateral. Pendiente de completar estudio (cariotipo y gonadal) familiar.

Conclusiones. 1. Aportamos un nuevo caso de síndrome de Swyer que asocia gonadoblastoma bilateral a su diagnóstico. 2. El retraso puberal presentado en su hermana motivó la presunción de retraso puberal constitucional en la paciente por su pediatra. 3. La herencia heterogénea observada en este síndrome obliga al estudio de los hermanos de ambos sexos.

32

RESPUESTA PITUITARIA Y OVARICA AL ESTIMULO CON ACETATO DE LEUPROLIDE EN PACIENTES CON ANOREXIA NERVIOSA

J. Bel, M.L. Granada, I. Salinas, S. Martín, L. Sánchez-Planell
Hospital «Germans Trias i Pujol». Badalona, Barcelona.

La anorexia nerviosa se caracteriza por conducta restrictiva alimentaria que desemboca en desnutrición grave y se acompaña de amenorrea por hipogonadismo hipo-gonadotropo. La recuperación ponderal no siempre se acompaña de reanudación de la función menstrual, que puede demorarse meses a pesar de un buen estado nutricional.

Objetivo. Estudiar la respuesta pituitaria y ovárica a la estimulación aguda con el análogo de GnRH acetato de leuprolide (L) en 22 pacientes con anorexia nerviosa (AN) hiponutridas (22 ± 4 años, 14,8 ± 1 Kg/m²), 11 AN tras recuperación ponderal con persistencia de amenorrea (ANR) (22 ± 3 a., 18,9 ± 1,8 Kg/m²), 13 mujeres normoponderales y menstruaciones regulares (C) (28 ± 6 años, 20,1 ± 2,4 Kg/m²) y 13 niñas prepuberales normoponderales (PreP) (8 ± 1 a.).

Método. En todas se realizó una prueba de estímulo agudo con L (500 µg s.c.) y se valoró LH y FSH basal y 3 horas; y estradiol (E2) basal y 24 h, medidas por inmunoquimioluminiscencia. En las C se realizó al inicio de fase folicular. En las pacientes AN y ANR se determinó la leptina sérica e IGF-I basales por RIA.

Resultados. La recuperación ponderal implicó un aumento significativo de la leptina, el IGF-I en las ANR, respecto a las AN. No se observaron diferencias significativas en el BMI entre controles y ANR. No hay diferencias entre las concentraciones séricas basales de E2, LH y FSH entre AN y PreP, ni entre ANR y C. La LH y E2 estimulados fueron significativamente superiores en ANR y C respecto a AN y ésta superior a las PreP; mientras que no hubo diferencias significativas entre los grupos, en cuanto a la respuesta FSH.

Conclusiones. Las concentraciones hormonales basales no difieren entre AN y PreP; sin embargo, el estímulo con L evidencia una respuesta LH y E2 mayor en AN. Las pacientes ANR con recuperación ponderal demostrada desde el punto de vista bioquímico por el aumento de la leptina y el IGF-I tienen una respuesta hipofisaria y ovárica similar a los controles sanos, a pesar de lo cual no menstrúan.

33

EFICACIA DE LA TERAPIA CON KETOCONAZOL EN EL CONTROL DEL HIPERCORTISOLISMO POR ENFERMEDAD DE CUSHING EN EL NIÑO

J.L. Lechuga¹, J. Caro, F. Carral², J. Merino¹

¹Unidad de Endocrinología Pediátrica. S. de Pediatría.

²S. de Endocrinología. Hospital Universitario «Puerta del Mar». Cádiz.

Introducción. El síndrome de Cushing es raro en niños y en adolescentes. En la actualidad, las únicas alternativas terapéuticas son la cirugía y la radioterapia, quedando el tratamiento farmacológico sólo como una alternativa temporal de control del hipercortisolismo. El ketoconazol es considerado en la actualidad como tratamiento médico de elección en la mayoría de pacientes con enfermedad de Cushing, demostrándose su utilidad en obtener una rápida y mantenida normalización del cortisol plasmático y urinario. Sin embargo, existe poca experiencia en el tratamiento a largo plazo con ketoconazol en niños con enfermedad de Cushing.

Caso clínico. Presentamos el caso de una niña de 6 años y 3 meses de edad diagnosticada a raíz de estudio de obesidad ($P > 97$, talla baja (P4) e HTA ($P > 97$), de enfermedad de Cushing y ACTH-dependiente de origen hipofisario sin tumor demostrable. En espera de tratamiento definitivo, la paciente recibe durante 24 meses tratamiento con 400 mg diarios de ketoconazol. Tras este período han disminuido claramente tanto los signos clínicos de enfermedad de Cushing como las cifras de TA, habiendo pasado la velocidad de crecimiento de 1,13 a 6,4 cm/año. Los niveles de cortisol plasmático y urinario se han normalizado completamente, permaneciendo las cifras de ACTH en límite superior de la normalidad. Como efecto secundario menor ha presentado hipertransaminemia leve reversible. Las distintas pruebas de imagen realizadas persisten negativas.

Conclusiones. El ketoconazol puede considerarse el tratamiento médico de elección, cuando se requiera, en la mayoría de casos de los pacientes (adultos o niños) con enfermedad de Cushing. Con dosis relativamente bajas (en este caso 400 mg diarios) es posible conseguir la rápida y mantenida reducción del cortisol plasmático y urinario, disminuir los estigmas cushingoides e incrementar significativamente la velocidad de crecimiento. Probablemente nuestro caso puede ser el único descrito hasta la actualidad tratado con ketoconazol como única terapia con tan larga evolución y con resultados satisfactorios.

34

HIPERPLASIA SUPRARRENAL CONGENITA POR DEFICIT DE 21-HIDROXILASA: N493S, ¿MUTACION O POLIMORFISMO?

C. Quinteiro¹, L. Loidi¹, A. Vega¹, C. Ruiz Ponte¹, F. Domínguez¹, J. Barreiro², M. Pombo²

¹U. de Medicina Molecular. ²S. de Endocrinología Pediátrica. C.H.U.S. Santiago de Compostela.

La causa más frecuente de hiperplasia suprarrenal congénita es el déficit de 21-hidroxiilasa, en el 80% de los casos causada por mutaciones puntuales del gen CYP21B. El cambio en el exón 10 del gen CYP21B provoca la sustitución en el residuo 493 del extremo C-terminal del enzima 21-hidroxiilasa de una asparragina por una serina.

Ya que no se ha estudiado el efecto que este cambio produce en la actividad enzimática de la 21-hidroxiilasa y de que se ha encontrado en individuos sanos, nos propusimos estudiar su frecuencia en nuestros pacientes afectados de hiperplasia adrenal congénita por déficit de 21-hidroxiilasa y en individuos sanos.

Se amplificó por PCR un fragmento del gen CYP21B con primers específicos para evitar la amplificación del pseudogén CYP21A y posteriormente se secuenció el exón 10 del gen.

La frecuencia del cambio N493S es del 84% en los cromosomas sanos y del 86,8% en los cromosomas portadores de mutaciones causantes de la enfermedad.

Como conclusión pensamos que el cambio N493S es un polimorfismo que se presenta con elevada frecuencia en nuestra población y que no afecta a la actividad enzimática ya que se encuentra en homocigosis en individuos sanos. Además su frecuencia no es significativamente diferente entre individuos sanos y afectados.

35

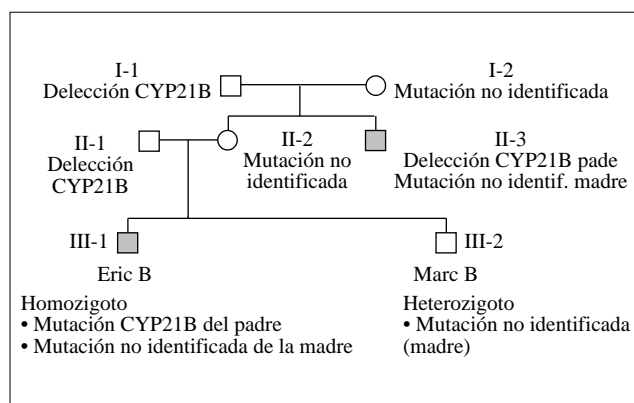
ESTUDIO CLÍNICO Y DE GENÉTICA MOLECULAR EN UNA FAMILIA CON DEFICIT DE 21-HIDROXILASA

J.M. March, F. Ballesta, M. Aliart, S. Nevot
Hospital General de Manresa. Manresa, Barcelona.

Objetivo. Estudio de una familia con déficit de 21-hidroxiilasa.

Material y métodos. Estudio clínico, analítico y de genética molecular (Hospital Clínico de Barcelona) de la familia en estudio. En el brazo corto del cromosoma 6 se encuentra el gen activo para la 21-hidroxiilación CYP21B y el pseudogén CYP21A.

Resultados. En abril de 1997, el recién nacido (RN) varón E.B. presenta síntomas de pérdida salina. Análisis: 17-OH-progesterona > 25 ng/ml. Testosterona 25,45 pg/ml. D4 androstendiona > 10 ng/ml. DHA-sulfato 86 mcg/dl, aldosterona 1.077 pg/ml. En mayo de 1998 el RN varón M.B. es normal con analítica compatible para heterocigosis de HSC. Se realiza estudio familiar.



Conclusiones. Existencia de mutaciones no identificadas del gen de la 21-hidroxiilación.

TALLA BAJA FAMILIAR. NUEVA MUTACION EN EL GEN DEL RECEPTOR DE GH

J. Barreiro, C. Quinteiro, P. Mosteiro, L. Loidi, R. Castro, M. Pombo

Departamento de Pediatría. Hospital Xeral de Galicia. Santiago de Compostela.

Exponemos el caso de una paciente de 11 años de edad diagnosticada de talla baja familiar. Fenotípicamente la paciente es normal, presentando talla inferior a P3 (percentil 3), edad ósea concordante, velocidad de crecimiento normal y pronóstico de talla adulta inferior a P10 (percentil 10). La secreción media integrada de GH y el test de estimulación fueron normales.

En el análisis por SSCP, tras amplificación por PCR del gen del receptor de GH, se demuestra la existencia de una mutación en heterocigosis que afecta al exón 10a, que codifica la parte intracelular de la proteína y se corresponde con el cambio aminoacídico de arginina a cisteína, en el codón 386.

Ante dicho hallazgo se amplió el estudio al resto del grupo familiar, y en el padre de la paciente, que presenta talla inferior a P3, se ha detectado la misma mutación.

TRATAMIENTO PRENATAL DE LA HIPERPLASIA SUPRARRENAL CONGENITA. A PROPOSITO DE UN CASO

M. Mateos¹, M. Gallego¹, J. Sánchez¹, C. Orbea², A. Grau¹, E. López-Laso¹, A. Monzón¹, M. Muñoz¹, C. Sarrión¹, B. Ezquieta³, G. Lledo¹

¹Sección de Endocrinología Pediátrica, ²Servicio de Neonatología, Hospital «12 de Octubre». ³Unidad de Genética Molecular, Hospital «La Paz». Madrid.

Introducción. La hiperplasia suprarrenal congénita (HSC) se debe a una deficiencia de 21-hidroxilasa. El objetivo del tratamiento prenatal es evitar la virilización intrauterina de los genitales externos en los fetos femeninos afectados. Presentamos un nuevo caso en el que el tratamiento prenatal ante la sospecha de HSC ha sido beneficioso.

Caso clínico. Mujer embarazada de 7 semanas de edad gestacional, madre de una niña enferma de HSC por déficit de 21-hidroxilasa y de otra niña portadora sana/heterocigota. Dado que podía ser portadora de un feto afectado de la misma enfermedad, se inició en el momento de conocer su estado de gestación, tratamiento oral con dexametasona (0,5 mg/8 horas). Técnicamente no fue posible la biopsia de vellosidades coriales. Se realizó amniocentesis a las 14 semanas de edad gestacional, evidenciándose feto femenino, por lo que se continuó el tratamiento hasta la finalización del embarazo. A las 39 semanas de embarazo nació una niña que pesó 2.290 g, con genitales externos femeninos normales y luxación de ambas rodillas. A las 24 horas de vida se pautó hidrocortisona oral a la niña fuese o no afecta de HSC, por haber recibido corticoterapia durante el embarazo. A las 48 horas de vida se realizó detección precoz de HSC, obteniéndose niveles normales de 17-alfa-hidroxiprogesterona. Se suspendieron por completo los corticoides a los 11 días de vida, realizándose nueva determinación de 17-alfa-hidroxiprogesterona a las 48 horas, momento en el cual la paciente comenzó con decaimiento, vómitos y descenso del sodio plasmático (121 mEq/L) con aumento de la pérdida de sodio en ori-

na (114 mEq/L en orina de 24 horas); presentaba, asimismo hipertensión arterial y glucosa en límite alto. En la gasometría se objetivó acidosis metabólica compensada. Se instauró tratamiento con aportes de sodio. Ese día se informó que la última determinación de 17-alfa-hidroxiprogesterona había resultado positiva, confirmando el déficit de 21-hidroxilasa (valor de 17-alfa-hidroxiprogesterona a las 48 horas de la suspensión de hidroaltesona: 469 nmoles/L). Se le administró un bolo de 50 mg de actocortina i.v. y posteriormente una perfusión de actocortina (400 mg/m²/24 horas) y flurohidrocortisona v.o. (0,1 mg/14 horas). Se realizó estudio de ADN a toda la familia. La luxación de ambas rodillas se corrigió según tratamiento habitual, iniciando la deambulación a los 12 meses.

Comentarios. El uso de dexametasona v.o. materna desde el primer trimestre del embarazo ha prevenido o aminorado la virilización en el 75% de los fetos femeninos afectados de HSC. Tras una década de tratamiento prenatal de la HSC, el beneficio obtenido es superior a los riesgos tanto para la madre como para el feto femenino.

ESTUDIO DEL GEN DE LA 21-HIDROXILASA EN LAS FORMAS NO CLASICAS DE HIPERPLASIA SUPRARRENAL CONGENITA (HSC)

N. Potau, L. Ibáñez, S. Riqué, M. Gussinyé, E. Vicens-Calvet, A. Carrascosa

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

La respuesta de la 17-hidroxiprogesterona (17-OHP) a los 60 minutos post-ACTH es determinante para el diagnóstico de las formas no clásicas de HSC. Sin embargo, no existe un consenso sobre cuál es el valor límite de respuesta patológico que conlleve la existencia de dos alelos mutados.

Se estudiaron 33 pacientes con sintomatología clínica de hiperandrogenismo (pubarquia prematura, hirsutismo o alteraciones menstruales) a los que se realizó un test del ACTH (0,250 mg/IV) para la determinación de 17-OHP basal, y a los 60 minutos post-ACTH. Se realizó la extracción del ADN genómico a partir de leucocitos periféricos. Mediante la amplificación por PCR con cebadores alelo-específicos se estudiaron las siguientes mutaciones puntuales (Val 281 Leu, Pro 30 Leu, Pro 453 Ser, Ile 173 Asn, Arg 357 Trp, Intr 2, Cluster 6, gln 318 stop, Gly 292 Ser, Ins T, Arg 484 Pro, Arg 484 fr, Trp 406 stop, splicing intron 7 (GT-CT), introduciendo en cada serie de amplificaciones controles positivos y negativos.

Los pacientes con respuesta de la 17-OHP a los 60 minutos superior a 2.000 ng/dl (18/33; 54,5%) fueron catalogados de homocigotos para una mutación o heterocigotos compuestos. Las mutaciones más frecuentes fueron la Val 281 Leu en homocigosis (12/18; 66,6%) y con menor frecuencia se detectó el intron 2, la Pro 30 Leu, Pro 453 Ser, Gly 292 Ser y la Ile 173 Asn en heterocigosis.

Los pacientes con respuesta de la 17-OHP a los 60 minutos post-ACTH inferior a 2.000 ng/dl fueron heterocigotos simples y dos de ellos heterocigotos compuestos.

Los resultados obtenidos parecen indicar que la forma no clásica de HSC conlleva una respuesta de la 17-OHP post-ACTH superior o igual a 2.000 ng/dl, aunque no puede descartarse la positividad del diagnóstico genético en los valores comprendidos entre 1.000 y 2.000 ng/dl.

PUBARQUIA PRECOZ EN EL VARÓN: UNA VARIANTE NORMAL DEL DESARROLLO

L. Ibáñez, N. Potau, C. Sánchez-Ufarte, S. Riqué
Hospital Materno-Infantil «Vall d'Hebron».
Hospital de Viladecans. Barcelona.

La pubarquia precoz (PP) en las niñas debida a adrenaquia prematura se asocia con un peso bajo al nacer y con alteraciones endocrino-metabólicas tales como hiperinsulinismo, hiperandrogenismo ovárico y un perfil lipídico alterado. Hemos estudiado si estas alteraciones también están presentes en los niños con PP (aparición del vello pubiano antes de los 9 años). La población de estudio estaba constituida por un grupo de niños con antecedentes de PP (n = 29; edad: 7-15 años) y un grupo control [C (n = 29; edad: 5-15 años)], clasificados según volumen testicular y niveles de testosterona basal en prepuberales, puberales y post-puberales. En todos los pacientes la PP era debida a adrenaquia prematura, y ninguno presentaba una forma tardía de hiperplasia suprarrenal congénita. En todos los casos se constató el peso al nacer (PN) y la edad gestacional (EG), y se realizó una sobrecarga oral de glucosa estándar, con determinación de glucosa e insulina a los 0, 30, 60 y 120 minutos; medición basal de IGF-I, IGFBP-1, IGFBP-3 y sex hormone-binding globulin (SHBG), y se calculó el área bajo la curva para la glucosa (MBG) y la insulina (MSI).

Los valores para los parámetros estudiados fueron similares en pacientes y C en todos los estadios puberales estudiados (tabla, valores = media ± ES).

	Prepuberales		Puberales		Post-puberales	
	C (n = 9)	PP (n = 11)	C (n = 7)	PP (n = 7)	C (n = 13)	PP (n = 11)
SDS PN	0,13±0,19	0,29±0,17	0,33±0,17	0,24±0,20	-0,07±0,17	0,25±0,16
EG (semanas)	39,3±0,24	39,29±0,30	39,5±0,37	39,4±0,30	39,2±0,21	39,0±0,89
IGF-I (ng/mL)	186±17	188±36	207±13	215±8,0	386±24	412±22
IGFBP-1 (µg/L)	83±5	81±7	60±3	59±3,0	45±4	63±3
IGFBP-3 (mg/L)	3,2±0,2	3,9±0,2	3,9±0,3	3,5±0,1	5,2±0,2	5,3±0,2
SHBG (µg/dL)	2,8±0,2	2,4±0,2	2,1±0,1	2,1±0,1	1,2±0,1	1,1±0,1
MSG (mmol/L)	6,7±0,4	6,6±0,3	6,9±0,2	7,1±0,1	6,5±0,1	6,9±0,2
MSI (mU/L)	29,7±4,7	34,4±3,4	45,7±4,9	45,2±11,7	49,0±3,9	39,4±2,8

La PP en el niño no se asocia a alteraciones endocrino-metabólicas ni a un peso bajo al nacer. Estos resultados permiten afirmar que la PP en el varón puede considerarse, a diferencia de lo que ocurre en las niñas, como una variante normal del desarrollo.

HIPOALDOSTERONISMO CAUSADO POR DEFICIT DE CORTICOSTERONA METIL-OXIDASA I (COM I). ANALISIS BIOQUIMICO Y GENETICO DE DOS CASOS

J.P. López Siguero¹, E. García¹, M. Peter², W.G. Sipell²,
M.J. Martínez-Aedo¹

¹Hospital Materno-Infantil, Málaga. ²Christian-Albrechts University,
Kiel (Germany).

Los defectos finales en la producción de aldosterona se deben a insuficiente actividad enzimática de la aldosterona sintetasa (cor-

ticosterona metil-oxidasa I y II). En ambos casos el defecto se transmite de forma autosómica recesiva y se presenta como una causa rara de síndrome pierde-sal en el lactante.

Casos clínicos. Los dos casos son de sexo femenino, de 30 (caso 1) y 54 (caso 2) días de edad al inicio de la enfermedad. No hubo consanguinidad. Clínica de fallo de medro con presentación aguda de síndrome pierde-sal y deshidratación. Existía hiponatremia, hiperkalemia, hipoaldosteronismo (0,16 y 0,05 nmol/l) y elevada actividad de la renina plasmática (32 y 36 ng/ml/h). Ambos casos se trataron con cloruro sódico y 9 alfa-fluorhidrocortisona, y evolucionaron bien.

Se realizó un análisis multiesteroide basal y tras ACTH (radioinmunoanálisis tras extracción y separación por cromatografía) con los siguientes resultados antes y tras estímulo:

	Corticosterona (B)	18-OH-Corticosterona	18-OH-DOC
Caso 1 (PRR)	4,92/19,6 ng/ml	0,49/1,22 ng/ml	0,36/1,68 ng/ml
Caso 2 (NVM)	7,55/37,1 ng/ml	0,31/2,32 ng/ml	0,46/1,05 ng/ml

Los valores de aldosterona fueron indetectables en ambos casos. Los valores de B fueron elevados y los de 18-OH-B y 18-OH-DOC, bajos. En sangre total y amplificación por PCR de los 9 exones del gen CYP11B2 se identificaron las siguientes alteraciones:

Caso 1. Se identifican dos mutaciones puntuales en hemocigosis: ácido glutámico (198) por ácido aspártico, GAA → GAC en exón 3; valina (386) por alanina, GTG → GCG en exón 7.

Caso 2. Se identificaron dos mutaciones en heterocigosis: tirosina (266)-stop, TAC → TAA en exón 4; leucina (324) por glutamina, CTG → CAG en exón 6. El análisis de los padres confirma las mutaciones; la madre es heterocigota para tirosina (266) y el padre para leucina (324).

Comentarios. Se describen dos casos de déficit de CMO I, ante su rareza en raza caucásica. Las mutaciones descritas en estas pacientes no han sido publicadas en casos previos, aunque están pendientes de confirmación por estudios in vitro.

TALLA BAJA PSICOSOCIAL: RETRASO DE CRECIMIENTO EN NIÑOS INGRESADOS EN UN «CENTRO DE ACOGIDA»

J. Bel¹, A. Natal¹, M.L. Granada², F. Cachadiña¹,
E. Ortega¹

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

Introducción. El retraso de crecimiento asociado a maltrato y/o abandono infantil es una entidad bien definida, cuya incidencia no parece disminuir en las sociedades desarrolladas. Nuestro estudio analiza la incidencia de talla baja y/o malnutrición en una cohorte de niños ingresados en un «Centro de Acogida».

Metodología. Estudio retrospectivo de un grupo de 118 niños (47 varones, 71 mujeres), de edades comprendidas entre el período neonatal y los 15 años, ingresados en el Centro de Acogida Estels de la Generalitat de Catalunya, en el período abril de 1995 a octubre de 1998. Los motivos del ingreso fueron maltrato, abandono y/o desamparo. Se dividen los niños en tres grupos, en función de la edad al ingreso: menores de 2 años (44 niños), entre 2 y 8 años (38 niños) y mayores de 8 años (36 niños). El análisis auxológico

comprende talla, peso y perímetro cefálico al ingreso y alta del Centro. Se considera catch-up presente si: talla al alta (DE) > talla al ingreso (DE). Estándares de crecimiento utilizados: Hernández M y cols. Madrid: Garsi, 1988. Estancia media en el Centro de 229 días y máxima de 863 días. Se descartan los niños con patología específica que condicione retraso de crecimiento.

Resultados. Resultados globales: peso < 2DE: al ingreso, el 8,5% de los niños; al alta el 5,1%; talla < 2DE: ingreso 26,2%, alta 19,5%; perímetro cefálico < 2DE: ingreso 25,6%, alta 20%. Sesenta y un niños (51,7%) han presentado catch-up y 15 de ellos presentan una recuperación de talla > 0,5DE. La talla ($r = -0,5$) y el peso ($r = -0,4$) al ingreso presentan correlación significativa con el catch-up.

Resultados según edad: 1) menores de 2 años: peso < -2DE: al ingreso 9 (20,5%) niños; al alta, 6 (13,6%) niños; peso (media): ingreso -1,0DE, alta -0,72DE, $p = 0,03$; talla < -2DE: ingreso, 20 (45,5%); alta, 14 (31,8%); talla (media): ingreso -1,77DE; alta -1,51DE, $p = 0,02$; perímetro cefálico < -2DE: ingreso, 10 (25%); alta, 6 (20%); 26 niños (59%) presentaron catch-up. 2) 2-8 años de edad: peso < -2DE: ingreso, un niño (2,6%); peso (media): ingreso -0,24DE; alta -0,05DE, $p = 0,03$; talla < -2DE: ingreso, 5 (13,2%); alta, 4 (10,5%); 18 niños (47%) presentaron catch-up. 3) mayores de 8 años: peso < -2DE: ingreso, 1 (2,8%); talla < -2DE: ingreso, 7 niños (19,4%); alta, 5 (13,9%).

Conclusiones. 1. La cuarta parte de los niños ingresados en el Centro de Acogida Estels presentan talla baja al ingreso. 2. La mitad de los niños ingresados presentan catch-up. 3. Los menores de 2 años son los más afectados y los más beneficiados de su paso por el Centro de Acogida.

42

REVISIÓN DEL SÍNDROME DE SIMPSON-GOLABI

M.A. Molina, F. Rubio, S. Fdez. Revuelta, M. Francis,
I.G. Casado, R. Gracia

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

Introducción. El síndrome de Simpson-Golabi (SG) se caracteriza por hipercrecimiento de comienzo prenatal, retraso psicomotor, hipotonía y dismorfias craneofaciales, viscerales y esqueléticas. Hay una gran variabilidad de expresión inter e intrafamiliar. Está ligado al cromosoma X y las mujeres portadoras presentan manifestaciones leves. La etiología se debe a múltiples delecciones del gen glypican GPC3, con papel controlador del crecimiento del tejido mesodérmico. Existe falta de correlación entre fenotipo y localización de la mutación. El miembro de la familia glypican OCI-5/GPC3 induce a apoptosis o inhibición de crecimiento de una línea celular específica durante el desarrollo, mecanismo posiblemente responsable del fenotipo de SG.

Casos clínicos. Presentamos 4 varones de edades entre 8 y 15,5 años. Uno de ellos con antecedente familiar de neoplasia. Las medias de sus tallas genéticas eran de 175 cm (168-180). Todos ellos presentaban:

- Retraso psicomotor y escolar, problemas del lenguaje y conducta de distintos grados.
- Rasgos craneofaciales peculiares. Macrocefalia.
- Dismorfias en manos y pies, pectum excavatum. En 3 niños, cifosis D-L o cifoescoliosis y pterigium.
- Astigmatismo, hipermetropía o estrabismo.

Sólo en dos niños existían dismorfias viscerales: un niño con hepatopatía crónica y esplenomegalia desde 1 año de edad (esplenectomía a los 14 años), hernia inguinal intervenida a los 5 años, DAP sin tratamiento y retraso puberal con talla en P50 y edad ósea retrasada. El otro niño con hidrocefalia por estenosis de Acueducto de Silvio, situs inverso visceral, estenosis subaórtica, ectasia piélica y reflujo V-U, pubertad adelantada neuropática y edad ósea acelerada. Ambos casos con pronóstico de talla adulta alta. Otros dos niños con crecimiento en P90-97 desde siempre y EO normal.

Conclusión. Es importante el diagnóstico por el aumento de riesgo de arritmias cardíacas y desarrollo de tumores embrionarios. Expresión muy variable y múltiples mutaciones genéticas. El hipercrecimiento puede no ser prenatal sobre todo en niños con graves malformaciones viscerales.

43

ALTERACIONES HEMATOLOGICAS EN EL SÍNDROME DE NOONAN (SN)

C. Esteve¹, C. Azcona¹, J.A. Páramo², V. Alzina¹

¹Dptos. Pediatría y ²Hematología. Clínica Universitaria. Universidad de Navarra. Pamplona.

Introducción. No se conoce con exactitud la incidencia de complicaciones hemorrágicas ligadas a trastornos de la hemostasia en el SN ya que no siempre se realiza un estudio sistemático. Describimos el cuadro clínico y alteraciones hematológicas en un paciente con SN.

Paciente y métodos. Niña de 11 años afecta de cardiopatía congénita (persistencia del conducto arterioso, comunicación interauricular y estenosis pulmonar), talla baja y fenotipo Noonan. Antecedentes de hipotiroidismo transitorio hasta los 5 años de vida. No había recibido tratamiento analgésico ni antiinflamatorio en las semanas previas al estudio. Las pruebas realizadas fueron: hemograma y estudios de coagulación (TP, TTPA, fibrinógeno, factores de coagulación) y función plaquetaria: determinación del tiempo de obturación con el sistema PFA y tiempo de hemorragia.

Resultados. El recuento de las tres series hematológicas fue normal. TP 13 seg (88%); TTPA prolongado (ratio 1,5); fibrinógeno y dímero D normales; anticoagulante lúpico negativo; factores VIII: 88%, XI: 44% y XII: 50% (VN: 60-120%). Función plaquetar: tiempo de hemorragia (9,5 min); tiempo de obturación mediante sistema PFA, Col/Epi > 300 s y Col/ADP > 300 S (N < 120 s).

Conclusiones. En nuestra paciente hemos observado alargamiento del TTPA y déficit de factores del sistema de contacto de la coagulación sanguínea (XII y XI). Asimismo, hemos detectado una marcada alteración de la función plaquetar, aspecto de la hemostasia que no ha sido previamente estudiado en otros pacientes con SN. El análisis de la función plaquetaria con sistemas tipo PFA puede ser un método útil de screening de las alteraciones hemostáticas ligadas al SN.

44

SÍNDROME DE MULIBREY. A PROPOSITO DE UN CASO

M. Temboury, V. González, M.I. Martín,
L. Moreno

*Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos, Hospital Infantil «San Rafael».
Unidad de Pediatría Clínica de la Zarzuela. Madrid.*

Introducción. El síndrome de Mulibrey es un trastorno extremadamente raro de herencia autosómica recesiva, caracterizado por enanismo prenatal que empeora en período postnatal, hipotonía, anomalías craneofaciales, intiligencia normal, decoloración amarilla de la retina con hipoplasia coriocalilar, pericarditis constrictiva por engrosamiento del pericardio e hipertrofia miocárdica que producen ascitis, hepatomegalia, congestión pulmonar, edemas e insuficiencia cardíaca. Otros hallazgos incluyen manos y pies anormalmente largos, displasia fibrosa de la tibia, déficits hormonales, silla turca en forma de J, e infecciones respiratorias de repetición. Descritas anomalías en el gen *Mul* del cromosoma 17q23.

Caso clínico. Varón de 5 meses que a los 29 días de vida ingresa en UVI por derrame pericárdico moderado, síndrome polimalformativo y vómitos.

Antecedentes familiares: padres jóvenes, sanos, no consanguíneos, un hermano sano.

Antecedentes personales: embarazo normal; parto a término, ventosa; apgar 8/8; no reanimación; PRN: 3.350 g; TRN: 50 cm; PC: 36. Lactancia materna 2 semanas y después fórmula. Ingresó por vómitos a los 14 días de vida.

Exploración a los 29 días. Peso: 3.000 g; REG, pálido, cianosis. ACP: tonos apagados, soplo II/VI, pulsos palpables. Abdomen: hígado a 2 cm. SNC: hipotonía, no fija mirada. Criptorquidia bilateral, dedos largos, ano anterior, orejas bajas.

Evolución. El derrame pericárdico se trató con corticoides sin mejorar, realizándose pericardiectomía a los 2,5 meses de vida.

Anatomía patológica: serosa integrada por banda de tejido colágeno cubierto por células poligonales sin atipias ni mitosis y sin signos inflamatorios. Postoperatorio con neumotórax, neumomediastino y quilotórax que precisaron drenajes torácicos durante 21 días. Insuficiencia cardíaca y soporte inotrópico. Ventilación mecánica prolongada por inestabilidad hemodinámica, infecciones de repetición, bronquiolitis y SDR, que mantiene a los 5 meses de vida. Sepsis de repetición que precisaron múltiples tratamientos antibióticos y antifúngicos. Retraso ponderoestatural y malnutrición severa: a los 5 meses de vida pesa 3.650 g y mide 54,5 cm; necesitó alimentación parenteral prolongada y enteral a débito continuo con hidrolizados.

Exploraciones complementarias: Anemia, equilibrio ácido-básico normal, hipocalcemia e hipoalbuminemia persistentes. Hormonas tiroideas normales. Cariotipo normal. Rx esqueleto: ensanchamiento metafisis huesos largos. Aumento proporción dedo metacarpo. Resto normal. Ecografía abdominal: hepatomegalia. Ascitis moderada; riñones normales. Ecografía SNC normal. RNM SNC: normal.

Eco doppler inicial: Derrame pericárdico moderado a severo. Hipertrofia tabique IV. Eco doppler tras pericardiectomía: hipertrofia de ventrículo izquierdo, derrame pericárdico mínimo. Fondo de ojo: hipoplasia coriocalilar. Manchas amarillentas e hipopigmentación retiniana.

Discusión. Nuestro caso cumple los tres criterios mayores necesarios para el diagnóstico: retraso de talla persistente, pericarditis constrictiva y manchas amarillas en fondo de ojo, además de hepatomegalia, dedos largos, hipotonía; no presenta, sin embargo, displasia fibrosa ósea, alteraciones del SNC, base del cráneo típica y el retraso del crecimiento fue de origen postnatal. Puede catalogarse de síndrome de Mulibrey.

INFECCION POR EL VIRUS DE LA INMUNODEFICIENCIA HUMANA (VIH) Y DETENCION DEL CRECIMIENTO. RESPUESTA POSITIVA AL TRATAMIENTO CON GH

M. Caimari, J. Ferragut, L. Ciria, C. Servera, C. Reina, B. Puigserver, J.M. Román

Unidad de Endocrinología Pediátrica. Servicio de Pediatría. Hospital «Son Dureta». Palma de Mallorca.

La infección por VIH en el niño se asocia a malnutrición y, en menor grado, a retraso del crecimiento.

Presentamos un varón de 15 años y 8 meses que, a los 3 años, fue diagnosticado de infección por VIH. Desde los 8 años ha seguido tratamiento antirretroviral con ZDV, dDI, d4T, 3TC, Indinavir, Saquinavir y Ritonavir. A pesar de su severa inmunosupresión, la única complicación grave fue una neumonía por *Pneumocystis carinii* a los 13 años.

Desde los 4 años presentó una progresiva disminución de la velocidad de crecimiento, llegando a ser de 1,2 cm/año entre los 12 años (a) y 6 meses (m) y los 14 a y 6 m. La respuesta de GH a la insulina (pico de 9,9 ng/ml), clonidina (pico de 22,6 ng/ml) y ornitina (pico de 25,6 ng/ml) fue normal. La secreción media de GH en 24 horas fue de 3,53 ng/ml. Los niveles de IGF-I fueron repetidamente muy bajos (entre 14 y 27 ng/ml), elevándose a 67,6 ng/ml a los 3 días de administración de GH. La edad ósea era de 9 a, a los 13 a y 10 m. La RM cerebral fue normal.

Con 14 a y 4 m se inició la administración de GH, a 0,5 U/Kg/semana. El peso era de 24 Kg y la talla 123,8 cm (-5,4 SDS). La exploración era negativa, salvo su intenso retraso ponderoestatural. No tenía vello púbico, y el volumen testicular era de 3 ml. La respuesta a la GH ha sido intensa. En 6 meses de tratamiento creció 6,8 cm, y en 12 meses ha crecido 10,4 cm y ha ganado 5 Kg de peso. La edad ósea es de 10 a y 6 m a los 15 a y 6 m.

La buena respuesta clínica observada justifica la indicación de tratamiento con GH en este caso. En la infección por VIH se ha demostrado que existe una supresión de la GH a nivel tanto hipotalámico como hipofisario, pero en nuestro paciente la indicación terapéutica se basó en la sospecha de una GH endógena bioinactiva, incapaz de promover la producción de IGF-I. La intensa elevación de la velocidad de crecimiento y el aumento de IGF-I a 126 ng/ml, tras 12 meses de tratamiento, parece apoyar dicha hipótesis. La confirmación definitiva la dará el seguimiento del paciente a largo plazo y la talla final obtenida.

HIPOGLUCEMIA EN EL SINDROME DE SILVER-RUSSELL (SSR)

C. Azcona¹, A. Aynsley-Green², R. Stanhope²

¹Endocrinología Pediátrica, Clínica Universitaria de Navarra, Pamplona.

²Institute of Child Health, Londres.

Objetivo. Determinar la incidencia y etiología de la hipoglucemia en niños con SSR durante los 4 primeros años de vida.

Pacientes y métodos. Son 24 niños afectados de SSR: edad media, 2,3 ± 0,8 DS; peso medio-SDS al nacimiento, -2,7 ± 1,4 DS; edad gestacional media, 36,4 ± 3,8 DS; talla media-SDS, -3,4 ± 1,8 DS; IMC medio-SDS, -2,7 ± 1,8 DS. Todos ellos presentaban algún síntoma sugestivo de hipoglucemia antes de iniciar el estudio. En

10/20 se había documentado hipoglucemia bioquímica. Se determinaron los niveles de glucosa y cortisol plasmático cada 2 h durante 24 horas (perfil), seguido de test de ayuno en aquellos niños que no desarrollaron hipoglucemia espontánea. Se valoró también la ingesta energética y patrón de conducta alimentaria, así como el grado de apetito mediante una escala categórica.

Resultados. La sudoración nocturna profusa fue la sintomatología clínica más frecuente (23/96%), seguido de irritabilidad (11/46%), rabieta (7/29%), palidez y temblor (3/13%). Todos los niños realizaban comidas frecuentes pero en escasa cantidad y 7 de ellos precisaron alimentación por sonda nasogástrica. La ingesta energética espontánea media (n = 8) fue de 56 (19,6) Kcal/Kg/día (rango: 38-90). Siete de 12 niños que se les había realizado previamente un test de glucagón mostraron respuesta de GH insuficiente. Se obtuvo perfil de glucosa en 20 niños y de cortisol en 16. En 15 pacientes se determinaron ambos. Se realizó test de ayuno en 8 niños. Siete de 20 niños desarrollaron hipoglucemia espontánea mostrando sintomatología 4 de ellos, siendo entonces estudiados mediante determinaciones hormono-metabólicas al igual que en el test de ayuno. Otro paciente fue estudiado del mismo modo durante hipoglucemia inducida durante el test de glucagón. El período medio de ayuno fue de 11,8 (4) horas (rango: 3-18). No se detectó ninguna alteración hormono-metabólica durante la hipoglucemia tanto espontánea como inducida.

Conclusiones. Los niños afectos de SSR son susceptibles de sufrir hipoglucemia de forma crónica y en muchas ocasiones puede ser asintomática. La etiología más probable de la hipoglucemia es el consumo acelerado en situación de ayuno, pudiendo también contribuir la insuficiencia de GH. Sugerimos pautas de actuación dietética para evitar la hipoglucemia en estos niños.

47

MODIFICACION DEL PRONOSTICO DE TALLA DEFINITIVA DESFAVORABLE EN UN GRUPO DE NIÑOS CON PUBERTAD TEMPRANA

F. Hermoso¹, C. Luzuriaga², N. Higuera¹

¹Hospital Universitario de Valladolid, Valladolid.

²Hospital Universitario de Valdecilla, Santander.

Introducción. El advenimiento de los análogos de GnRH ha permitido un tratamiento efectivo para frenar el eje hipotálamo-hipofisario gonadal en las pubertades adelantadas, consiguiendo frenar o lentificar el desarrollo. Pero, a su vez, suele disminuir la velocidad de crecimiento (VC) y en las situaciones de pronóstico de talla (PT) muy desfavorable no se consigue mejorar la talla final. La combinación terapéutica de análogos de GnRH y hormona de crecimiento (GH) permite frenar la pubertad y mantener un excelente ritmo de crecimiento, mejorando ostensiblemente el PT.

Material y métodos. Se estudian 5 niñas con maduración temprana y PT definitivo desfavorable a las que se efectúa tratamiento con análogos de GnRH. La edad cronológica (EC) al inicio es de 10,9 ± 1,2 años, la maduración ósea (MO) es de 11,66 ± 1,2 años (método de Greulich-Pyle) y pronóstico de talla definitiva 145,72 cm (Bayley-Pinneau); se comparan los resultados con MO y PT por el método de Tanner TWII. La talla diana es de 150,8 ± 4 cm. El desarrollo de los caracteres sexuales secundarios se sitúa entre II

y III para mama, II y III para vello pubiano según Tanner. Estudio de hormonas tiroideas, TSH, 17-OHP, androstendiona, estradiol, estímulo de GH con clonidina, obteniéndose valores normales. El test LHRH mostró una respuesta puberal de LH y FSH. Se efectúa tratamiento con análogo de GnRH a 60 mcg/Kg/25 días y GH a 0,6 UI/Kg/semana. En dos de las niñas el tratamiento ha finalizado. Se retiró el análogo con una MO de 13 y 12,5 años y la GH con 14,4 y 14,9 años, respectivamente.

Resultados. La VC se mantiene en valores iguales o superiores a los obtenidos previamente al tratamiento y el pronóstico de talla definitiva va mejorando anualmente. La talla final conseguida en dos niñas supera en 18 y 11,5 cm, respectivamente, la talla esperada en el PT previo al tratamiento (Tabla).

Características de las pacientes. Tratamiento GH + GnRH										
Paciente	EC	EO	D Sex	Talla I	T diana	PTD	PTD1a	PTD2a	PTD3a	T final
1	10,6	12,8	II/III	138,3	153,7	145	155	160	163	163
				(MSD)						
2	12,6	12,3	III/III	133,8	149,2	141,6	145			
				(-3,2)						
3	10,39	10,9	II/II	133,1	155,2	148,5	155,7	159,3	160	161
				(-0,86)						
4	9,75	10,3	III/I	126,4	155,15	144	151,1	153,4	158,7	
				(-1,39)						
5	11,22	12	III/II	137,8	152,15	149,5	154,8			
				(-0,93)						

Conclusiones. En la literatura actual se comunican tratamientos combinados con análogos de GnRH y GH para mejorar el PT definitivo en niñas con pubertad temprana y PT desfavorable. Existen controversias sobre los resultados conseguidos con el mismo. Aunque es necesario valorar estos hechos con experiencias controladas y ser muy prudentes en la indicación y seguimiento de estas niñas, nos parece interesante reflejar los resultados obtenidos que nos han permitido mejorar la talla socialmente baja.

48

SOMATOMETRIA EN EL HIJO DE MADRE DIABETICA (HMD) PREGESTACIONAL

A.L. Gómez-Gila¹, R. Roldán¹, T. Bermejo¹,
C.J. del Valle¹, D. Acosta², D. Quijada²

¹Unidad de Endocrinología Pediátrica. ²Unidad de Diabetes y Embarazo. Hospital Universitario «Virgen del Rocío». Sevilla.

Introducción. La macrosomía es un problema frecuentemente referido en el HMD pregestacional. Esto condiciona diversos problemas perinatales.

Material. Setenta y cinco neonatos, 40 niños y 35 niñas, HMD pregestacional, nacidos entre el 1 de enero/1995 y el 1 de enero/1999. Edad gestacional: 38 ± 1,8 semanas (32-41). Control metabólico materno (Tabla I).

Método. Revisamos la somatometría (peso, longitud y perímetro cefálico) realizada al nacimiento y la comparamos con las curvas de la Dra. Lubchenko. Se analiza el tipo de parto, la prevalencia de macrosomía y la patología derivada de la misma.

Los resultados se reflejan en las tablas II a V.

Tabla I.

	Media	SDS	Rango
HbA1c pregestacional (%)	6,80	1,54	4,2-12,4
HbA1c 1er. trimestre (%)	6,49	1,25	4,2-11,5
Fructosamina 1er. trimestre (μmol/l)	307,93	51,9	127,7-451
HbA1c 3er. trimestre (%)	5,6	0,91	4,3-10,5
Fructosamina 3er. trimestre (μmol/l)	237,42	32,69	169-321

Tabla II. Tipo de parto.

	Nº casos	Porcentaje
Espontáneo	16	21
Instrumental	21	28
Cesárea	38	51

Tabla III. Puntuación de Apgar.

	> 7	4-7	< 4	NC
Apgar 1'	46	23	0	6
Apgar 5'	69	0	0	6

Tabla IV. Somatometría.

	Media	SDS	Rango	> P ₉₀	< P ₉₀	NC
Peso (g)	3.518	669	1.305-5.400	25	50	0
Longitud (cm)	49,6	2,7	41-55	15	40	20
P. cefálico (cm)	34,2	1,8	29-38	7	46	22

Tabla V. Complicaciones obstétricas.

	Nº casos
Fractura clavícula	2
Parálisis braquial	3
Cefalohematoma	2
Otros	2

Comentarios. 1. El mejor control metabólico materno ha disminuido la prevalencia de macrosomía. 2. El empleo de los test de bienestar fetal y del parto por cesárea han hecho descender la prevalencia de complicaciones obstétricas.

SESION B

1

PREVALENCIA DE MICROALBUMINURIA EN NIÑOS Y JOVENES DIABÉTICOS DE MÁS DE 5 AÑOS DE EVOLUCIÓN. ASOCIACIÓN CON EXPRESIÓN DEL ANTÍGENO HLA-A2, CONTROL METABÓLICO Y DURACIÓN DE LA ENFERMEDAD

A. Rodríguez, B. Orive, S. Urcelay,
C. Salado, F. López de Arregui

S. de Pediatría. Hospital Txagorritxu. Vitoria-Gasteiz.

2

CARACTERÍSTICAS AUTOINMUNES AL DEBUT DE LA DMID EN UN GRUPO DE 63 PACIENTES PEDIÁTRICOS

M. Torres¹, M.A. López-Vilchez¹, C. Pavía¹, F. Rodríguez-Hierro¹,
C. Valls², C. Farré²

¹Sección de Endocrinología, Unitat Integrada Hospital Clínic-Hospital Sant Joan de Déu. Universitat de Barcelona. ²Servicio de Bioquímica, Hospital Sant Joan de Déu. Barcelona.

Introducción. El pronóstico vital de la diabetes mellitus tipo 1 (DM1) está determinado principalmente por la nefropatía diabética (ND), que se asocia con alta mortalidad cardiovascular. Esta complicación se presenta en un 30 a 40% de los pacientes con DM1, con un pico de incidencia a los 18 años de evolución de la enfermedad. El primer signo clínico de la ND es la microalbuminuria persistente (tasa de excreción de albúmina en orina entre 30-300 mg/día, en 3 muestras no consecutivas separadas entre ellas por un período de 1 mes). Se aconseja el estudio de la microalbuminuria a partir de los 5 años de evolución y/o en pubertad. Sin embargo, existe un grupo de pacientes con inicio precoz de la microalbuminuria y con aceptable control metabólico en los que pueden estar involucrados factores genéticos. Watts y cols., en 1992, observaron que la ND se asocia con la expresión del antígeno HLA-A2 independientemente del control metabólico.

En nuestro grupo de pacientes con DM1 hemos observado la aparición de macroalbuminuria en un niño de 10 años, prepuberal, con buen control metabólico (hemoglobina glicosilada A1c media -HbA1c X- de 7,4%) a los 5 años de evolución, con HLA-A2 positivo.

Objetivos. 1. Valoración de la prevalencia de microalbuminuria en niños y adolescentes diabéticos de más de 5 años de evolución. 2. Establecer la relación de microalbuminuria con control metabólico (HbA1c X desde el inicio de DM1) y duración de la enfermedad.

Pacientes y métodos. Son 40 adolescentes con DM1 (19 varones y 21 mujeres), con edad al diagnóstico de $7,3 \pm 3,3$ años y duración de la diabetes de $9,8 \pm 3,8$ años. Valoramos la HbA1c X, el antígeno HLA-A2 y la microalbuminuria en orina de 24 horas.

Resultados. Grupo 1: microalbuminuria; Grupo 2: normoalbuminuria.

	Nº pacientes	HLA-A2+ ⁽¹⁾	Duración ⁽²⁾	HbA1c χ ⁽³⁾
Grupo 1	6	1	11,6 \pm 4,8	7,9 \pm 1,3
Grupo 2	34	19	9,5 \pm 3,8	7,5 \pm 0,8

⁽¹⁾Test exacto de Fisher: $p = 0,33977$; ⁽²⁾ $p = 0,207264$ (t Student); ⁽³⁾ $p = 0,284249$ (t Student).

Conclusiones. 1. La prevalencia de microalbuminuria es del 15%. 2. No encontramos asociación entre microalbuminuria y HLA-A2. 3. La duración de la enfermedad y el grado de control metabólico no fueron estadísticamente diferentes en el grupo de pacientes con y sin microalbuminuria. Es probable que la discordancia de nuestros datos con los publicados en la literatura sea motivada por el pequeño tamaño de la muestra. 4. Son necesarios estudios prospectivos de larga duración y con una muestra suficiente para definir los factores genéticos de riesgo elevado de padecer ND que nos permitan intervenciones terapéuticas precoces en una complicación crónica de la DM1 que determina el pronóstico vital de esta enfermedad.

Objetivo. Conocer la prevalencia de anticuerpos anti-glutamato decarboxilasa (anti-GAD), anti-insulina (IAA), anticélulas de los islotes pancreáticos (ICAs), antitiroideos (TPO y tiroglobulina) y marcadores de la celiacía: anti gliadina (AGA) y antiendomiso (EmA) al debut de la DMID en un grupo de pacientes pediátricos de diferentes edades.

Método. Se han determinado los anticuerpos ICA, GAD, IAA, antitiroideos (ATAs) y marcadores de celiacía (AGA, EmA) en un grupo de 63 niños con edades comprendidas entre los 10 meses y los 16 años (26 niñas y 37 niños) que debutaron su diabetes entre enero-97 y diciembre-98, y se han dividido en tres grupos de edad: 0-4 años (Grupo 1), 5-9 años (Grupo 2) y 10-16 años (Grupo 3). Las técnicas de laboratorio utilizadas fueron: inmunofluorescencia indirecta: EmA e ICAs; RIA: GAD e IA; ELISA: AGA, quimioinmoluminiscencia (IMMULITE): ATAs.

Resultados. En nuestros tres grupos obtuvimos los siguientes valores: Grupo 1: GAD+, 33%; ICAs+, 25%; IAA+, 4/9; ATAs+, 1; AGA, EmA+: 4 al debut y 1 a los 9 meses, 1 con atrofia vellositaria severa y 2 con lesiones mínimas en la biopsia intestinal; además 2 pacientes presentaban enfermedad celíaca previa al debut. Grupo 2: GAD+, 53%; ICAs+, 26%; IAA+, 1; ATAs+, 1; AGA, EmA+: 1 con atrofia vellositaria severa. Grupo 3: GAD+, 41%; ICAs+, 54%; ATAs+, 3; IAA+, 2/8; AGA, EmA+: 1 con resultado de biopsia pendiente.

Conclusiones. La positividad de los autoanticuerpos de la DMID varía según la edad de los pacientes al debut siendo más elevada en grupos de mayor edad. Los Ac GAD son los que presentan en conjunto mayor positividad (41,2%) del total de pacientes. La prevalencia de anticuerpos propios de la diabetes es en nuestro medio inferior a la referida en otros trabajos efectuados en pacientes de edades similares pero de poblaciones diferentes. El estudio simultáneo de tres marcadores inmunológicos de la DM1 aumenta el porcentaje de niños diabéticos con autoanticuerpos positivos al debut. La prevalencia de enfermedad tiroidea autoinmune es baja en niños < 10 años. Existe una elevada asociación entre enfermedad celíaca y DM1 en pacientes que debutan por debajo de los 5 años (16% de nuestra serie).

3

PREVALENCIA DE LA ENFERMEDAD CELÍACA EN NIÑOS CON DIABETES MELLITUS TIPO I Y SU REPERCUSION METABOLICA

G. Rodríguez, G. Silva, M. Ruiz,
M. García, G. Cruz

Unidad de Endocrinología Pediátrica. Hospital Universitario «Virgen de Valme». Sevilla.

Objetivo. Conocer la prevalencia de la enfermedad celíaca (EC) en niños afectados de diabetes mellitus insulino-dependiente (DMID) de edad inferior a 14 años en nuestra población. Valorar si existen diferencias en el control metabólico de estos pacientes una vez diagnosticados de EC al seguir una dieta exenta de gluten.

Pacientes y métodos. Hemos estudiado 60 niños con DMID (33 niños y 27 niñas) controlados durante los últimos 3 años. Su edad media fue de $10,4 \pm 3,8$ años ($X \pm DS$) (rango: 2,1-13,9), edad del debut de $8,8 \pm 3,3$ años (rango: 1,7-13,5) y una duración de la enfermedad de $3,5 \pm 2,3$ años de evolución (rango: 0,5-8,1). Determinamos en todos los pacientes anticuerpos anti gliadina (AAG),

antirreticulina (AAR) y antiendomiso (AAE) por inmunofluorescencia indirecta. En aquellos que presentaron alguno de los tres anticuerpos positivos se realizó biopsia intestinal. De cada paciente se recogió el valor medio de las HbA1c determinadas en el año previo al diagnóstico. Se registraron también en todos ellos la dosis de insulina (UI/Kg/día) referidas al momento del diagnóstico. En los pacientes diagnosticados de EC se comparan los valores medios de HbA1c y dosis de insulina obtenidos en el año previo y posterior al inicio de la dieta exenta de gluten.

Resultados. Los AAG y los AAR fueron positivos en 3 pacientes, y los AAE en dos de estos mismos. La biopsia intestinal yeyunal mostró una mucosa plana confirmando el diagnóstico de EC en los 3 casos (2 niñas y 1 niño), (prevalencia de EC: 5%). Los 3 pacientes se hallaban totalmente asintomáticos con una edad media de $8,7 \pm 3,2$ años y tiempo de evolución de la DMID de $3,3 \pm 2,1$ años. No encontramos diferencias significativas entre la media de HbA1c entre los celíacos ($8,13 \pm 1,52$) y los no celíacos ($7,93 \pm 1,47$), así como con el control posterior al diagnóstico de EC ($8,34 \pm 1,39$). Tampoco hubo diferencia entre las dosis de insulina de los celíacos ($0,79 \pm 0,35$ UI/Kg/día) con respecto a los no celíacos ($0,70 \pm 0,46$ UI/Kg/día), así como con la dosis empleada al año de la dieta exenta de gluten ($0,81 \pm 0,37$ UI/Kg/día).

Conclusiones. 1. La prevalencia de EC en nuestra serie de pacientes con DMID es similar a la descrita en la bibliografía. 2. Ya que todos los pacientes diagnosticados se hallaban asintomáticos se hace preciso un screening periódico de forma rutinaria de EC en los pacientes con DMID. 3. Parece no haber variaciones importantes a corto plazo en el control metabólico de su enfermedad al diagnóstico de EC y al establecer una dieta exenta de gluten.

4

DIABETES MELLITUS TRANSITORIA EN UN NIÑO CON LEUCEMIA LINFOBLASTICA AGUDA EN TRATAMIENTO CON L-ASPARRAGINASA

G. Ródenas, M. Anchóriz, A. Almuedo,
J. Gil, M. García, G. Cruz

Unidad de Endocrinología Pediátrica. Hospital Universitario «Virgen de Valme». Sevilla.

Introducción. La L-asparaginasa priva a las células malignas de la asparagina (precisan del aporte exógeno de este aminoácido) con acción específica sobre la fase G1 del ciclo celular. Es por ello empleada en el tratamiento de la leucemia linfoblástica aguda (LLA) combinada con otros agentes citostáticos con buenos resultados aunque presenta efectos adversos frecuentes. La presencia de hiperglucemia es un efecto tóxico de este medicamento poco común. Presentamos un caso de un paciente afecto de LLA con un cuadro transitorio indistinguible en su debut de una diabetes mellitus que cursó sin cetoacidosis.

Caso clínico. Paciente de 13,2 años de edad, diagnosticado de LLA (L2 de la FAB) en tratamiento de inducción (Protocolo SHOP-LAL/94) que tras recibir 7 dosis de L-asparaginasa (3º día del 2º ciclo: 10.000 U/m²/24 horas i.v.), asociado a vincristina, daunorubicina, triple intratecal, ciclofosfamida y 28 días de prednisona (60 mg/m²/24 horas) comienza con un cuadro progresivo de poliuria (3,8 cc/Kg/hora), polidipsia y decaimiento. No existían otros antecedentes personales o familiares de interés. Exploración: peso, 38 Kg (P20); talla: 146,1 cm (P20); TA: 110/70 mmHg; Tª: 36,8 oC.

Mal estado general. Obnubilación de sensorio; sequedad de piel y mucosas; taquipnea; no fetor acetónico. Resto de la exploración por aparatos normal. Exámenes complementarios: glucemia: 647 mg/dl; urea: 90 mg/dl; natremia: 128 mEq/l; kaliemia: 4,5 mEq/l; glucosuria: 5.430 mg/dl; cetonuria negativa; EAB: pH 7,46. Bicarbonato: 29 mEq/l; EB; 5,7 nomol/l; amilase: 93 U/l; amilasa: 38 U/l; TL4: 2,07 ng/dl; TSH: 1,53 mU/ml; colesterol: 198 mg/dl; triglicéridos: 109 mg/dl. Anticuerpos anti-isletos pancreáticos: 0 unidades JDF. Péptido C: 1,17 ng/ml. Ecografía abdominal: zona pancreática normal.

Evolución. Se instaura tratamiento con rehidratación parenteral, corrección de la hiponatremia e insulino-terapia (insulina rápida a 0,1 U/Kg/hora) en perfusión, con lo que se corrige la situación clínica y metabólica del paciente en 24 horas. Se suspendió el tratamiento con L-asparaginasa y progresivamente los corticoides. Se instaura terapia convencional con insulina que pudo ir retirándose progresivamente hasta suspenderla el día 32 de evolución con normalidad absoluta de controles glucémicos. Test intravenoso de glucagón (0,03 mg/Kg): péptido C basal: 1,4 ng/ml; 6 min: 2 ng/ml. Glucemia basal: 70 mg/dl; 6 min: 110 mg/dl. Insulinemia basal: 10 mcgU/ml; 6 min: 47 mcgU/ml. El paciente tras 2 años de seguimiento se encuentra asintomático y en fase de remisión de su leucemia.

Discusión. La hiperglucemia transitoria es una complicación infrecuente relacionada con la administración de L-asparaginasa, describiéndose en el 9,7% de tratamientos de leucemia aguda. El riesgo y la severidad de la hiperglucemia aumentan con la administración conjunta de esteroides. Debe recordarse también la posibilidad de otra complicación descrita con el empleo de este fármaco que es la pancreatitis aguda hemorrágica de evolución potencialmente mortal por efecto citotóxico directo sobre este órgano. El mecanismo patogénico no es bien conocido, habiéndose implicado como hipótesis la interferencia del fármaco en la producción de insulina, la hiperglucagonemia por efecto combinado sobre la función de las células alfa y beta pancreáticas, la panhipoproteïnemia con deplección de aminoácidos o la toxicidad específica sobre el mecanismo de liberación de insulina. El tratamiento con insulina exógena suele ser efectivo.

5

ASOCIACION DEL DÉFICIT DE IGA, DMID E HIPERPLASIA NODULAR LINFOIDE INTESTINAL. A PROPOSITO DE DOS CASOS

L. Rubio, S. Juan, M. Rodríguez, J.J. Sebastián, C. Yus

Unidad de Diabetes. Hospital Infantil «Miguel Servet». Zaragoza.

Introducción. El déficit selectivo de IgA es la más frecuente de las inmunodeficiencias primarias; la asociación de este déficit a diabetes mellitus insulino-dependiente (DMID) está descrita en la bibliografía. La hiperplasia nodular linfoide (HNL) se define por la presencia en la submucosa intestinal de folículos linfoides hiperplásicos provistos de un centro germinativo claro, sin atipias ni invasión de la capa muscular. Esta hiperplasia puede ser consecuencia de una hiperestimulación antigénica prolongada, producida bien por una inmunodeficiencia primaria o secundaria a procesos infecciosos, alérgicos, celiaquía, etc. La HNL se ve asociada con frecuencia a hipogammaglobulinemia.

Caso clínico 1. Paciente de 15 años afecta de DMID desde los 5 años de edad y déficit de IgA. Padece procesos infecciosos otorrinolaringológicos de repetición. A los 14 años presenta anemia hipocroma hiposiderémica. Ac anti gliadina y anti endomisio negativos. En su estudio se descarta déficit de ingesta, alteraciones en la absorción y puntos de sangrado ginecológicos, ORL y urológicos, por lo que se realiza endoscopia digestiva. Estudio macroscópico: formaciones polipoides sensiles blanquecinas en duodeno. Estudio anatomopatológico: discreta alteración de arquitectura vellositaria, lámina propia ocupada por numerosas células plasmáticas con un agregado linfoide de centro germinal desarrollado. Inmunohistoquímica: no se detecta IgA.

Caso clínico 2. Paciente de 14 años afecto de DMID de 10 años de evolución y déficit de IgA que presenta epigastralgia y anemia hipocroma. Ac anti gliadina y anti endomisio negativos. Se realiza endoscopia digestiva. Estudio macroscópico: múltiples lesiones polipoides aplanadas sesiles. Estudio anatomopatológico: lámina propia con formación linfoide formando folículos linfoides y atrofia de vellosidades.

Conclusión. En nuestros dos pacientes se asocian DMID, déficit de IgA y HNL duodenal. El déficit de IgA se encuentra asociado a enfermedades autoinmunes como la DMID; en nuestra Unidad la relación es de 2:234 (datos no publicados). La HNL duodenal es una entidad infrecuente en la infancia, clásicamente se ha asociado a la inmunodeficiencia común variable; en nuestros casos se asocia a déficit de IgA posiblemente involucrado en su etiopatogenia. La presencia de sintomatología digestiva y/o anemia hipocroma sin causa aparente en un paciente con DMID y déficit de IgA, debería plantear como diagnóstico diferencial la HNL intestinal.

6

UN CASO DE ASOCIACION DE FIBROSIS QUISTICA Y DIABETES MELLITUS. REVISION CASUISTICA

A. Hernández¹, G. Rodríguez¹, A. Sánchez², L. Ros², J.M. Garagorri¹

¹Hospital Clínico Universitario. ²Hospital «Miguel Servet». Zaragoza.

Introducción. La supervivencia de los pacientes con fibrosis quística (FQ) ha pasado de 14 años (año 1969) a 30 años (año 1990). Este aumento conlleva la aparición de diversas complicaciones, entre ellas la diabetes mellitus (DM). La DM asociada a FQ parece ser más frecuente entre los portadores de la mutación $\Delta F508$ para el gen CFTR.

Material y métodos. Se estudió a 28 niños con FQ (14 chicos y 14 chicas) con edades entre los 2 y 18 años. Se valoró la tolerancia oral a la glucemia (TTOG), HbA1c y su genotipo (mutación en el gen CFTR), entre otros datos. Se confeccionaron tres grupos según genotipo: grupo $\Delta F508/\Delta F508$ (homocigotos) grupo $\Delta F508/-$ (heterocigotos) y grupo $-/-$ (otras mutaciones).

Resultados. El 37,7% de los FQ presentaron intolerancia oral a la glucosa. Los $\Delta F508/\Delta F508$ eran intolerantes en un 62,5% frente a un 33% de los $\Delta F508/-$ y un 20% de los portadores de otras mutaciones. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la HbA1c de los diferentes grupos.

Caso clínico. Varón diagnosticado de FQ tras el nacimiento, portador de una mutación $\Delta F508/\Delta F508$, que debutó a los 15 años

con un cuadro clínico típico de DM. Pruebas complementarias: HbA1c de 9,7%, glucemia 239 mg/dl, glucosuria sin acidocetosis. HLA: A1, A3; B8, B50(21); BW6; DR17(3), DR52 y DQ2.

Consideraciones. La mayor supervivencia actual de los enfermos afectados de FQ puede verse complicada por otras patologías, entre ellas la DM. La asociación FQ y DM parece ser más frecuente entre los portadores de la mutación $\Delta F508$.

7

SINDROME DE WOLFRAM. HALLAZGOS CLINICOS Y DIAGNOSTICO GENETICO

M.D. López¹, J.P. López-Siguero², J.M. Ramón¹,
M. Baca¹, F. Barrio¹

¹H.C.B. La Axarquía, Vélez Málaga. ²Endocrinología Pediátrica, Hospital Infantil. Málaga.

Presentamos un caso de síndrome de Wolfram (DIDMOAD) en un varón de 15,5 años, con objeto de discutir los hallazgos clínicos de dicha entidad y las posibilidades genéticas y de bioquímica molecular. Sus manifestaciones clínicas son:

1. Diabetes mellitus insulino-dependiente (DM). Debutó a los 6 años precisando insulina al inicio en cuadros infecciosos. Test de sobrecarga IV de glucosa con escasa reserva pancreática. Anti-insulina, anti-islotos, antigliadina y antitiroideos negativos. Actualmente precisa insulina intermedia en multidosis y recibe tiamina oral. HbA1c: 4,8%.

2. Atrofia óptica (AO). Se detectó a partir de midriasis arreactiva y nistagmo a los 8 años. En la actualidad la agudeza visual es del 40% (atrofia de papila bilateral parcial y astigmatismo miópico).

3. Diabetes insípida (DI). A los 9 años comenzó con enuresis nocturna. En el estudio practicado la osmolaridad sanguínea fue 303 mOsm/l y urinaria de 92 mOsm/Kg. Se determinó ADH con resultados de 1,9 pg/ml para 296 mOsm/l. La RNM cerebral mostró ausencia de diferenciación entre adeno y neurohipófisis. El tratamiento actual es desmopresina intranasal a 30 mcg/ml al día.

4. Vejiga neurógena. A los 9 años tuvo la primera infección urinaria, mostrando la ecografía hidronefrosis bilateral con residuo postmiccional. La cistografía mostró vejiga de paredes irregulares, morfología en reloj de arena y divertículo uracal sugerentes de vejiga neurógena, así como reflujo vesicoureteral activo y pasivo de alta presión. No se observó obstrucción uretral y sí residuo postmiccional grande. En urografía IV se observó adecuada concentración y eliminación del medio de contraste, con uréteres tortuosos y sistemas excretorios dilatados. Estudio urodinámico: dismorfia vesicoesfinteriana y una vejiga poco sensible. El aclaramiento de creatinina es normal, realiza profilaxis antibiótico nocturna, manteniéndose libre de infecciones. Se ha practicado circuncisión y realizado sondaje intermitente, volviendo a la normalidad las vías pie-loureterales.

5. Estudio auditivo. Impedanciometría y audiometría normales. Potenciales auditivos evocados de corta latencia con anomalías inespecíficas en ambas vías acústico-tronculares.

6. Estudio genético. La biopsia muscular de nuestro paciente ha mostrado enzimas de la cadena respiratoria mitocondrial. Asimismo, el ADN mitocondrial no ha mostrado las alteraciones descritas en la literatura.

Queremos señalar la importancia del diagnóstico de alteracio-

nes mitocondriales ante la posibilidad de uso de coenzima Q o ubiquinona, con mejoría del metabolismo energético que presenta defecto a este nivel.

8

DIABETES MELLITUS (DM), DIABETES INSIPIDA (DI) Y ATROFIA OPTICA, SINDROME DE WOLFRAM

J.A. Nieto, T.G. Barret, S.E. Bunday, C. Mías

Hospital «Niño Jesús», Madrid. Childrens Hospital Lady-Wood, Birmingham, U.K.

El síndrome de Wolfram es una enfermedad autosómica recesiva excepcional, con una incidencia de 1/770.000, lo que motiva la presentación de nuestro caso. M. Bueno y cols. presentaron en 1982, en la IV Reunión de la SEEP, un caso de DM y DI pero sin atrofia óptica.

M.C., varón de 15 años y 2 meses de edad actual, que presenta diabetes mellitus tipo I desde los 3 años y 6 meses de vida, bien controlada en la actualidad con 3 inyecciones diarias de insulina, mezcla de NPH e insulina regular, con HbA1c actual de 6,9%. A los 8 años de edad se diagnostica, tras test de Miller-Mosses de restricción hídrica, un déficit total de ADH, por lo que inicia tratamiento con desmopresina (DDAVP), estando en la actualidad con Minurin nasal cada 12 horas diariamente, controlando bien su diabetes insípida. Desde los 10 años de edad se detecta una pérdida de visión bilateral del 30% no achacable a retinopatía diabética y sí a atrofia óptica bilateral, que se confirma desde los 13 años con el diagnóstico de atrofia óptica bilateral completa del ojo derecho con resto nasal y algo más sonrosado en ojo izquierdo. No hay signos de retinopatía diabética. Normalidad de la mácula. Audiometría normal. Talla actual 1,63 cm (Tanner III). Edad ósea: 14 años. RNM: cambios atróficos cerebrales.

El gen del síndrome de Wolfram se ha asociado a delección del genoma mitocondrial y aunque hay una evidencia de heterogeneidad del locus, nuestro enfermo ha sido estudiado en el brazo corto del cromosoma 4, 4p, 16.1, para confirmar la alteración cromosómica del síndrome de Wolfram.

Conclusiones. 1. Reseñar la buena evolución del control terapéutico de la diabetes mellitus y de la diabetes insípida. 2. La aparición de la atrofia óptica bilateral a partir de los 10 años de vida y su progresiva evolución de neuropatía óptica heredodegenerativa. 3. Aportar el estudio del cromosoma 4(4p16.1) en el síndrome de Wolfram.

Bibliografía

1. *J Med Genet* 1997;34(10):838-841.
2. Williams. *Textbook of Endocrinology*. 9th edition. Philadelphia: WB Saunders Company, 1998; p. 1659.

9

EVALUACION DEL CRECIMIENTO EN NIÑAS CON PUBERTAD ADELANTADA

V. Borrás, M. Català

Hospital General de Granollers. Barcelona.

Introducción. Se define pubertad adelantada (PA) como el inicio de signos puberales en la niña entre los 8 y 9 años. Cuando el inicio es anterior a esta fecha y el pronóstico de talla final es bajo

existe casi un consenso de frenar la pubertad, pero a partir de esos límites de edad los criterios no son uniformes.

Objetivos. 1. Evaluar el crecimiento y la talla final en una población de niñas con PA y evolución espontánea. 2. Comparar el crecimiento y la talla final en un grupo de niñas con PA y evolución espontánea (Grupo 1) con otro grupo en el que se ha instaurado tratamiento frenador de la pubertad (Grupo 2).

Pacientes y métodos. Es un estudio retrospectivo con 27 pacientes, 21 en el grupo 1 y 6 en el grupo 2. Se incluyeron niñas que iniciaron la pubertad entre los 8 y 9 años, que no presentaban otra patología. Se excluyeron pacientes con pubertad regresiva. En todas las pacientes al inicio del seguimiento se practicó: edad ósea, test de estimulación GnRH y ecografía pélvica. Las pacientes del grupo 2 fueron frenadas con análogos de LHRH a las dosis habituales.

Análisis estadístico. Las variables cuantitativas se expresan como medias y desviaciones estándar y las tallas se han estandarizado con respecto a los datos somatométricos de las tablas de Tanner. Se realiza t-Student (muestras pequeñas) para comparación de medias. Error alfa: 0,05.

Resultados. Se expresan en la tabla:

	(G 1) n = 21 casos			(G 2) n = 6 casos	
	Media	DS	Tanner	Media	DS
Edad inicio pubertad (años)	8,5	0,3	11,2 ± 0,7	8,5	0,4
SDS talla prepuberal (n = 13)	0,65	0,8		0,0	1,3
SDS talla inicio pubertad	0,86	1,03		0,17	1,1
Edad ósea al inicio de la pubertad (años)	9,77	0,75		9,8	1,0
Pronóstico talla al inicio pubertad (B-P) (cm)	160,4*	6,6		154*	5,1
Edad menarquia (años)	10,6	0,79	13	11,0	0,6
Ganancia de talla brote crecimiento (cm)	21,5	5,5	22,7 ± 3,7		
Ganancia total durante la pubertad (cm)	23,8	5,8	25 ± 4		
M. ósea al retirar el tratamiento (años)				11,7	1,1
E. cronológica al retirar tratamiento (años)				10,0	1,3
Ganancia en cm desde el final del tratamiento				14,4	5,2
Talla diana (cm)	155,7	4,2		155,3	4,0
SDS talla diana	-1,07	0,7		-1,1	0,6
Talla final (cm)	156,8**	6,1		153**	3,1

* $p < 0,01$; ** NS.

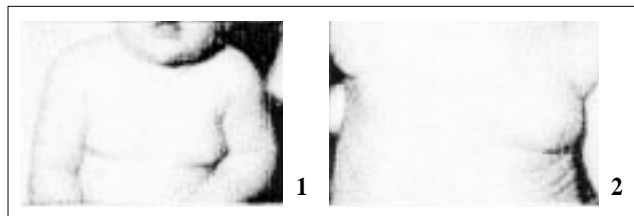
Conclusiones. 1. El tiempo de duración de la pubertad y la ganancia total de talla durante la pubertad en las niñas no frenadas es similar al grupo de referencia de Tanner. 2. Las tallas finales de los dos grupos (G 1, G 2) no son significativamente diferentes y ambos alcanzan la zona diana. Dados estos resultados y con las limitaciones que impone el escaso número de casos se podría pensar en no tratar a las niñas que inicien la pubertad entre los 8 y 9 años.

¿TELARQUIA PREMATURA? UTILIDAD DE LAS TÉCNICAS DE IMAGEN

M.J. López, J. Esteban, R. Alpera, A. Meseguer
 Unidad de Endocrinología Infantil. Servicio de Radiología.
 Hospital Clínico Universitario. Valencia.

Introducción. La existencia de telarquia aislada en niñas menores de 2 años conduce en una mayoría de casos al diagnóstico de telarquia prematura. Comunicamos un caso de presentación inusual en el cual se demuestra la utilidad de las técnicas de imagen en el diagnóstico inicial definitivo.

Casuística. Niña de 8 meses remitida para estudio por telarquia. Antecedentes personales: parto por cesárea (37 sem). Peso RN: 3.200 g. Talla 50 cm. Ingresada en Neonatal durante 15 días por neumonía por Streptococcus. Historia actual: desde siempre notan abultamiento en zona pectoral pero parece acentuarse en los 2 últimos meses. No existen controles objetivos. Exploración: talla, 72 cm (P90-97); peso: 9,500 Kg (P90). Niña macrosómica armónica, sin desproporción de segmentos; psiquismo normal. Se aprecia «aparente telarquia» (Fig. 1) a nivel de ambas zonas mamarias, algo mayor en la izquierda, con palpación dudosa bilateral de glándula. No hay otros cambios puberales acompañantes. Edad ósea acelerada un año. Eco abdominal normal (no hay quistes ováricos). TSH, prolactina, cortisol, estrógenos, normales. Prueba de LHRH: FSH basal, 3,6 mU/ml, pico 29 mU/ml; LH basal, 2 y pico 6,2 mU/ml. Se diagnostica posible telarquia y se establece vigilancia evolutiva. A los 15 meses de edad continúa su desarrollo por P90 y en la exploración se aprecia únicamente «telarquia izquierda» con zona venosa superficial (sospecha de hemangioma) (Fig. 2). Se realiza Eco que apoya la sospecha clínica y se comprueba por RNM y Eco-doppler la abundante vascularización tanto arterial como venosa, de límites imprecisos altamente sugestiva de malformación arteriovenosa sin extensión profunda. Planos óseos y musculares adyacentes normales.



«Aunque las niñas pueden desarrollar masas palpables a nivel de glándula mamaria en épocas muy tempranas es extremadamente raro que indiquen malignidad» (West y cols., 1995). El hemangioma en glándula mamaria es una entidad benigna muy rara que tiene tendencia a la regresión espontánea (Miaux y cols., 1992). Actualmente la niña tiene 2,5 años; persiste aceleración de la edad ósea y ha disminuido algo el tamaño de la alteración vascular. Hormonalmente es normal.

Conclusiones. Aunque el seguimiento de una «enfermedad» facilita el diagnóstico definitivo, el recurrir a técnicas de imagen poco agresivas podría ayudar a un mejor diagnóstico inicial.

Bibliografía

- West KW y cols. Diagnosis and treatment of symptomatic breast masses in the pediatric population. *J Pediatr Surg* 1995;30:182-186.
- Miaux y cols. MR imaging of breast hemangioma in female infants. *Pediatr Radiol* 1992;22:463-464.

PUBERTAD PRECOZ EN EL VARON: DIFERENTES FORMAS DE PRESENTACION

C. Luzuriaga, A. Tejerina

Hospital Universitario «Marqués de Valdecilla». Santander.

Introducción. La pubertad en el varón en ocasiones presenta dificultades diagnósticas y consecuentemente terapéuticas. Se presentan tres casos de diferente etiología.

Caso 1. Bajo peso al nacer (40 semanas, 1,170 Kg); síndrome de Klinefelter (cariotipo XXY). Con 3,5 años, edad ósea (EO) de 2,3 años; SDS talla: -0,7; pubarquia (P2), escroto pigmentado, testes en ascensor 2 ml; DHEA-S: 7.200 ng/ml; testosterona: 0,53 ng/ml; pico de LH: 8,6 y FSH: 8,3 µU/ml; pico de 17-OH-progesterona tras ACTH: 5,1 ng/ml; ecografía abdominal y pélvica normal. Evolución. A los 5,24 años: EO: 6,5; SDS talla: 0,01; pubarquia (P3); DHEA-S: 6.210 ng/ml. Se trató con acetato de ciproterona hasta los 9,6 años, frenándose la EO en 9,6 años y el crecimiento; SDS talla: -0,21; pubarquia (P1); DHEA-S: 260 ng/ml; testosterona < 0,2 ng/ml. Al suprimir el tratamiento se androgenizó nuevamente: con 10,8 años, EO de 13; aumento del crecimiento con SDS talla: 0,3; pubarquia (P3); no gonadarquia; testes de 2 ml; acné; ginecomastia e hirsutismo; DHEA-S: 2.440 ng/ml; testosterona: 2,0 ng/ml; pico de LH: 18,1 y FSH: 98,5 µU/ml; tras ACTH (60') cortisol: 31,3 µ/100 ml; 17-OH-progesterona: 4,3 ng/ml; 11-OH: 4,1 ng/ml; androstendiona: 1,8 ng/ml; DHEA-S: 18,7 ng/ml y 17-OH-pregnenolona: 12,8 ng/ml. Continuó el aumento de EO, con 13,3 años, EO de 16; SDS talla: -0,03. Velocidad de crecimiento de 3,4 cm/año.

Caso 2. Peso al nacer: 2,500 Kg. Padre desconocido. Madre con talla baja e hirsutismo. Con 2,9 años: SDS talla: 0,4; EO: 3,9; acné; vello en labio superior y extremidades; agresividad, llanto ronco, escroto pigmentado, pene de 8 x 2, testes 6/8 ml. TAC abdominal, craneal y ecografía testicular, normales; hormonas suprarrenales normales; pico de LH: 42,1 y FSH: 3,8 µU/ml; testosterona: 11,1 ng/ml. Por la sospecha de testotoxicosis se trató con acetato de ciproterona, posteriormente espirolactona más testolactone, ketocozazol, descendiendo parcialmente la clínica y la testosterona entre 2,6 a 6,8 ng/ml, pero no la maduración ósea. Con 7,2 años: EO de 15; SDS talla de 2,6; testes 12/15 ml; pico de LH: 58,3 y FSH: 26,9 µU/ml; se asoció análogo del GHRH, «Triptorelina». Se detiene EO, aumentó el pronóstico de talla en 3,8 cm, e inhibición hormonal; testosterona < 0,2 ng/ml; pico LH: 1,4 y FSH: 1,8 µU/ml. Mejoró la situación clínica y social.

Caso 3. Pubarquia a los 7,6 años. Con 8,16 años: EO: 13; SDS talla: 3,04; vello encima de labio superior; pene 10 x 3; escroto pigmentado; teste derecho de 8 ml duro al tacto, izquierdo de 4 ml; testosterona: 3,4 ng/ml; estradiol: 35 pg/ml; androstendiona: 7,4; 17-OH-progesterona: 2,6; 11-OH: 4,0 ng/ml; LH y FSH, pico < 1 µU/ml. Se interviene y anatomopatológicamente se confirma tumor de células de Leyding. Evolución. Descenso de testosterona a 0,2 ng/ml inicialmente, pero a los 3 meses, pico de LH de 15,5 y FSH: 5,7 µU/ml y testosterona: 2,9 ng/ml; aumentó en 6 meses la EO. Resonancia nuclear magnética craneal normal. Se comenzó tratamiento con el análogo de GnRH, «Triptorelina», tras confirmar con el test de ACTH el valor del 17-OH-progesterona en rango de portador (6,3 ng/ml); niveles de androstendiona normales (0,9 ng/ml). Se confirma mutación severa, Gln 318 Stop, en el alelo paterno, en el gen de la 21-hidroxilasa. (Estudio realizado por la Dra. Ezquieta).

Conclusiones. En el caso 1, el diagnóstico de adrenergia ais-

lada, generalmente variante de la normalidad por las consideraciones fisiológicas de esta entidad, es dudoso en este caso por el comienzo tan precoz (quizá influenciado por el importante bajo peso al nacer), la repercusión en la maduración ósea y en el crecimiento. Pero la analítica no deja claro la posibilidad de un déficit enzimático, 3β-OL-deshidrogenasa. En el caso 2 el avance tan importante del nivel de testosterona sin excesivo aumento del tamaño testicular sugirió el diagnóstico de pubertad precoz periférica por testotoxicosis. De cualquier forma tenía una pubertad precoz gonadotropina dependiente inicial o posteriormente; los estudios genéticos ayudarían al diagnóstico. En el caso 3 existió claramente una pubertad precoz de comienzo periférica por el tumor testicular y secundariamente una estimulación del gonadostato, que precisa de nuevo tratamiento. ¿Podría influir también el androgenismo suprarrenal en esta estimulación central, por la situación de portador de mutación severa del gen de la 21-hidroxilasa?

PUBERTAD PRECOZ GONADOTROPINA DEPENDIENTE EN NIÑAS E HIPERANDROGENISMO OVARICO FUNCIONAL

C. Luzuriaga

Hospital Universitario «Marqués de Valdecilla». Santander.

Introducción. La pubertad precoz en las niñas iniciándose por pubarquia (típico de hiperandrogenismo), también precozmente telarquía, nos obliga al estudio de pubertad precoz central por depender de gonadotropinas. En ocasiones lleva encubierto un síndrome de hiperandrogenismo ovárico funcional. Se presentan tres casos tratados con análogos de GnRH en cuanto a la evolución posterior clínica y aparición de menstruaciones.

Parámetro	Caso 1	Caso 2	Caso 3
Peso al nacer (Kg)	3,000	3,510	3,200
Edad 1ª consulta (EC)	6,12	7,5	7,8
Edad ósea 1ª consulta (EO)	7,83	10,6	10,5
ΔEO 1ª consulta	1,71	3,1	2,7
EC y EO inicio tratamiento	8,75 y 10,75	8,0 y 11,6	9,8 y 12,6
ΔEO inicio tratamiento	2	3,6	2,8
Desarrollo puberal inicio Tto.	S3-P3	S3-P3	S3-P4
Pico LH µU/ml	7,6	18,9	15,8
Pico FSH µU/ml	13,8	10,4	12,1
DHEA-S ng/ml	2,320	855	1,509
17-OH ng/ml 60' tras ACTH	2,4	2,4	2,5
Estradiol pg/ml	< 20	40	< 20
Testosterona ng/ml	0,32	0,45	0,38
BMI inicio tratamiento	18,7	17,6	22,1
BMI fin tratamiento	19,9	21	24
SDS talla inicio Tto.	+1,65	2,79	2,8
SDS talla fin de Tto.	+0,2	+1,6	1,69
SDS talla genética	-1,28	-1,81	-1,81
EC y EO fin tratamiento	12 y 12,6	12,1 y 12,6	12,1 y 13,6
Tiempo menarquia	1,5 años	1,4	No tras 2 años
LH basal/Acetato Leuprolide	2,0/14,8	6,2/44	4,8/33,9
Estradiol basal/Ac. Leuprolide	16,6/57,0	51,0/21,2	4,1/13,7
17-OH basal/Ac. Leuprolide	2,0/4,1	2,4/5,3	2,0/9,2
Testoster. basal/Ac. Leuprolide	0,3/0,4	0,9/0,5	0,78/1,12

*Tiempo menarquia *tras supresión del análogo/BMI = índice masa corporal.

La valoración de LH/FSH/estradiol/testosterona/17-OH-progesterona basal y a las 24 horas de la administración S.C. de Acetato de Leuprolide, dosis de 500 mcg.

La clínica posterior al suprimir el tratamiento fue variable. Caso 1: acné importante, menstruaciones irregulares, hirsutismo (Ferriman < 15). Caso 2: acné en frente, oligomenorrea, hirsutismo (Ferriman > 15). Caso 3: amenorrea (2 años después), acné, hirsutismo (Ferriman > 15). En este caso también se hicieron test de frenación con dexametasona para descartar patología suprarrenal, pues la 17-OH fue de 1,2 ng/ml.

Conclusiones. 1. El síndrome de hiperandrogenismo ovárico funcional puede tener una expresión en el período peripuberal y la estimulación androgénica continuada puede estimular el gonadotato con desarrollo de pubertad precoz central. 2. El tratamiento con análogos es útil para frenar el desarrollo puberal tan explosivo. 3. Inicialmente no hay ningún marcador para sospechar el hiperandrogenismo ovárico funcional. 4. La evolución anormal de menstruaciones al retirar el tratamiento con análogos de GnRH en pubertad precoz nos debe hacer sospechar esta entidad.

13

UTILIDAD DEL TRATAMIENTO CON ANALOGOS DE LHRH EN NIÑOS CON BAJA TALLA Y PUBERTAD RAPIDA CONTROLADOS HASTA LA TALLA FINAL

J.I. Labarta, M. Alija, E. Mayayo, I. Molina, A. Garín, A. Ferrández Longás

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

Material y métodos. Se han estudiado longitudinalmente 31 niños divididos en tres grupos: baja talla familiar (BTF) (n = 10; 3 varones y 7 mujeres), crecimiento intrauterino retardado (CIR) (n = 13; 2 varones y 11 mujeres) y déficit de GH (DGH) en tratamiento con rhGH (n = 8; 2 varones y 6 mujeres) tratados con Decapeptyl (dosis: 60-80 mcg/Kg) durante un período de tiempo de $2,1 \pm 0,8$ años (BTF), $1,9 \pm 1$ años (CIR) y $1,9 \pm 1,2$ años (DGH). Los parámetros estudiados fueron: edad (EC), talla (T), edad ósea (EO), talla para la EO (T/EO), pronóstico de talla adulta (PTA), antes, durante y después del tratamiento, así como la talla final (TF), talla genética (TH) y talla media familiar (TMF). Los resultados se expresan en SDS en relación a los estándares aragoneses (0-12 años) del Centro «Andrea Prader» (DGA) y suizos (> 13 años). Estudio estadístico: comparación de medias para una significación de $p < 0,05$.

Resultados: (Tabla I).

Diferencias significativas: **A) BTF:** T: to vs Ft+1; TF vs to; TF vs t+1; EO: t-1 vs to; t-1 vs t+1; t-1 vs Fto; t-1 vs Ft+1; to vs Fto; t+1 vs Fto. **B) CIR:** T: to vs Ft+1; t+1 vs Ft+1; TF vs t-1; TF vs to; TF vs t+1; TF vs Fto; TF vs Ft+1; EO: t-1 vs to; t-1 vs t+1; t-1 vs Fto; T/EO: t-1 vs Fto; t+1 vs Fto; TF vs t-1; TF vs Ft+1; PTA: t-1 vs Fto; DGH: EO: t-1 vs to.

Conclusiones: 1. Algunos pacientes con BTF, CIR y DGH muestran espontáneamente una aceleración rápida de la pubertad y de la edad ósea empeorando el PTA. 2. El tratamiento con a-LHRH frena la maduración ósea, mejora la T/EO y el PTA en la BTF y DGH. 3. La TF acaba por encima del PTA inicial e incluso por encima de la TH en la BTF. 4. En el CIR y DGH, no obstante, la TF termina ligeramente por debajo de la TH y similar a la TMF, probablemente debido a la patología subyacente.

Tabla I

		t-1	to	t+1	Fto	Ft+1	TF	TH	TMF
EC	BTF	9,6(1,3)	11,9(1,2)	12,9(1,5)	14(1,1)	15(1,4)			
	CIR	10,3(1,1)	11,2(1,2)	12(1,3)	13,2(1,2)	14,2(1,2)			
	DGH	10,5(2)	11,6(2)	11,8(2)	13,9(1,3)	15,1(1,1)			
T	BTF	-1,7(0,8)	-1,3(0,7)	-1,4(0,6)	-1,9(0,6)	-2(0,7)	-2,2(0,9)	-2,4(0,6)	-2,9(0,7)
	CIR	-1,5(0,6)	-1,2(0,7)	-1,1(0,7)	-1,6(0,7)	-1,9(0,7)	-2,3(0,6)	-2(0,7)	-2,5(0,8)
	DGH	-2,5(0,7)	-2,2(1)	-2(0,8)	-2,4(1,2)	-2,7(0,9)	-2,8(1,7)	-2,1(0,9)	-2,6(1,1)
EO	BTF	-0,4(0,4)	0,9(0,6)	0,5(0,5)	0(0,5)	0,6(0,9)			
	CIR	-0,4(0,4)	1(0,8)	0,6(1,1)	0,3(1)	0,3(1,4)			
	DGH	-0,8(1,5)	0,7(1,1)	0,5(1,3)	-0,1(1,4)	0(1,2)			
T/EO	BTF	-1,5(1)	-2(0,7)	-1,6(0,6)	-1,5(0,7)	-2,2(1)			
	CIR	-1,3(0,4)	-1,8(1,2)	-1,6(1,2)	-2(0,6)	-1,6(1)			
	DGH	-2,1(1,2)	-2,7(0,7)	-2,8(0,3)	-2,4(1,2)	-2,5(1)			
PTA	BTF	-1,9(1)	-2,7(0,7)	-2,1(8,8)	-2,4(0,9)				
	CIR	-1,8(0,8)	-2,4(0,6)	-2,3(0,5)	-2,5(0,5)	-2,1(0,8)			
	DGH	-2,7(1,2)	-3,3(0,7)	-3,3(0,4)	-2,7(1,1)	-2,8(0,7)			

t-1: 1a. pretratamiento; to: inicio tratamiento; t+1: 1a. post-tratamiento; Fto: fin tratamiento; Ft+1: 1a. tras fin tratamiento.

14

DESARROLLO SECUENCIAL LONGITUDINAL DE LOS CARACTERES PUBERALES EN NIÑAS NORMALES

C. Rueda¹, C. Labena¹, B. Puga¹, M. Ruiz-Echarri¹, E. Mayayo², A. Ferrández²

¹Unidad de Endocrinología Pediátrica, Centro «Andrea Prader», Gobierno de Aragón. ²Hospital Infantil «Miguel Servet». Zaragoza.

Objetivo. Comunicar las edades de presentación y la secuencia de los signos puberales en una población normal femenina con el objeto de disponer de datos de referencia para el estudio y seguimiento de casos con adelanto o retraso puberal.

Material y métodos. La población normal del Centro de Estudios de Crecimiento y Desarrollo del Gobierno de Aragón «Andrea Prader» controlada longitudinalmente desde el nacimiento (1980-1982) hasta hoy día. Los estadios puberales se valoran de 2 a 5 según Tanner, indicando el B2 el inicio de la pubertad. Las edades indican que en ese momento de la exploración ese dato ya estaba presente pero no en el control anual anterior.

Resultados. Quedan reflejados en la tabla siguiente:

	Edades de comienzo de los estadios puberales (años)										
	Telarquía				Pubarquía				Axilarquía		
	B2	B3	B4	B5	P2	P3	P4	P5	Ax+	Ax++	Ax+++
	(Est.2) (Est.3) (Est.4)										
n	120	120	107	57	114	119	108	58	111	103	56
Edad mínima	8,0	9,0	10,5	12,0	9,0	8,0	10,0	11,5	8,0	9,0	10,0
Edad media	10,7	11,8	13,3	14,6	10,9	11,9	13,4	14,3	11,6	12,5	13,8
Edad máxima	13,5	15,0	16,0	16,0	13,0	14,1	16,0	16,0	16,0	16,0	16,0
DS	1,03	1,01	1,18	1,01	0,98	1,08	1,34	1,24	1,54	1,40	1,34

Menarquía (M) (todas menos 1 ya la han presentado). Edad media: 12,62 años; DS: 0,95 años.

Comentario. El primer signo puberal en las niñas es la presentación del botón mamario o telarquia en estadio II, seguido a los 2,5 meses de la pubarquia y casi 1 año de la axilarquia. Para cada parámetro la DS es aproximadamente 1 año con excepción de la axilarquia y de la pubarquia en los 2 últimos estadios, indicando la mayor variabilidad temporal de estos parámetros. La M se presenta a los 12,62 años \pm 0,95, esto es, 2 años tras el comienzo de la telarquia y coincidiendo con el paso de B3 a B4 y una axilarquia no incipiente sino ya instaurada. No todas las adolescentes de 16 a 18 años alcanzan los estadios 5 de telarquia y pubarquia aunque hasta el final del estudio en el año 2000 puedan todavía presentarlas algunas. Ateniéndonos a estos datos podemos definir como una pubertad adelantada aquella que comienza 1DS antes de lo habitual (aproximadamente 1 año) y precoz si lo hace 2DS o más (aproximadamente 2 años). En sentido contrario, un retraso puberal discreto sería cuando el comienzo puberal se da 1DS después de lo normal (1 año) o ya considerable si lo hace 2DS o más (aprox. 2 años). Los límites inferior y superior para la telarquia serían 8,6 y 12,7 años y para la menarquia 10,7 y 14,5 años ($X \pm 2DS$). Pubertad precoz sería un comienzo de telarquia (no aislada) antes de 8,6 años; pubertad adelantada antes de 9,6 años y pubertad tardía la no presentación de telarquia a los 12,7 años. Pubertad ligeramente retrasada sería la no aparición de telarquia a los 11,7 años.

Conclusión. Se presentan por primera vez en nuestro país los datos de aparición secuencial de los caracteres sexuales secundarios en una muestra de niñas normales seguidas longitudinalmente, desde el nacimiento hasta la fecha (1980/82-1998). Las diferencias entre éstos y los pocos datos publicados de otras poblaciones hay que atribuirlos a la pertenencia a distintas generaciones y a características étnicas-raciales.

15

DESARROLLO SECUENCIAL LONGITUDINAL DE LOS CARACTERES PUBERALES EN NIÑOS NORMALES

C. Labena¹, C. Rueda¹, B. Puga¹, M. Ruiz-Echarri¹, J.I. Labarta², A. Ferrández Longás²

¹Unidad de Endocrinología Pediátrica, Centro «Andrea Prader», Gobierno de Aragón. ²Hospital Infantil «Miguel Servet». Zaragoza.

Objetivo. Comunicar las edades de presentación y la secuencia de los signos puberales en una población masculina normal con el objeto de disponer de datos de referencia para el estudio y seguimiento de casos con adelanto o retraso puberales.

Material y métodos. La población normal del Centro de Estudios de Crecimiento y Desarrollo del Gobierno de Aragón controlada longitudinalmente desde el nacimiento (1980-1982) hasta hoy día. Los estadios puberales se cuantifican de 2 a 5 según Tanner, indicando el volumen testicular de 4 ml el inicio de la pubertad. Las edades indican que en ese momento de la exploración ese dato ya estaba presente pero no en el control anual anterior.

Resultados. Quedan reflejados en la tabla I.

Comentario. El primer signo puberal masculino es el aumento del volumen testicular que pasa de 3 a 4 ml, seguido de inmediato por el comienzo de vello pubiano. El vello axilar comienza 1,5 años más tarde. La pubertad masculina comienza casi 2 años más tarde que la femenina, mostrando una distancia diferente entre pubarquia y axilarquia que es de 0,7 años en niñas y es doble (1,4) años en los

Tabla I

Edades de comienzo de los estadios puberales (años)

	Volumen testicular ≥ 4 ml	Pubarquia			Axilarquia			
		P2	P3	P4	P5	Ax+ (Est.2)	Ax++ (Est.3)	Ax+++ (Est.4)
n	120	79	101	81	30	87	81	44
Edad mínima	10,0	10,5	11,5	12,1	14,0	10,5	11,0	12,0
Edad media	12,3	12,4	13,7	14,5	15,2	13,8	14,2	15,0
Edad máxima	16,0	15,0	16,0	16,1	16,0	16,0	16,0	16,1
DS	1,09	1,02	1,24	1,10	0,67	1,25	1,21	8,82

niños. Las edades de inicio son definitivas al igual que en las niñas, no así los últimos estadios que aún deben ser alcanzados por algunos niños. Un porcentaje de éstos, sin embargo, no alcanzará los estadios finales. Conociendo estos límites podemos definir como pubertad precoz el comienzo de volumen testicular de 4 ml a los 10,1 años ($X \pm 2DS$); pubertad adelantada a los 11,2 años ($X \pm 1DS$) y pubertad tardía cuando no se alcanza ese volumen antes de los 14,5 años. Una pubertad ligeramente retrasada podría situarse a una edad de 13,4 años.

Conclusión. Se presentan por primera vez en nuestro país los datos de comienzo y evolución secuencial de los caracteres sexuales secundarios en una muestra de niños normales seguidos longitudinalmente, desde el nacimiento hasta la fecha (1980/82-1998). Las diferencias con los pocos datos publicados podrían deberse a pertenecer a distintas generaciones y a características étnicas-raciales.

16

ANALOGOS DE LHRH: EFECTOS SOBRE LOS CARACTERES SEXUALES SECUNDARIOS Y EJE HIPOFISOGONADAL. REACCIONES ADVERSAS

M. Alija¹, J.I. Labarta¹, E. Mayayo¹, A. Guallar², Y. Tabuenca¹, A. Ferrández Longás¹

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

Objetivo. Evaluar los efectos sobre el desarrollo puberal y sobre el eje hipofisogonadal, así como las reacciones adversas en los niños tratados con LHRH.

Material y métodos. Se estudiaron 78 niños afectados de diversas patologías [baja talla familiar (BTF), pubertad precoz central idiopática y orgánica (PPI y PP org.), pubertad adelantada (PA), déficit de GH (DGH) y crecimiento intrauterino retardado (CIR)] tratados con un análogo de LHRH (Decapeptyl®), 60-80 mcg/Kg/mes, y divididos en dos grupos. Grupo I (n=45, 9 varones y 36 mujeres) con inicio de los caracteres sexuales secundarios a una edad menor de 1DS que los estándares aragoneses normales; y Grupo II (n=3, 9 varones y 24 mujeres) a una edad normal pero con una progresión rápida. En ambos grupos se estudió la evolución de la telarquia, pubarquia, volumen testicular, desarrollo del pene, valores basales y máximos (UI/ml) de LH y FSH tras test de LHRH, valores de esteroides sexuales (estradiol, testosterona) con controles un año antes del tratamiento (t-1), al inicio de éste (t0), a los 4 meses (t+1/4), anuales durante el tratamiento (t+a, t+2, t+3), al finalizarlo (FT0), y al año de finalizarlo (FT+1). Durante el seguimiento de

Tabla I		Grupo I (Inicio adelantado)								Grupo II (Inicio normal)							
		t-1	t0	t+1/4	t+1	t+2	t+3	FTO	FT+1	t-1	t0	t+1/4	t+1	t+2	t+3	FTO	FT+1
Telarquia	x	2	3	3	2	2	2	3	4	2	3	3	3	3	3	3	4
	n	28	36	32	31	22	13	23	17	20	24	18	16	10	3	22	13
Pene	x	1	3	3	3	2	2	3	4	2	3	3	3	-	3	4	
	n	5	9	8	6	4	1	7	5	9	9	7	6	3	0	6	3
Testes	x	6,1	12,3	10,0	8,3	6,9	4,5	8,9	20,0	6,7	15,2	11,3	9,1	8,7	-	11,4	16,0
	n	6	9	8	6	5	1	7	5	9	9	7	7	3	0	7	3
Pubarquia	x	2	2	2	2	2	2	3	4	2	3	3	2	2	3	3	4
	n	33	45	37	27	14	30	21	31	33	25	21	12	3	28	16	
LH basal	x	1,4	2,3	1,0	0,5	0,4	0,6	1,0	6,1	1,2	1,8	0,7	0,7	0,7	0,0	0,8	-
	n	24	27	24	33	23	11	8	1	7	18	14	12	10	1	9	0
FSH basal	x	3,7	4,4	1,3	1,3	1,2	0,9	2,8	7,6	3,7	4,9	1,2	0,8	1,8	0,0	1,5	-
	n	22	27	28	32	22	11	8	1	6	17	19	13	10	1	8	0
LH máx	x	16,8	22,9	1,8	1,7	1,1	1,7	1,1	24,7	10,9	14,7	1,3	0,7	1,0	0,0	0,6	-
	n	23	25	15	21	11	6	4	3	6	13	8	6	4	1	4	0
FSH máx	x	13,2	11,3	1,2	2,2	1,8	2,1	5,2	14,1	9,5	8,5	1,4	2,1	1,4	-	3,6	-
	n	25	25	16	20	12	5	3	3	6	13	9	8	3	0	4	0
Estradiol	x	25,5	28,0	21,6	19,4	17,7	17,5	-	32,3	31,4	20,5	19,7	20,0	19,8	14,1	-	-
	n	15	19	24	21	14	7	6	0	4	12	12	9	9	1	2	0
Testoster	x	1,1	0,6	0,3	0,2	0,2	-	0,2	-	-	2,2	0,2	0,1	-	-	0,5	-
	n	2	1	3	2	3	0	2	0	0	1	4	3	0	0	2	0

estos pacientes se ha valorado la presencia de síntomas que, o bien no padecían antes, o bien eran de mayor intensidad durante el mismo. Existen antecedentes familiares de inicio adelantado de los signos puberales en un 6,2% de los niños con BTF, 52,3% de las PPI, 28,5% de PP org., 37,5% de PA, 16,6% de DGH, 33,3% de los CIR.

Resultados:

1) Seguimiento clínico y hormonal (Tabla I)

Existen diferencias significativas para: LH basal (Grupo I: to vs t+1/4, to vs t+1, to vs FTO); FSH basal (Grupo I y II: to vs t+1/4, to vs t+1, to vs FTO); LH pico y FSH pico (Grupo I y II: to vs t+1/4, to vs t+1, to vs FTO); volumen testicular (Grupo I: FTO vs FT+1, to vs FT+1), (Grupo II: t-1 vs to, to vs t+1/4, to vs t-1, to vs FTO). El tiempo medio de reaparición de la menstruación es de $0,66 \pm 0,32$ años en el Grupo I y de $0,92 \pm 0,33$ años en el Grupo II.

2) Efectos secundarios. Aparecen en 10,2% de los pacientes. Los síntomas más frecuentes fueron cefaleas (n = 6); además se registraron: fracturas (n = 1), lipoatrofia local (n = 1), crisis esporádicas de rubor y sensación alternativa de frío/calor (n = 1).

Conclusiones. El tratamiento con análogos de LHRH produce una frenación e involución reversible de la pubertad. Igualmente, el eje hipofisogonadal muestra una inhibición, objetivable ya a los 4 meses de iniciar el tratamiento, y una recuperación adecuada tras la discontinuación del mismo. Los efectos secundarios observados son irrelevantes y no motivaron la suspensión del tratamiento.

17

TALLA ADULTA Y REEVALUACION DE GH EN PACIENTES DIAGNOSTICADOS DE DEFICIENCIA DE GH EN LA INFANCIA

J.M. Garagori, A. Hernández, L. Moreno, A. Cuadrado, G. Rodríguez, I. González
Hospital Clínico Universitario «Lozano Blesa». Zaragoza.

Introducción. La reevaluación del estudio de secreción de GH en pacientes diagnosticados de déficit de GH en la infancia está jus-

tificada por una posible continuación de esta situación en la edad adulta. Existen deficiencias transitorias de GH asociadas a retraso constitucional que cuestionan la dudosa utilidad diagnóstica de los test empleados.

Material y métodos. Se reevalúan 30 pacientes (11 varones y 19 mujeres) en situación de talla adulta, con edades entre 17 y 21 años, que fueron diagnosticados de deficiencia de GH en la infancia y tratados con rhGH ($0,54 \pm 0,05$ UI/Kg/semana) durante un período medio de $3,21 \pm 0,9$ años.

Resultados. 1. Tras ciclo nocturno de GH, test de clonidina y de GRF; el diagnóstico inicial de los pacientes en la infancia había sido: a) Disfunción total (n = 6); b) Disfunción parcial (n = 14), y c) Disfunción neurosecretora (n = 10). 2. En la reevaluación (ciclo nocturno GH, test clonidina e insulina), 50% fueron catalogados como normosecretores, 10% como disfunción normosecretora y 5% como déficit parcial. 3. La talla media final de los varones (167 ± 5 cm) no era significativamente mayor que su talla diana (166 ± 5 cm), pero un 81,1% la superaba; no hay diferencias significativas entre la predicción de talla inicial y la adulta. 4. La talla media final de las mujeres (154 ± 4 cm) fue significativamente superior a la talla diana (152 ± 5 cm). Su talla final mejoró significativamente respecto a la población inicial.

Conclusión. Estos resultados sugieren una dudosa fiabilidad de las pruebas de estudio de secreción de GH o un déficit temporal en los pacientes diagnosticados de deficiencia de GH en la infancia. No obstante, el tratamiento con GH parece ser globalmente beneficioso.

18

ETIOLOGIA DE LA DIABETES INSIPIDA CENTRAL EN NIÑOS

M.S. Antona¹, A. Rodríguez¹, E. García¹, M.I. González¹, J.R. Arnao¹, B. Calvo², L. Castaño², M.D. Rodríguez-Arno¹

¹Unidad de Metabolismo y Desarrollo, Departamento de Pediatría, Hospital General Universitario «Gregorio Marañón», Madrid. ²Unidad de Investigación, Hospital de Cruces, Bilbao.

Introducción. La diabetes insípida central (DIC) se define como un síndrome poliúrico con hipostenuria debido a una alteración del sistema neurohipofisario con deficiencia en la liberación o producción de hormona antidiurética (ADH). La mayor parte de las causas de DIC no sólo dañan los núcleos supraópticos y paraventriculares del hipotálamo de forma selectiva, sino que alteran estructuras vecinas, pudiendo asociarse a otras endocrinopatías. En el presente estudio se analiza de forma retrospectiva las características de los pacientes controlados actualmente.

Pacientes y métodos. Estudiamos 16 pacientes con síntomas sugerentes de DIC (poliuria, polidipsia o adipisia). Después de excluir otras causas de poliuria (diabetes mellitus, hipercalcemia, hiperpotasemia) se comprobó la baja densidad urinaria y se realizó un test de restricción hídrica de Dashe modificado, con administración posterior de desmopresina i.n. (DDAVP 10 µg). Se valoró la morfología de la región hipotálamo-hipofisaria mediante RMN y se estudió la función adenohipofisaria. Edades al diagnóstico comprendidas entre 15 días y 14 años. Etiología: tumor cerebral (n = 6), (4 craneofaringiomas, 1 germinoma, 1 teratoma), infecciones SNC (n = 3), (meningoencefalitis tuberculosa, toxoplasmosis congénita, sépsis neonatal), DIC familiar (n = 3), enfermedad de Langerhans (n = 2), holoprosencefalia (n = 1), forma idiopática (n = 1). En 9 pacientes el diagnóstico inicial fue por clínica compatible de DIC, en 7 casos la clínica de presentación fue la derivada de la enfermedad de base. La función adenohipofisaria mostró alteraciones en 9 casos: panhipopituitarismo asociado (8); pubertad precoz central (1). Tres pacientes presentaron adipisia. En los pacientes con historia familiar se demostró la mutación G—A en posición 1757 en el exón 2 del gen de la vasopresina (AVP-NPII).

Comentarios. La etiología más frecuente de DIC son las lesiones infiltrantes y tumores del SNC (enfermedad de Langerhans, craneofaringiomas, teratoma, germinoma) ya sea por invasión directa o por compresión de estructuras hipotálamo-hipofisarias. El diagnóstico de DIC obliga a investigar la existencia de patología orgánica de base, mediante técnicas de imagen (RNM craneal). La deficiencia de ADH rara vez es aislada, por lo que se debe estudiar la función adenohipofisaria. La aparición de otras alteraciones hormonales puede ocurrir en el inicio del cuadro o de forma aplazada, precisando reevaluaciones periódicas. La coexistencia de adipisia aparece cuando las lesiones del SNC producen una mayor destrucción hipotalámica. El tratamiento médico en estos casos es complejo e incluye estrecha monitorización del metabolismo hidrosalino. El estudio genético-molecular permite realizar diagnóstico precoz en pacientes asintomáticos con DIC familiar.

neurohipofisitis en las que se detecta un engrosamiento, generalmente transitorio, del tallo hipofisario debido a una infiltración linfocitaria. La neurohipofisitis, demostrada en adultos por biopsia, produce DIC y en ocasiones otros déficits hipofisarios, que persisten a pesar de la normalización radiológica. Presentamos un caso inusualmente precoz, que debutó con DIC y posteriormente desarrolló un hipopituitarismo sintomático.

Caso clínico. Niña de 2 años y 3 meses que desde un mes antes presentaba poliuria y polidipsia (3-4 litros/día) de comienzo brusco, levantándose cada hora por las noches para beber agua. Antecedentes personales y familiares sin interés. Exploración física: peso, 17.200 g (P >97); talla, 90 cm (P75), sin signos de deshidratación ni alteraciones de la línea media; dos manchas «café con leche»; resto normal. Exploraciones complementarias: test de restricción hídrica: compatible con DIC.

	9 h 30'	11 h 30'	13 h 30'	Desmopresina
Peso (g)	17.200	17.000	16.150	
Osmolaridad sangre	280	294	302	275
Densidad orina	1.005	1.000	1.005	1.015
Sodio sangre	136		147	134
Diuresis (ml/Kg/h)	6,7	6,7	6,7	1

Cortisol basal: 6,2 mcg/dl; GH: < 0,37 ng/ml y 60 minutos después de hipoglucemia insulínica: cortisol 7,8 y GH 3,3. T4 libre y TSH basales de 0,81 ng/dl (normal: 0,9-1,9) y 1,13 mcU/ml, respectivamente, con TSH de 19,3 (20') y 20 (60') tras estímulo con TRH. Resonancia nuclear magnética (RNM): junio/98: ensanchamiento del tallo hipofisario con falta de imagen hiperintensa de neurohipofisis en T1. RNM agosto/98: tallo hipofisario normal. La α -fetoproteína y la β -HCG fueron negativas. Serie ósea: normal; Rx tórax y cráneo: normales. Edad ósea = edad cronológica. Fondo de ojo: normal. Mantoux (-). Se instaura tratamiento con: desmopresina intranasal, 0,05 ml (50 mcg)/12 h; tiroxina, 37,5 mcg/día e hidrocortisona oral en situaciones de estrés. Se realiza nuevo test de estímulo de GH con clonidina con cifra de T4 libre normal, siendo patológico (julio/98), pero presentando una curva de crecimiento normal. En enero de 1999 presenta un estancamiento de la curva de talla con una elevación del peso, por lo que se realiza un nuevo test de estímulo de GH con clonidina.

Conclusión. Por la naturaleza transitoria de las alteraciones radiológicas, se debe realizar una RNM lo más precozmente posible.

19

DIABETES INSÍPIDA CENTRAL (DIC) CON HIPOPITUITARISMO EN UNA NIÑA DE 2 AÑOS Y ENSANCHAMIENTO TRANSITORIO DEL TALLO HIPOFISARIO

R. Ruiz¹, M. Lillo², I. Onsurbe², P. Calero¹

¹S. de Pediatría. ²Endocrinología Pediátrica. Hospital General de Albacete. Albacete.

Introducción. Con la mayor definición de las nuevas técnicas de imagen, sobre todo de la resonancia nuclear magnética (RNM), en algunas de las DIC catalogadas anteriormente como idiopáticas, se han demostrado alteraciones radiológicas. Tal es el caso de las

20

HIPOPITUITARISMO Y COLOSTASIS NEONATAL

F.A. Aleixandre, M.D. Teva, I. Ortiz, J. Jover

Servicio de Pediatría. Hospital General de Elda. Alicante.

Antecedentes familiares: Padre sano; madre G6-A4-P2; útero bicorne. Antecedentes personales: parto eutócico; EG: 38 semanas; Apgar 9-10; PN: 2.280 g (< 3%); talla: 48,5 cm (75%). Exploración normal, exceptuando pene en límite bajo de la normalidad; testes pequeños. Ingresó en Neonatos por: RNP, PEG. Sospecha de sépsis (cultivos negativos). Hepatitis neonatal; hipoglucemia neonatal; vómitos; ictericia; BD elevada. A los 2 meses de vida se realiza biopsia hepática por persistencia de transaminasas elevadas con BD

elevada y signos de colostasis, con estudio completo hepático dentro de la normalidad (HVB, HVC, test del sudor, hormonas tiroideas, ceruloplasmina, aIAT, serología viral). Resultado biopsia hepática: no atresia ni hipoplasia de vías biliares intrahepáticas; no colostasis; zonas de necrosis lobulillares con infiltrados inflamatorios. No fibrosis. Diagnóstico: hepatitis neonatal. Se sigue en consultas externas con resolución espontánea de las alteraciones hepáticas a los 15 meses de vida. A los 18 meses de vida se evalúa todo el cuadro por presentar: talla baja, antecedente de colostasis neonatal no filiada, pene tamaño en límite e hipoglucemia neonatal, así como fT4 baja con TSH normal.

Exámenes complementarios. IGF-I: 26 y 51 ng/ml; test de TRH (70 mcg): 0-30-60 min (TSH: 2,6, 27, 34), (fT4: 0,70, 0,69, 0,74); PRL (52, 93, 82). Hipoglucemia insulínica: GH basal 2, pico 1,66 ng/ml; cortisol basal 5,4 mcg/dl, pico 6 mcg/dl; glucemia basal 73, mínimo 29 mg/dl, a los 15 minutos. Test de glucagón: GH basal: 1,1, pico 3 ng/ml. Prueba de sed con resultados normales de concentración urinaria. RNM: agenesia del tallo hipofisario con neurohipófisis ectópica.

Discusión. El hipopituitarismo congénito es una de las causas infrecuentes de colostasis neonatal. Hay que tenerla en mente ante la asociación de hipoglucemia, ictericia y micropene en los varones. Debe diagnosticarse de forma precoz para evitar la muerte del paciente por crisis adrenales. Las alteraciones microscópicas en la biopsia hepática son muy variables, desde verdaderas colostasis hasta biopsias normales. La causa del desarrollo de la colostasis no es conocida y se ha atribuido a las diversas carencias hormonales (T4, GH y cortisol). En nuestro caso la colostasis se resolvió de forma espontánea. La evolución a largo plazo es excelente sin presentar secuelas en la función hepática. Tratamiento: hidroaltesona, tiroxina y pendiente de aceptación de tratamiento con GH.

Conclusiones. 1. Pensar en el hipopituitarismo como causa de colostasis neonatal si se asocia hipoglucemia y/o micropene. 2. Tratar de forma precoz para evitar las crisis adrenales. 3. Evolución a la curación con o sin tratamiento.

21

MACROPROLACTINOMA: VALORACION DE DOS CASOS

E. Carballo, R. Garrido, C. Valls, C. Pavía
Hospital Sant Joan de Déu. Barcelona.

Introducción. Los tumores secretores de prolactina son los más frecuentes a nivel hipofisario, pero los macroprolactinomas asociados a una significativa expansión supraselar son muy raros. Presentamos dos casos que hemos tenido la ocasión de controlar.

Caso 1. Niña de 13 años de edad, con galactorrea espontánea de dos años de evolución y cefalea ocasional, sin alteración del campo visual. Caracteres sexuales secundarios de lenta evolución y sí menarquia. No hipertricosis. Función tiroidea normal y valores prepuberales de estradiol (< 90 pmol/l) y sin respuesta de gonadotropinas al estímulo con LHRH. Prolactina: 20.820 mU/l. La RNM puso de manifiesto un adenoma hipofisario con extensión paraselar. Se instauró un tratamiento con bromocriptina, disminuyendo los valores de prolactina hasta 7.160 mU/l, que se mantienen pese a la modificación a quinagolide.

Caso 2. Niño de 16 años de edad que presenta aumento de la sensibilidad mamaria y galactorrea, de dos semanas de evolución. No cefaleas, ni alteraciones del campo visual. Valores prepuber-

les de testosterona y gonadotropinas, con desarrollo puberal clínico IV. Prolactina de 17.780 mU/ml. En la RNM, adenoma hipofisario con extensión supraselar. El tratamiento con quinagolide permite frenar la prolactina, estando a los tres meses en cifras de 877 mU/ml.

Comentarios. Los macroprolactinomas pueden tratarse médicamente con relativa buena respuesta y no se puede descartar una relativa resistencia a la terapéutica.

22

INCREMENTO DEL TURNOVER OSEO EN NIÑOS CON DEFICIT DE GH TRATADOS CON GH BIOSINTETICA

M. Molina, J. Garrido, R. Santana, J.M. Fernández,
E. Narbona

Dpto. de Pediatría. Hospital Universitario «San Cecilio». Granada.

Introducción. El crecimiento se caracteriza por el aumento del número y tamaño de las células de los distintos tejidos de los seres vivos; así como de su posterior diferenciación funcional y morfológica hasta adquirir plena capacidad funcional. Numerosos estudios enfatizan la importancia de la adquisición de una masa ósea adecuada en los niños y adolescentes durante el período de crecimiento. La totalidad de la masa esquelética adulta se adquiere durante las dos primeras décadas de la vida. En el déficit de GH condiciona no sólo un inadecuado desarrollo en longitud del hueso sino también un deficiente depósito de mineral óseo.

Objetivos. Analizar si la terapia con GH biosintética modifica el proceso de mineralización ósea en los niños con déficit de hormona de crecimiento. Estudiar si hubiera indicadores bioquímicos estrechamente relacionados con el metabolismo fosfocálcico que tuvieran un valor predictivo de la respuesta al tratamiento con GH.

Material y métodos. Los pacientes objeto del presente estudio fueron seleccionados de entre los estudiados por retraso de crecimiento en la Unidad de Endocrinología Infantil del Hospital Universitario de Granada. Se seleccionaron 33 pacientes con déficit idiopático aislado de hormona de crecimiento candidatos a tratamiento con GH biosintética, excluyendo a aquellos con anomalías del cariotipo, óseas, hormonales y/o metabólicas asociadas. La muestra resultó compuesta por 20 niños y 13 niñas con edades comprendidas entre los 2,84 y los 16,97 años (con una media de 11,23 años). Se inició tratamiento con GH biosintética a dosis de 0,5-0,7 UI/Kg/semana administrada diariamente por vía subcutánea. Todos los pacientes fueron evaluados en tres momentos diferentes del tiempo: antes de iniciar tratamiento, a los 4 meses y a los 12 meses de haberlo iniciado, respectivamente. Las variables analíticas referidas al metabolismo fosfocálcico e indicadores de turnover óseo fueron determinadas por radioinmunoensayo.

Resultados. La terapia sustitutiva con GH biosintética dio lugar a un rápido crecimiento en longitud con una importante aceleración de su velocidad de crecimiento (aunque éste no es el objetivo de nuestro estudio). La terapia sustitutiva con GH incrementa la tasa de turnover óseo. En nuestro estudio la fosfatasa alcalina fue utilizada como marcador bioquímico que refleja la actividad de formación y remodelado óseo. Así, los niveles séricos de fosfatasa alcalina aumentan de forma significativa con el tratamiento con GH. A los 3 meses de tratamiento los cambios de la fosfatasa alcalina se correlacionan de forma positiva con los cambios en la velocidad de crecimiento a los 12 meses.

Conclusiones. La GH es responsable del crecimiento lineal del hueso, pero además influye en el turnover óseo y en el establecimiento de la masa ósea. La fosfatasa alcalina puede utilizarse como valor predictivo positivo durante el tratamiento con GH en niños con déficit, ya que su incremento se correlacionaría con un aumento en la velocidad de crecimiento.

23

EL CARTILAGO DE CRECIMIENTO COSTAL EN LA ANENCEFALIA HUMANA

M. García-Ramírez¹, N. Torán², A. Carrascosa¹,
L. Audí¹

¹Unidad de Investigación en Endocrinología y Nutrición Pediátricas, Servicio de Pediatría. ²Servicio de Anatomía Patológica. Hospital «Vall d'Hebron». Barcelona.

La anencefalia es una malformación del feto humano que comporta la ausencia de desarrollo de calota craneal y una degeneración progresiva en el desarrollo del SNC. El feto anencefálico proporciona un modelo de patología congénita en el que se pueden estudiar las posibles consecuencias de la ausencia total del eje hipotálamo-hipofisario durante el desarrollo fetal en diversos tejidos.

Aunque el crecimiento en longitud del esqueleto fetal es tradicionalmente considerado independiente de cualquier regulación por las hormonas hipofisarias, nos ha parecido interesante estudiar la morfología del cartílago de crecimiento costal en un grupo de fetos anencefálicos (A) (n = 8; 18-22 semanas de EG) y compararla con la presentada por un grupo de fetos con otras patologías que no afectan el crecimiento esquelético (C) (n = 7; 16-22 semanas de EG).

Los dos grupos no presentaron diferencias significativas en cuanto a EG, peso y longitudes occípito-sacra, sacro-plantar, plantar y ancho costal. En secciones histopatológicas del cartílago de 4^a-5^a costilla se analizó la morfología del cartílago de crecimiento costal, midiéndose las longitudes de las distintas zonas que lo constituyen (zonas de reposo, de proliferación, de maduración y de hipertrofia). No se observaron diferencias significativas en cuanto a la longitud total del cartílago de crecimiento (474 ± 48 en A y 489 ± 38 en C (µm, M ± DE), ni longitudes de las zonas de reposo (217 ± 23 en A y 257 ± 65 en C) y de hipertrofia (43 ± 10 en A y 36 ± 13 en C). En cambio se observó, en los cartílagos de A, un aspecto desordenado de los condrocitos en la zona de proliferación con un aumento significativo de la longitud de esta zona (156 ± 28 en A y 103 ± 14 en C; p < 0,01), mientras que la zona de maduración estaba disminuida (58 ± 13 en A y 92 ± 18 en C; p < 0,01).

Esta anomalía, que afecta la zona de proliferación del cartílago de crecimiento y su transición hacia la diferenciación a condrocito maduro que entrará en la zona de hipertrofia, puede indicar que la ausencia total o parcial de funcionalidad del eje hipotálamo-hipofisario puede afectar la progresión de condrocito proliferativo a hipertrofico. La regulación de este proceso es todavía muy poco conocida, habiéndose descrito interrelaciones entre las expresiones locales de Ihh, PTHrP y su receptor, así como con el receptor IA de las BMPs; también el sistema IGFs-IGFBPs es necesario para este proceso tal como lo demuestra el retraso de crecimiento y maduración ósea presentados por los modelos knockout para los IGFs y su receptor tipo I, así como el modelo humano de delección del gen de IGF-I. De forma alternativa podría tratarse de una anomalía no dependiente de la anulación del eje hipotálamo-hipofisario.

24

FACTORES DE CRECIMIENTO DURANTE LA PUBERTAD EN LA DIABETES MELLITUS TIPO I*

N.M. Díaz Gómez, I. Rodríguez Rodríguez,
F. Barroso Guerrero, R. Pérez Martín, A. Jiménez Sosa,
R. Pérez Hernández

Dpto. de Pediatría, Hospital «La Candelaria»,
Fac. de Medicina, E.U. de Enfermería y Fisioterapia,
Un. de La Laguna. Tenerife.

*Trabajo realizado con una ayuda concedida por Novo Nordisk Pharma, S.A.

Objetivo del trabajo. Analizar, en un estudio longitudinal, la situación del IGF-I, IGFBP-1 e IGFBP-3 durante el crecimiento puberal en la diabetes mellitus tipo I y su relación con el grado de control metabólico.

Material y métodos. Estudiamos 45 adolescentes diabéticos (21 H y 24 M; edad: 12,7 ± 1,7 años) durante un período de observación de 18 meses. Cada 6 meses se practicaron determinaciones de: peso, talla, estadio puberal, HbA1c, IGF-I, IGFBP-3, IGFBP-1, testosterona (en hombres) y estradiol (en mujeres). Se calculó el índice de masa corporal (IMC) y la velocidad de crecimiento. Como valores de referencia usamos los estándares de crecimiento de Tanner y los valores normales para IGF-I, IGFBP-3 e IGFBP-1 determinados por Argente y cols. en niños españoles, empleando la misma técnica. Se calculó el standard deviation score (SDS) para las variables antropométricas y el IGF-I. Los datos se expresan como m ± es.

Resultados. Las adolescentes diabéticas presentaban un IMC significativamente mayor que los hombres (0,87 ± 0,2 vs 0,17 ± 0,2 SDS; p = 0,02) y niveles más altos de IGF-I. La velocidad de crecimiento fue menor en las mujeres, aunque las diferencias no fueron significativas (-1,09 ± 0,4 vs -0,07 ± 0,5 SDS). Al comienzo del estudio los niveles séricos de IGF-I en los diabéticos de ambos sexos (-1,74 ± 0,18 SDS) se encontraban por debajo de la media de los controles, siendo las diferencias mayores en el estadio puberal 3 (-2,36 ± 0,90 SDS), mientras que los niveles medios de IGFBP-3 (3,9 ± 0,3 ng/mL) se situaba en valores normales y los de IGFBP-1 (26,7 ± 4,1 ng/mL) por encima del rango normal y se mantenían elevados a lo largo del estudio. Durante el período de observación, los niveles séricos de IGF-I y de IGFBP-3 aumentaron (final del estudio IGF-I: -0,72 ± 0,2 SDS; p = 0,0001; IGFBP-3: 6,2 ± 0,4 ng/mL; p = 0,0001), pero se produjo un descenso significativo en el SDS de talla (0,07 ± 0,25 vs -0,08 ± 0,22 SDS; p = 0,03) y aumento en los niveles de HbA1c (p = 0,0001) y en la dosis de insulina (p = 0,002). Comprobamos que la HbA1c guardaba una correlación inversa con el IGF-I (p = 0,04) y con la velocidad de crecimiento (p = 0,04) y una correlación directa con la IGFBP-1 (p = 0,0001). Existía una correlación positiva y significativa entre el IGF-I y: el IMC (p = 0,02), los niveles de IGFBP-3 (p = 0,0001) y los requerimientos diarios de insulina (p = 0,005). Los niveles de testosterona en los hombres guardaban una correlación positiva y significativa con el IGF-I (p = 0,002), con la IGFBP-3 (p = 0,02) y con la velocidad de crecimiento (p = 0,02).

Conclusiones. El mal control metabólico y los cambios hormonales de la pubertad podrían explicar el enlentecimiento en el ritmo de crecimiento y las anomalías en el IGF-I y sus proteínas transportadoras observadas en nuestro medio.

HIPERPARATIROIDISMO PRIMARIO POR ADENOMA PARATIROIDEO EN VARON CON RASGOS DISMORFICOS Y RETRASO PSICOMOTOR

E. Carvajal, J. Román, M.A. Fernández, M.R. Cazorla, J. Cobas

Unidad de Endocrinología Pediátrica. Hospital «Virgen de la Salud». Toledo.

Objetivo. Presentar un nuevo caso de hiperparatiroidismo primario (HPP) por adenoma paratiroideo (AP), entidad muy infrecuente en la infancia. Resaltar en nuestro caso la asociación con rasgos dismórficos y retraso psicomotor.

Caso clínico. Varón de 13 años de edad, en el que se detecta hipercalcemia al realizar estudio de litiasis renal por cálculos de oxalato cálcico. Antecedentes familiares. Madre: talla 153,5 cm, en diálisis por insuficiencia renal crónica 2ª a nefropatía lúpica; padre: talla 160 cm, sano. Despistaje familiar de endocrinopatías (MEN), negativo. Antecedentes personales. Embarazo controlado, en tratamiento con prednisona. Parto: eutócico, a término; placenta pequeña e infartada; PRN: 2.250 g; longitud= 45 cm. Hipotonía en los primeros meses de vida; criptorquidia bilateral intervenida a los 9 años; retraso escolar. Exploración: peso 61 Kg (+ 2,6 SDS), talla 155,4 cm (P50), Tanner IV normal; fenotipo peculiar; facies tosca; orejas antevertidas; filtrum largo. Exámenes complementarios: edad ósea 13 años; calcio 12,1 mg%; calcio iónico 5,89 mg/dl; fósforo 4,4 mg/dl; calciuria 3,3 mg/Kg/día; RTP 88%; PTH i 237 pg/ml; hidroxiprolinuria 270,5 mg/m², AMPc urinario 11.651 mmol/24 h. Densitometría ósea: osteoporosis ligera-moderada. Ecografía cervical normal. Gammagrafía con 99mTc-MIBI: positiva para AP de polo inferior de lóbulo izquierdo.

Evolución. Tratamiento quirúrgico resolutorio, confirmando la existencia de adenoma en glándula paratiroidea inferior izquierda. Postoperatorio sin incidencias relevantes.

Conclusiones. 1. Sospechar HPP en todo niño con hipercalcemia. 2. Aunque la causa más frecuente de HPP es el AP, debe realizarse despistaje familiar de otras endocrinopatías (MEN). 3. No encontramos relación entre el HPP, los rasgos dismórficos y el retraso psicomotor. 4. En nuestro caso la gammagrafía con 99mTc-MIBI permitió la localización del AP, sin embargo en numerosas ocasiones hay que recurrir a otras técnicas de imagen, incluso a la cervicotomía diagnóstica.

UN CASO DE HIPOPARATIROIDISMO PRIMARIO DE DEBUT EN LA PRIMERA INFANCIA

M.I. Martín, M.C. Temboury, M.A. Martínez, L. Moreno
Centro Médico «La Zarzuela». Madrid.

Caso clínico. Paciente de 4 años de edad que acude a Urgencias por presentar varios episodios de pérdida de conciencia. Antecedentes personales: tratamiento homeopático con fósforo por cuadro de debilidad progresiva. Vasculitis idiopática con 3 años. Antecedentes familiares sin interés. Exploración física normal, sin rasgos dismórficos. Exploraciones complementarias: calcio total 4,4 mg/dl, calcio iónico 0,68 mg/dl; fósforo 10,2 mg/dl; magnesio 1,5 mg/dl; FA 167 U/l; calciuria 4 mg/Kg/día; ECG con QT largo; EEG con actividad generalizada lenta bitemporal con elementos potencialmente epileptógenos; TAC craneal con hiperdensidad subcorti-

cal frontal y en ambos núcleos pálidos; Rx esqueleto con ensanchamiento de las metafisis y disminución de la densidad en huesos largos; ecografías abdominal y tiroidea normales; RNM cervical normal; anticuerpos anti-TPO, antitiroglobulina, antiendomisio, anti-insulina y anti-PTH: negativos. PTH_i < 1 pg/ml; 1-25(OH)-2-vit. D, 47 pg/ml; 25-OH-vit. D, 13 ng/ml.

Evolución. Se inició tratamiento con aportes de gluconato cálcico 10% hasta un máximo de 4 mg/Kg/día, con normalización progresiva de las calcemias, fosforemia y ECG, iniciándose sustitución por calcio oral. Los valores indetectables de PTH con el resto de los datos analíticos llevaron al diagnóstico de hipoparatiroidismo primario, iniciándose tratamiento con calcitriol a 0,25 mcg/día y aportes de calcio oral de 1-1,5 g/día. En la actualidad mantiene unas calcemias entre 8-9,2, fosforemias entre 6,5-8 y calciurias de 2 mg/Kg/día con aportes de calcio oral de un gramo al día y calcitriol entre 0,05-0,1 mcg/Kg/día y restricción dietética de fósforo. No se han presentado otros datos clínicos ni analíticos de otra enfermedad autoinmune.

Conclusión. A pesar de lo infrecuente del caso el cuadro clínico y las alteraciones analíticas deben hacernos sospechar un hipoparatiroidismo. El inicio precoz del tratamiento, así como el buen control analítico del mismo, pueden evitar las complicaciones a largo plazo.

MINERALIZACION OSEA POR ULTRASONIDOS: CURVAS DE NORMALIDAD EN LA POBLACION INFANTO-JUVENIL NAVARRA

J. Gimeno, C. Azcona, C. Modesto, L. Sierrasesúmagu
Dpto. de Pediatría. Clínica Universitaria de Navarra. Pamplona.

Objetivos. El objetivo de este trabajo es obtener curvas de normalidad de la mineralización ósea, por grupos de edad y sexo, utilizando ultrasonidos.

Pacientes y métodos. Realizamos un estudio transversal en 829 niños y adolescentes (360 mujeres y 469 varones), voluntarios sanos, de la Comunidad de Navarra, de edades comprendidas entre los 5 y 18 años, separándolos por sexos y dividiéndolos en grupos cohortes por cada año de edad. Fueron excluidos del estudio todos aquellos sujetos que presentaron patología crónica o que estuvieran recibiendo aportes vitamínicos complementarios. Fueron estudiados mediante ultrasonografía, con un equipo DBM-Sonic 1200. Realizamos las mediciones de la velocidad media de transmisión ósea (VMTO) en la metafisis distal de la falange proximal de los cuatro últimos dedos de la mano no dominante según protocolo estándar del equipo. Asimismo, se realizó una encuesta dietética en la que calculamos la ingesta diaria de calcio y también valoramos el grado de ejercicio realizado.

Resultados. Presentamos los valores medios de la VMTO y sus límites de normalidad, para cada grupo de edad. En los primeros años estudiados la velocidad permanece constante, apreciándose un incremento de los valores en las niñas a partir de los 9 años y en los niños a partir de los 12 años. Hacia los 18 años los valores en ambos grupos son similares. La ingesta de calcio se encontraba dentro de las recomendaciones de la RDA. El grado de ejercicio físico era superior en niños que en niñas.

Conclusiones. La determinación de la VMTO por medio de ultrasonidos es un método rápido, sencillo, económico y carente de radiación. Dadas estas características consideramos que constitu-

ye una técnica útil para valorar el proceso de adquisición de masa ósea en la población pediátrica. Aportamos las curvas de normalidad para que sean utilizadas como referencia.

28

RAQUITISMO HIPOFOSFATÉMICO FAMILIAR. A PROPOSITO DE UN CASO

M.L. Narro Ortiz, M.I. Gonzalo Cabellos, R. Hubner Romeo,
A. Fernández de Peñaranda, J. Jiménez Martínez, J.M. Jiménez
Bustos

Servicio de Pediatría. Hospital General Universitario. Guadalajara.

Introducción. Presentamos el caso de una niña de 8 años diagnosticada de raquitismo hipofosfatémico familiar. Se trata de una enfermedad de transmisión dominante ligada al cromosoma X, debida a un déficit de reabsorción tubular proximal de fosfato y/o a un déficit de conversión de vitamina D. Se presenta entre los 2 ó 3 años de edad y tiene una baja incidencia (entre 1/10.000-1/100.000).

Caso clínico. Se trata de una niña de 8 años y 3 meses de edad que acude a nuestra consulta por talla baja y anomalía en la deambulacion, no padeciendo ninguna otra sintomatología. Presenta un buen desarrollo intelectual. Antecedentes personales: el embarazo, parto y período neonatal son normales. Presenta problemas relacionados con la deambulacion. Antecedentes familiares: padres sanos, abuela materna con genu varo. Tallas: padre, 171 cm; madre, 157 cm. EF: talla, 105 cm ($P < 3$); peso, 18 Kg (P3); frente prominente; tórax campaniforme; genu varo; alteraciones dentarias; auscultación cardíaca: soplo sistólico I/IV en BEI.

Pruebas complementarias. Analítica de sangre: hemograma normal, salvo VGS (18) y eosinofilia relativa (11,8%). Bioquímica general: cortisol basal, hormonas tiroideas (TSH y T4), perfil hepático, creatinina, glucosa, ác. úrico e iones, dentro de parámetros normales. Estudio óseo: PTH normal; 1,25-Dihidroxi-vit. D, normal; calcio normal; fósforo, 2,6 (normal: 4,5-5,5); fosfatasa alcalina, 647 (normal: 205-285). Analítica de orina: sedimento de orina normal. Análisis cuantitativo: volumen de orina, 0,151; creatinuria, 0,12; calciuria, 13; fosfaturia, 0,18; sodio, 17; potasio, 12; proteinuria, 0,03; urea, 4,4; uricosuria, 61. Estudio radiológico: Rx tórax normal; Rx muñeca: metáfisis con desflecamiento; Rx de caderas y muslos: incurvación diafisaria del fémur, genu varo y coxa vara. En general se observan rarefacciones estructurales del hueso. Edad ósea: 6 años y 10 meses.

Conclusiones. La paciente expuesta muestra una forma típica de presentación del raquitismo hipofosfatémico familiar ligado al cromosoma X que se caracteriza por talla baja, piernas arqueadas, genu varo, coxa vara, postura lordótica exagerada, escafoencefalia craneal, malformación de Arnold Chiari I, alteraciones dentarias y anomalías vertebrales. El diagnóstico se realiza por pruebas de laboratorio: calcio normal, fosfato cálcico bajo, fosfatasa alcalina elevada, PTH normal. En el estudio radiológico destacan metáfisis deshilachadas con bordes desgastados y configuración en capa, aspecto asimétrico de las placas de crecimiento, cierre asimétrico prematuro de las fisis y rarefacciones óseas estructurales. Su tratamiento consiste en suplementos de fosfato oral y análogos de la vitamina D, para contrarrestar el hiperparatiroidismo por sobrecarga de fosfatos. Teniendo en cuenta este diagnóstico, ante un niño con talla baja y alteraciones en la deambulacion deberíamos hacer pruebas analíticas y radiológicas para descartar esta enfermedad.

29

DENSIDAD MINERAL ÓSEA EN HIJOS Y PADRES AFECTOS DE HIPERCALCIURIA IDIOPÁTICA

E. Barrios¹, I. Rodríguez¹, J.M. Rial¹, V. García², B. Siverio²
*Dpto. de Pediatría. ¹U. Endocrinología. ²U. Nefrología.
Hospital «Ntra Sra. de la Candelaria». Santa Cruz de Tenerife.*

La hipercalcemia idiopática (HI) es un trastorno autosómico dominante que se manifiesta en los adultos como nefrolitiasis y en los niños con diferentes hallazgos clínicos como dolor abdominal, hematuria, infección urinaria o síndrome miccional. Se ha observado que la densidad mineral ósea (DMO) puede estar disminuida en los pacientes con HI. Estudios familiares han demostrado que factores genéticos pueden tener un papel importante en la masa ósea. Hemos analizado la DMO en niños (N) con HI y en sus padres (P) afectados, de quienes han heredado el trastorno. Fueron estudiados 97 N (39 V, 58 M, $9,1 \pm 3,7$ años) y 98 P (33 V, 65 M, $36,9 \pm 5,3$ años) afectados de HI. En la población adulta estudiada los hombres eran menores de 49 años y las mujeres de 45 años. Se diagnosticó HI si la calciuria era mayor de 4 mg/Kg/día y/o el cociente calcio/creatinina urinaria mayor de 0,2. La DMO fue medida usando un absorciómetro radiológico de doble haz (DXA). (Hologic QDR-4500/w) en los niños en la columna lumbar (LDMO) y en los padres en la columna lumbar y cabeza femoral (FDMO). Se definió osteopenia en niños cuando $Z\text{-DMO} \leq 1SD$ y en los padres comparándolos con las escalas de referencia del Estudio Colaborativo Español realizado con tecnología similar a la nuestra en una muestra de 2.442 controles.

Se detectó osteopenia en el 40,2% de los N (19 V, 20 M) y en el 43,9% de los P (15 V, 28 M; 12 en LDMO, 15 en FDMO y 16 en ambos). En el Estudio Colaborativo Español, que define la osteopenia según los criterios de la OMS, la LDMO estaba disminuida en el 15,9% de los hombres y el 13,4% de las mujeres y la FDMO en 14,9% de los hombres y 12,7% de las mujeres adultas en rangos de edad similares que nuestro grupo de P. Estos resultados son diferentes significativamente comparados con nuestro grupo de hombres ($p = 0,009$) y mujeres ($p = 0,001$) del grupo de P. La $Z\text{-LDMO}$ fue significativamente menor en varones (niños y padres) comparándola con la de las mujeres, no así la $Z\text{-FDMO}$. La mayoría de los P con HI estaban asintomáticos. Se encontró osteopenia en el 36,2% de los N cuyos P tenían una DMO normal y en el 42% de los N cuyos P tenían osteopenia.

En resumen, una alta proporción de pacientes con HI alcanzan un pico de masa ósea inapropiadamente baja que puede contribuir a la aparición prematura en edades posteriores de osteoporosis. La HI, frecuentemente asintomática, es una causa común de osteopenia en niños y adultos de mediana edad. Entre los pacientes con HI los hombres tienen una mayor tendencia a la osteopenia comparados con las mujeres.

30

HETEROPLASIA ÓSEA PROGRESIVA (POH) EN UNA PACIENTE. DIAGNOSTICO DIFERENCIAL CON OTROS SÍNDROMES CONGÉNITOS DE OSIFICACION HETEROTÓPICA

A. Ulled¹, R.M. Pujol², N. Torán³, L. Audi⁴

¹Departamento de Pediatría, Hospital de Sant Celoni. ²Servicio de Dermatología, Hospital Sant Pau. ³Servicio de Anatomía Patológica y ⁴Servicio de Pediatría, Hospital «Vall d'Hebron». Barcelona.

Los procesos de osificación endocondral y membranosa se limitan normalmente al esqueleto. La aparición de calcificaciones heterotópicas puede ser un proceso secundario a lesiones cutáneas crónicas o corresponder a un proceso primario de posible origen genético. Entre las causas primarias se describen la osteodistrofia hereditaria de Albright (AHO), el síndrome de McCune-Albright (MAS), la fibrodisplasia osificante progresiva (FOP), la heteroplasia ósea progresiva (POH) y el osteoma cutis en placa (POC).

Una paciente de 10 años de edad nació a las 38 semanas con un peso de 2,100 Kg y 43 cm de longitud. Presentaba un osteoma cutis en placa en la línea media frontal. A lo largo de la infancia ha desarrollado pequeños núcleos de osificación en diversas zonas del tejido celular subcutáneo, aunque una cicatriz de herniorrafia a los 18 meses no provocó ninguna osificación heterotópica. El estudio anatomopatológico de estas lesiones ha mostrado la presencia de tejido óseo maduro trabecular con laminillas y lagunas conteniendo osteocitos. El desarrollo psicomotor e intelectual ha sido normal.

El estudio bioquímico y hormonal mostró un balance renal normal y un metabolismo fosfocálcico normal (PTH, Ca, P, vitamina D, FA, OC, AMPc urinario basal y post-PTH). El crecimiento ha presentado un fenómeno de recuperación, alcanzándose el P3 a los 4 años y el P10 a partir de los 6,5 años. A los 8 años de edad se procede a la resección de la placa de osteoma cutis frontal, procediéndose al estudio celular y molecular de las posibles alteraciones que pudieran explicar la etiopatogenia del síndrome. La cicatriz quirúrgica no ha presentado recidiva del proceso de osificación. El estudio celular y molecular del tejido óseo y subcutáneo demuestra, en los fibroblastos de zonas sin lesión, la expresión anómala del factor de transcripción CBFA1, necesario para la diferenciación de las células mesenquimales en osteoblastos. Se desconoce hasta la fecha el mecanismo a través del cual está activada la transcripción del gen CBFA1. La etiopatogenia de los síndromes congénitos de osificación heterotópica progresiva ha sido bien caracterizada por AHO y MAS (mutaciones del gen GNAS1 para la proteína G α , inactivadora en AHO y activadora en MAS). En FOP y POH están por describir las mutaciones responsables de la hiperexpresión de BMP4 en FOP y la expresión anómala de CBFA1 en POH, como es el caso de nuestra paciente.

31

EFFECTO DEL TRATAMIENTO INTRAVENOSO CON PAMIDRONATO SOBRE LA OSTEOGENESIS IMPERFECTA

E. González, C. Pavía, J. Ros, M. Villaronga, C. Valls
Hospital Sant Joan de Déu. Barcelona.

Introducción. La osteogénesis imperfecta es una rara entidad en la que los huesos son anormalmente frágiles y con gran susceptibilidad a las fracturas. Se han utilizado numerosos tratamientos con escasa efectividad. En este estudio presentamos la evolución de tres pacientes tratados durante tres años y medio.

Pacientes y métodos. Tres pacientes de 9 años (niño), 10 años (niño) y 11 años (niña), diagnosticados de osteogénesis imperfecta, fueron sometidos a un tratamiento con pamidronato (uso pasivo) inyectado por vía intravenosa, cada 6 meses a la dosis de 30 miligramos (dos casos) o de 60 miligramos (un caso), equivalente a 2-4 miligramos por kilogramo de peso y año, durante 8 horas. Se midieron las concentraciones plasmáticas de 1,25-OHD; 25-OHD;

GHBP; IGF-I, IGFBP-3; osteocalcina y fosfatasa alcalina antes y 48 horas después de cada perfusión de pamidronato.

Resultados. Se ha observado una significativa reducción del número de fracturas bajo tratamiento, así como menor dolor. No se han detectado modificaciones de los parámetros bioquímicos considerados. Tanto la densitometría ósea como la radiología han puesto de manifiesto una remineralización ósea notable, a nivel de la columna vertebral y a lo largo del tiempo considerado, sin traducción sobre la progresión de la maduración ósea.

Conclusión. El pamidronato puede ser de utilidad en el tratamiento de los pacientes con osteogénesis imperfecta.

32

BOCIO EN UN SERVICIO DE URGENCIAS PEDIÁTRICAS

L. Ruiz¹, M.R. Martín², M. Blasi¹, P. Griful¹,
X. Miró¹, O. Urraca¹, J. Ferrer de Paula¹, N. Rugeri¹,
J. Masaguer¹, J. Canals¹

¹Servicio de Urgencias y ²Endocrinología. Hospital «Nens». Barcelona.

Introducción. España es área de bocio endémico por falta de yodo. En el último estudio hecho en Catalunya en 1989 las cifras de tiroides palpable era del orden del 21% con variaciones comarcales del 8 al 52% de la población. No se estudió el área metropolitana de Barcelona (Barcelonés, Baix Llobregat, Maresme, Vallès Oriental y Vallès Occidental). La importancia de la eliminación del bocio endémico viene determinada, además de por las alteraciones que eso representa en sí mismo (clínica de hipotiroidismo, retraso escolar, bocio), por la posibilidad de mayor incidencia de patología tiroidea durante su vida si han sufrido esta deficiencia en la infancia.

Objetivos. Determinar la incidencia de bocio en una población que acude al Servicio de Urgencias de un Hospital del Centro de la Ciudad de Barcelona.

Material y métodos. Palpación, según las recomendaciones de Pérez y la OMS, de la glándula tiroidea a todos los niños entre 6 y 11 años que acuden a Urgencias por cualquier causa, visitados por uno de los autores (LR). También se palparon aquellos que eran visibles. Los casos encontrados se remitieron a su pediatra y/o endocrinóloga/o pediátrica/o para valorar el volumen y la función tiroidea. Mediante llamada telefónica se ha contactado con los individuos para analizar los hallazgos médicos encontrados y la evolución de los casos.

Resultados. Desde el 1 de enero al 31 de diciembre de 1997 se visitaron en el Servicio de Urgencias 33.116 niños. LR visitó 2.472 de los que 563 estaban en el grupo de 6 a 11 años. En este grupo de edad se encontraron 67 tiroides palpables con una incidencia del 11,9%. El total de tiroides engrosados observados en el servicio de todas las edades durante 1997 fue de 150. De los 150 casos observados en Urgencias el seguimiento de los niños se ha podido realizar en 106 casos; 39 (36,7%) fueron vistos por endocrinóloga/os pediátrica/os; 51 (48,1%) consultaron con su pediatra y 16 (15,1%) casos no hicieron nada. Los resultados de las pruebas tiroideas de 36 de los bocios revelan la presencia de alteraciones analíticas en el 43% de los casos visitados en el Servicio de Endocrinología. Esta cifra se convierte en el 66,6% de los casos si se incluyen niveles altos de colesterol.

Conclusiones. Según el estudio, la población metropolitana que acude al Hospital de Nens de Barcelona tiene una incidencia de bo-

cio definida por la OMS como endémico. La palpación tiroidea es una práctica que podría ser estimulada por endocrinóloga/os pediatra/os ya que el engrosamiento tiroideo puede pasar desapercibido y es mal reconocido en la exploración habitual del pediatra. La palpación del tiroides es una medida de screening que identifica un número elevado de posible patología tiroidea previa a las manifestaciones clínicas. Sería necesario hacer estudios más amplios en la población de niños del Area Metropolitana de Barcelona para determinar la incidencia real y su etiología.

33

ENFERMEDADES TIROIDEAS Y LACTANCIA

L. Ruiz¹, C. Valls¹, V. Soriano¹, M. Blasi¹,
M.R. Martín²

¹Consulta Lactancia Materna, Servicio de Pediatría y
²Servicio de Endocrinología. Hospital «Nens». Barcelona.

Introducción. El bocio es la enfermedad por déficit de yodo (IDD) más conocida. España es área endémica. Abortos, mortalidad fetal y neonatal aumentada, malformaciones congénitas (sordera, cretinismo), hipotiroidismo transitorio del recién nacido y el hipotiroidismo materno son IDD asociadas a la reproducción.

Caso 1. M.V. Madre y bebé (27 años y 2 meses y medio) con problemas del pezón, nerviosismo al mamar y lloros. Se aprecia en la madre bocio G2, diagnosticado 7 años antes sin controles posteriores. La analítica materna revela hipotiroidismo T4 total: 2,6 µg/dL (normal: 4,5-12,5); T3: 87 ng/dL (normal: 80-180); TSH: 129 mcU/L (normal: < 5) y la presencia de anticuerpos (Ac) antimicrosomales de 677 UI/mL (normal: < 40). El tratamiento materno mejoró el aspecto nutricional del bebé; con 11 meses toma lactancia materna (LM).

Caso 2. C.G. Madre y bebé (35 años y 1 mes) con estacionamiento ponderal y LM con técnica correcta. Se trata con leche artificial y se aprecia en la madre bocio G2. Analítica con hipotiroidismo severo. T4 libre: 0,28 ng/dL (normal: 0,8-1,8); T3: 1,28 pg/mL (normal: 2,1-4,2); TSH: 267,59 mcU/mL (normal: < 5,54); Ac antimicrosomales > 1.546 y Ac antitiroglobulina > 1.888. Ac antitiroideos en el bebé confirmaron esta patología en el embarazo. Con la corrección del hipotiroidismo relactó. Con 12 meses continúa LM.

Caso 3. M.H. Madre y bebé (32 años y 8 meses). Acuden al pediatra por fatiga materna que atribuye a la lactancia. Se aprecia tiroides visible G2. Analítica con hipertiroidismo. T4: 3,5 ng/dL (normal: 0,71-1,85); T3: 4,1 ng/mL (normal: 0,8-1,9) y TSH: 0,01 µUI/mL (normal: 0,3-4,20). Ac antimicrosomales y antitiroglobulina negativos. Con 10 meses continúa LM.

Comentarios. El embarazo y la lactancia pueden aflorar un déficit de yodo al pasar preferentemente el micronutriente al hijo. El control del tamaño tiroideo y su funcionalismo en las mujeres de edad fértil evitará patologías como las presentes. Es posible que el déficit de yodo en edades tempranas induzca a una mayor predisposición a la patología tiroidea.

Conclusiones. En España, con bocio endémico, el uso universal de sal yodada es una recomendación sanitaria necesaria. Presentamos la hipogalactia como una secuela del déficit de yodo. Los endocrinos debería fomentar la palpación y control de tiroides en la exploración rutinaria para lograr la identificación de patología tiroidea en la madre y el niño.

34

SOBRE UN CASO DE HIPOTIROIDISMO CONGENITO

R. Santana, F.J. Garrido, M.C. Augustin, J.M. Fernández,
M.J. Miras, E. Narbona

Dpto. de Pediatría. Hospital Universitario «San Cecilio». Granada.

Recién nacida hija de mujer de 29 años, con miopía magna e hipotiroidismo de origen autoinmune en tratamiento con Levothroid. Edad gestacional: 40 + 6; cesárea; apgar: 4-6-6; adquiere apgar 10 pasados 10 minutos. Se traslada a nido para observación.

Motivo de ingreso. Ingresó en la Unidad de Recién Nacidos Patológicos de nuestro Hospital a las 4 horas de vida por presentar crisis de cianosis en la primera toma y presentar soplo cardíaco a la auscultación.

Exploración a su ingreso: a destacar hipotonía, palidez generalizada de piel y mucosas; piel seca; movilidad espontánea disminuida y escasa respuesta a estímulos; edemas generalizados; pulsos periféricos débiles; ACR: soplo sistólico II/VI; resto de la exploración normal.

Exploraciones complementarias. Hemograma: anemia; bioquímica: hiponatremia mantenida y normalizada al alta; hiperbilirrubinemia normalizada al alta; cultivos centrales y periféricos negativos; estudio cardiológico: ductus permeable, CIA; TAC craneal normal; gammagrafía con Tc (5º día): ausencia de captación de radiotrazador en zona de localización de glándula tiroidea.

	1er. día	4º día	5º día	8º día	13º día	19º día
TT4	2,6	1,9		5,9		
TSH	> 75.000	> 75.000		> 75.000		
TPO			> 500	> 500		
Tiroglobulina			278	254		
Ac antiperoxidasa			24,8			2.390,3
Ac receptor TSH			445,5			445,5
Cortisol			9,9			
GH			41,4			

Ecografía tiroidea (13º día): tiroides normosituado de ecogenicidad disminuida y homogénea; talla aproximada de 6,4 x 7,7 mm lóbulo derecho y 6,9 x 8,7 el izquierdo.

Evolución. Hipotonía importante e ictericia los primeros días. A los 5 días de vida y tras recibir resultado de hormonas tiroideas y gammagrafía tiroidea se inicia tratamiento con hormona tiroidea. Durante su estancia en la sala cursa además con estreñimiento e hiponatremia mantenida. Al alta, ha mejorado tono muscular y se ha normalizado la natremia.

Revisión en consulta (2,5 meses). Continúa tratamiento con Levothroid. Palidez de piel y mucosas; hipotonía generalizada moderada; sonrisa social; mantiene la cabeza escasamente.

Diagnóstico: hipotiroidismo secundario a paso de anticuerpos maternos.

35

HIPERTIROIDISMO FETAL (HF) E HIPERTIROIDISMO NEONATAL (HN). TRATAMIENTO CON ACIDO IOPANOICO (AI) DEL HN

C. Fernández, B. Sobradillo, A. Pérez,
C. Díez, A. Rodríguez

Sección de Neonatología y Endocrinología Infantil.
Hospital de Basurto. Bilbao.

Introducción. Aunque la enfermedad de Graves (EG) es bastante común en el embarazo (1/1000), solamente 1/70 de los recién nacidos (RN) de madres con EG padecen un HN, siendo menos frecuente los casos de HF. El HF cursa con taquicardia fetal, retraso de crecimiento intrauterino (CIR) y un alto riesgo de mortalidad perinatal, habitualmente por insuficiencia cardíaca o alteraciones del ritmo. Presentamos un caso de HF e HN que evolucionó favorablemente con AI en combinación con propranolol (P) y propiltiouracilo (PTU), asociando tiroxina sin interrumpir el tratamiento antitiroideo, tal como aconsejan otros autores^(1, 2), para lograr mantener un estado eutiroideo debido a las frecuentes recidivas.

Caso clínico. RN hija de madre con EG que suspende la medicación voluntariamente al inicio del embarazo, reiniciando el tratamiento al 5º mes de gestación. Parto a las 36 semanas, vaginal. Apgar 9/9, peso: 1.410 g (< P₁₀); longitud: 40,5 cm (< P₁₀); PC: 27,5 cm (< P₁₀); IP: 2,1 (< P₁₀). Exoftalmos bilateral, actitud hiperalerta, edad ósea 3 meses (Greulich Pyle y SHS) y bocio visible a la semana de vida. Analítica: poliglobulia (Hto: 63,6%); T4 libre: 73 pmol/l (VR: 11-24); T3 libre: 23,9 pmol/l (VR: 3,4-7,2); TSH: < 0,01 mU/ml; TSI materno: 171 mU/ml; TSI RN: 136, 27 y 12 la semana 1ª, 5ª y 9ª, respectivamente. A partir del 4º día de vida presenta aumento de la frecuencia cardíaca (FC) iniciándose tratamiento con P y seguimiento con AI 500 mg/3 días con monitorización de T3 y T4. Tras la segunda dosis es preciso asociar L-tiroxina durante 5 días, así como PTU debido a una recidiva del HN. A partir del día 53 se suprime progresivamente el P, AI y PTU, encontrándose la niña a los 3 meses de vida completamente asintomática y eutiroidea.

Discusión. La presencia en nuestra paciente de exoftalmos al nacimiento, CIR, prematuridad, maduración ósea avanzada y poliglobulia apoyan el diagnóstico de HF. La sintomatología secundaria al HN no se puso de manifiesto hasta la desaparición en el RN de los antitiroideos de síntesis administrados a la madre. Toda embarazada afecta de EG debe ser controlada para detectar precozmente signos de HF, el cual se ha relacionado además con alteraciones postnatales del desarrollo del SNC (hidrocefalia, craneostenosis, retraso mental, etc.). Si bien las TSI de la madre pueden persistir elevadas aunque esté correctamente tratada, el HN es menos frecuente si el tratamiento materno ha sido adecuado. El HN es transitorio, y el RN tolera una situación de hipertiroidismo discreto y breve, debido a lo cual en muchas ocasiones es suficiente la administración de propranolol (algunos autores lo desaconsejan como primer tratamiento en el HN por el riesgo de fallo cardíaco agudo descrito con una única dosis). Karpman, en 1987⁽³⁾ utiliza por primera vez el AI en el HN. Debido a su eficacia inmediata, la ausencia de toxicidad conocida y la administración oral espaciada, a partir de entonces, otros autores lo han empleado solo o en combinación con propranolol, PTU, antiarrítmicos, etc. Asimismo, se han descrito recidivas del hipertiroidismo al suspender el tratamiento, por lo que aconseja -si es necesario para mantener un estado eutiroideo- la asociación de L-tiroxina sin suprimir el tratamiento antitiroideo. Debido a la sensibilidad del SNC del RN tanto a las situaciones de hipo como hiperfunción tiroidea, hay que monitorizar las hormonas tiroideas.

Bibliografía

1. Joshi R, Kulin HE. *Clin Pediatr* 1992;**32**:181-184.
2. Mariani R y cols. *Arch Pediatr* 1996;**3**:1102-1106.
3. Karpman y cols. *J Clin Endocr Metab* 1987;**64**:119-123.

36

ESTUDIO DE LA FUNCION TIROIDEA EN EL SINDROME DE DOWN

B. Calleja-Pérez, A. Fernández-Jaén, M.A. Molina, A. Oliver, R. Gracia-Bouthelie

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

Objetivo. Estudio de la función tiroidea en pacientes con síndrome de Down.

Material y métodos. Estudio retrospectivo de 19 casos afectos de síndrome de Down. Se aportan los valores antropométricos, edad ósea, estudios de función tiroidea e imagen de tiroides (6 casos).

Resultados. Doce casos eran varones y 7 mujeres. Se controlaron clínicamente hasta la edad de 7,5 años (2,75-16 años). La talla y el peso al nacimiento fueron normales para la edad gestacional en todos los casos. La talla en el último control se encontraba por debajo del P3 en 10 niños (53%) y el IMC era superior al 20% en 8 pacientes (42%). Nueve casos (47%) presentaban tiroiditis autoinmune con valores elevados de anticuerpos antiperoxidasa y/o antitiroglobulina. Siete niños (37%) mostraban valores elevados de TSH, compatible con hipotiroidismo subclínico, precisando todos tratamiento sustitutivo. En el estudio ecográfico se encontró en un paciente un tiroides hipoplásico, presentando el mismo una tiroiditis autoinmune. El estudio radiológico de muñeca evidenció retraso en la edad ósea en 9 pacientes (47%), seis de los cuales presentaban alteración tiroidea.

Conclusiones. Los pacientes con síndrome de Down presentan frecuentemente talla baja, edad ósea retrasada, sobrepeso y alteraciones tiroideas de etiología autoinmune. Los controles de función tiroidea en estos niños deben ser realizados de forma sistemática y periódica. Es importante el seguimiento de estos pacientes ya que con la edad se incrementa la aparición de nuevas alteraciones tiroideas. En pacientes con síndrome de Down y malformaciones asociadas hemos comprobado que presentan alteraciones en la función tiroidea ya desde el nacimiento.

37

SECUELAS ENDOCRINOLOGICAS EN UN CASO POCO USUAL DE INSUFICIENCIA RENAL CRONICA

R. López, A. Hernández, M. Gómez, J.P. González, A. Rodríguez, I. Herrera

Hospital Universitario de Canarias. La Laguna. Tenerife.

Introducción. Presentamos el raro caso de un lactante afecto de una disfunción vesical funcional (disinergia vesicoesfinteriana) que condiciona una displasia renal bilateral y posterior insuficiencia renal crónica (IRC), que condujo a importantes alteraciones metabólicas-hormonales junto a trastornos del crecimiento y desarrollo.

Observación clínica. Lactante varón remitido para estudio a los 8 meses de vida por retardo ponderoestatural. Antecedentes personales: parto eutócico adecuado para la edad gestacional (3.100 g y 48 cm). Infecciones del tracto urinario afebriles (x2). Vómitos esporádicos etiquetados de reflujo gastroesofágico. Exploración física: peso, 5.600 g (-2,5 DE); longitud 62 cm (-2 DE). Miembros finos gráciles, segmentos corporales simétricos y ligera distensión

abdominal. Exploraciones complementarias. Sangre: Hb 9,2 g/dl, Hto 27,5%; índices eritrocitarios, estudio del hierro, serie blanca y plaquetas, normal. BUN 61 mg/dl, Cr 1,3 mg/dl, Na 131 mEq/l, K 6,2 mEq/l, Cl 104 mEq/l, Ca 9,4 mg/dl, P 8 mg/dl, pH 7,25; HCO₃ 10,7, EG -13,5. Orina: densidad < 1.005, pH 5, GFR 20 ml/min/1,73/m². Estudios hormonales: test de concentración urinaria con DDAVP: Osm₀ 167 mOsm/Kg, Osm₁ 157, Osm₂ 158, PTH 1.502 pg/ml, calcitriol 38 pg/ml, aldosterona 732 pg/ml, ARP 20 ng/ml/h, EPO 20,5 mU/l, GH 5,2 ng/ml, IGF-I 12,5 ng/ml, IGFBP-3 2,24 µg/ml. Estudios de imagen: ECO abdominal: pérdida de la diferenciación senoparenquimatosa bilateral; CUMS: no reflujo vesicoureteral; diverticulosis vesical. MAG-3 con furosemina: función renal afectada (sobre tododerecha). Retención calicilar bilateral sin respuesta inicial bilateral, pero sí a los 45 min. Urodinamia y viduicistografía: vejiga hiperrefléxica de baja adaptabilidad. Rx carpo izquierdo: edad ósea de 4 meses. Resalte periostico con disminución de la trama ósea y ensanchamiento metafisario cubital. Densitometría ósea: pérdida de más del 10% de masa ósea. Evolución y tratamiento: ante el cuadro de IRC con hiperparatiroidismo secundario y signos de osteodistrofia renal, pseudohipoaldosteronismo, acidosis tubular renal tipo IV, diabetes insípida nefrogénica, anemia e hipertensión arterial (HTA) de origen renal y alteración del eje GH-IGF-I, se inicia tratamiento dietético, corrección hidroelectrolítica, del metabolismo calciofósforo, de la anemia y la HTA. La evolución de estos casos es progresiva hacia la IR terminal y subsidiaria de tratamiento sustitutivo con GH.

Conclusiones: 1. La IRC (en nuestro caso originado por un raro proceso vesicoesfinteriano) es una enfermedad que produce múltiples manifestaciones endocrinas secundarias. 2. La correcta suplementación dietética, el control del equilibrio hidroelectrolítico, ácido-base y de la osteodistrofia renal es fundamental para contribuir a mejorar el ritmo de crecimiento; así como la posterior terapia con GH.

38

PERFIL DE HORMONA ANTIDIURETICA EN NIÑOS CON ENURESIS PRIMARIA MONOSINTOMATICA Y RESPUESTA A DESMOPRESINA

R. Espino, I. Peral, J.A. Guerrero
Hospital Universitario de Valme. Sevilla.

La enuresis infantil es un problema de gran impacto psicosocial y plena actualidad científica. Uno de los aspectos de mayor relevancia, en la actualidad, es la relación enuresis-alteración del ritmo de secreción de hormona antidiurética (ADH). En sujetos normales los valores de ADH son mayores durante el período de noche que en el período de día, mientras que en enuréticos parece existir mayor secreción de ADH durante el día, y en base a este hecho se aconseja utilizar desmopresina (DDAVP) con resultados dispares según las series.

Material y métodos. Seleccionamos 30 niños (20 V-10 M) mayores de 7 años con enuresis primaria monosintomática (EPM) en base a unos criterios de inclusión preestablecidos. Se realizó historia clínica y examen físico completos, PA, Rx, PA columna dorso-lumbar, ecografía abdominal, determinaciones generales de laboratorio, diuresis, I Ca/Cr, perfil de osmolalidad urinaria y ADH plasmática en 24 horas. Tras las extracciones se inició tratamiento

con desmopresina aerosol, siguiendo un protocolo original. Realizamos seguimiento mínimo de 12 meses con controles mensuales, valorando la respuesta a los 3, 6, 9 y 12 meses en base a los porcentajes de noches secas y los índices de curación (3 meses consecutivos con 100% de noches secas).

Resultados. Encontramos 16 casos con perfil de ADH normal (valores mayores en período de noche) y 14 con perfil de ADH alterado (valores mayores en período de día que en la noche). Hallamos correlación ($p < 0,001$) entre los valores de ADH y la osmolalidad urinaria. La respuesta a desmopresina fue superior en el grupo con perfil de ADH alterado tanto en los porcentajes de noches secas como en los índices de curación (64% al 9º mes). No recogimos efectos secundarios derivados del tratamiento.

Conclusiones: 1. Un elevado porcentaje de niños con EPM (46%) presentan alteración en el ritmo de secreción de ADH. 2. La determinación seriada de osmolalidad urinaria, por su sencillez y economía, es un parámetro útil para seleccionar los casos con posible déficit nocturno de ADH. 3. Desmopresina es un fármaco seguro y eficaz que podemos utilizar como primer escalón de tratamiento en niños con EPM.

39

HIPERINSULINISMO CON HIPERAMONIEMIA. A PROPOSITO DE UN CASO

R. Ruiz¹, P. Calero¹, A. Vidal, C. Gutiérrez
*Servicio de Pediatría. ¹Endocrinología Pediátrica.
Hospital General de Albacete. Albacete.*

Introducción. El hiperinsulinismo es la causa más frecuente de hipoglucemia persistente en el neonato y el lactante. Recientemente se han descrito varios casos de hiperinsulinismo asociado a un aumento en el amonio plasmático que difiere de la nesidioblastosis en su curso menos grave y en su inicio más tardío. Esta asociación es debida a la mutación del gen de la glutamato-deshidrogenasa (GLUD1) del cromosoma 10, originando una actividad excesiva de dicha enzima. La glutamato-deshidrogenasa oxida el glutamato a α -cetoglutarato, el cual estimula tanto la secreción de insulina en el páncreas, como la formación de urea en el hígado. Presentamos un caso compatible con esta enfermedad.

Caso clínico. Varón de 6 meses de edad que presenta una crisis de pérdida de conciencia con hipotonía generalizada y cianosis perioral de 5 minutos de duración. Desde un mes antes la madre le nota temblores postprandiales con somnolencia posterior y crisis de irritabilidad sin causa aparente. Antecedentes personales: G//A/V 2/1/1, embarazo, parto y período neonatal normales. Pruebas metabólicas negativas. Vacunaciones correctas, desarrollo psicomotor normal. Antecedentes familiares: padres jóvenes y sanos, consanguíneos (primos lejanos). Exploración física: peso 7.390 g (P25-50) y longitud 63,6 cm (P10). Fenotipo y resto de exploración: normal. Exploraciones complementarias: ionograma sanguíneo, gasometría, sistemático de orina: normales, no cetonuria. Con glucemia de 27 mg% se obtuvo una insulinemia de 39 mcU/ml y un péptido C de 3,78 ng/ml. Amonio: 244 mcg/dl (valores normales: 25-94). Con glucemia de 32 mg% se obtiene insulinemia: 28 mcU/ml, NEFA 0,59 mmlol/l; β -hidroxibutírico: 0,07 mmlol/l; amonio (vía central): 225 mcg/dl; creatinina, transaminasas, Gama-GT, cortisol, coagulación: normales. Ecografía abdominal y EEG: normales. Acidos orgánicos y aminoácidos

en orina (Bq. H. Valle de Hebrón) informados como normales. Aminoácidos en sangre: triptófano no detectable, ácido aspártico: 60,9 (11-34), resto en cifras de normalidad. Carnitina en sangre: 11 mcg/ml (VN: 6,5-12). Evolución y tratamiento ambulatorio: con tomas frecuentes y diazóxido a 6 mg/K/día presentó valores normales de glucosa determinada mediante tiras reactivas, pudiendo descender progresivamente la cantidad de diazóxido hasta 1? mg/Kg/día, manteniendo las cifras de glucosa capilar entre 60 y 95, no presentando nuevas crisis y obteniendo una curva de crecimiento normal.

Conclusión. Pensamos que la determinación de amonio sanguíneo debe formar parte del protocolo diagnóstico de toda crisis hipoglucémica, secundaria a hiperinsulinismo cuyo debut se produzca fuera del período neonatal. Su curso es más benigno que el de la nesidioblastosis y tiene buena respuesta al tratamiento médico con alimentación frecuente y dosis bajas de diazóxido.

40

OBESIDAD EXOGENA INFANTIL EN RELACION LEPTINA/INSULINA

N. Cabrinety, J.M. Cuatrecasas¹, M.J. Pisonero, J.C. Martín,
A. Armenteras, J.M. Borrás, J. Ajram

Servicio de Pediatría, Hospital «Sagrát Cor». ¹Unidad Endocrinología Infantil, Teknon. Barcelona.

La obesidad exógena mantenida produce una resistencia periférica a las insulinas con un aumento de la lipogénesis y una disminución de la lipólisis. Se han calculado los niveles de leptina/insulina en el período de un año con controles (0-6-12 meses) en 26 niños obesos bajo dieta hipocalórica (17 mujeres con edad media - EM- 11,0 ± 1 año, y 9 varones con EM 11,2 ± 1 año), divididos en dos grupos; el G 1º con 6 mujeres (M) y 4 hombres (H) con obesidad exógena de menos de 3 años de evolución; el G 2º con 11 M y 5 H, con obesidad exógena de más de 3 años.

Resultados:

Resultados	Línea base	6 meses	12 meses
Grupo 1º < 3 años			
Insulina (mU/l)	18,3 (M), 10,8 (H)	19,2 (M), 9,8 (H)	16,1 (M), 8,6 (H)
Leptina (ng/ml)	14,8 (M), 09,3 (H)	15,0 (M), 9,8 (H)	14,2 (M), 8,2 (H)
(p < 0,05)			
IMC	30 (M), 30 (H)	28 (M), 28 (H)	25 (M), 25 (H)
(p < 0,001)			
Grupo 2º > 3 años			
Insulina (mU/l)	31,7 (M), 29,8 (H)	31,3 (M), 29,3 (H)	29,2 (M), 25,3 (H)
Leptina (ng/ml)	30,1 (M), 27,4 (H)	31,0 (M), 28,2 (H)	28,9 (M), 26,1 (H)
(p < 0,05)			
IMC	32 (M), 31 (H)	29 (M), 28 (H)	25 (M), 25 (H)
(p < 0,001)			

IMC: índice de masa corporal.

Conclusiones. Comparando la relación leptina/insulina en los dos grupos de estudio se observa una diferencia significativa, no relacionándose con el descenso del IMC. Por lo que es posible que la obesidad exógena mantenida provoque una resistencia periférica a las leptinas igual o parecida a la que se produce con las insulinas.

41

ACANTOSIS NIGRICANS Y OBESIDAD INFANTIL: INFLUENCIA EN EL CUMPLIMIENTO DEL RÉGIMEN TERAPEUTICO

R. Alpera¹, L. Blasco², M.J. López¹,
A. Plasencia¹, R. Pérez¹

¹Hospital Clínico Universitario de Valencia. ²Hospital de Sagunto. Valencia.

El cumplimiento de los regímenes terapéuticos de la obesidad infantil es con frecuencia inadecuado a medio-largo plazo, probablemente por falta de motivación del niño y/o sus padres. Las lesiones cutáneas propias de la acantosis nigricans (AN) son evidentes para el paciente y creemos que el conocimiento de las implicaciones de la misma podría actuar como estímulo para mejorar la aceptación del tratamiento recomendado.

Objetivo. Valorar la influencia de la información sobre lo que supone la AN (riesgo de enfermedad cardiovascular y diabetes y asociación con enfermedades autoinmunes y endocrinas) en el cumplimiento del tratamiento de la obesidad infantil.

Casística y métodos. A todos los niños obesos en los que se detectan lesiones de AN se les realiza, además de las exploraciones habituales, test de tolerancia oral a la glucosa (TTOG) con medición simultánea de insulina y péptido C, y determinación de andrógenos y ecografía ginecológica en las adolescentes. Tras informar sobre lo que comporta la AN y los resultados obtenidos en las pruebas, se pauta dieta hipocalórica y un programa de actividad física y se valora de nuevo el IMC entre cuatro y seis meses después. Como grupo control se utiliza un grupo de obesos de similares características no afectados de AN.

Resultados:

Tabla I

Grupo 1	Glucemia (mg/dl)	Insulina (µUI/ml)	Péptido C (ng/ml)
	Basal - 120 minutos	Basal - Pico	Basal - Pico
	92,4 - 98,9 (72-109)	21,5 - 204,1 (9,8-44)	2,8 - 11,34 (1,7-4,7)
	(42-120)	(87,5-548)	(5,9-17,6)

Las lesiones cutáneas son leves (sólo pigmentación cutánea) y se localizan de forma preferente en axilas. Tres pacientes del grupo 1 presentan hiperinsulinismo basal y todos un pico de respuesta superior a 50 µUI/ml.

Tabla II

Grupo	Sexo	Edad x (mín-máx)	IMC 1º x (mín-máx)	IMC 2º x (mín-máx)	Reducen IMC
1, con AN (n = 10)	8 M/2 V	10,14 (5,9-13,9)	28,44 (17,98-35)	27,68 (19,01-38,4)	77,7% (7/9)
2, sin AN (n = 14)	6 M/8 V	10,35 (6,5-14,7)	25,91 (23,2-33,21)	24,50 (20-33,39)	85,71% (12/14)

Conclusiones. La presencia de AN no parece influir en los resultados del régimen terapéutico de la obesidad.

42

VARIACION DE LA COMPOSICION CORPORAL (MASA MAGRA Y GRASA) EN LA INFANCIA Y PUBERTAD

M.H. Manrique, M.J. Méndez, J.C. Ruiz

Unidad de Crecimiento. Hospital Militar «Gómez Ulla». Madrid.

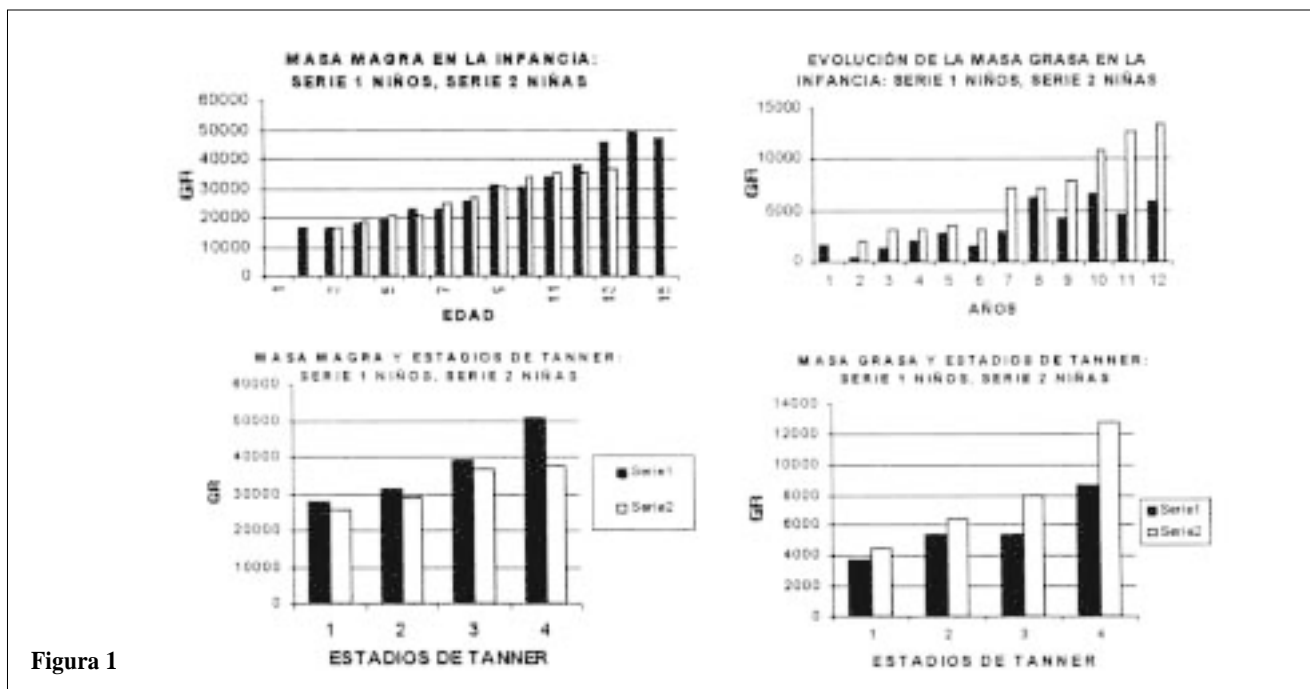


Figura 1

Objetivo. Análisis de las variaciones de masa y grasa corporal durante la infancia y durante los diferentes estadios de Tanner.

Material. Ciento siete niñas sanas con IMC dentro de la normalidad, con edades comprendidas entre 4 y 15 años; y 94 niños sanos con IMC normal y edades comprendidas entre 3 y 19 años.

Métodos. Análisis de la composición corporal por impedanciometría (IMP) tetrapolar (Maltron BF 905). Cálculo de la masa magra (MM) y de la masa grasa (MG). Datos auxológicos: peso (desnudos, con ropa interior) en balanza seca; talla con estadiómetro de Harpende. Análisis estadístico: cálculo de la media y desviación estándar de los diversos parámetros estudiados por grupos de edades, y en los diferentes estadios de Tanner según el sexo. Contraste mediante la t de Student de los valores en los diferentes estadios de Tanner según el sexo.

Resultados: Figura 1

Conclusiones. La masa magra se incrementa a lo largo de la infancia en niños y niñas, siendo superior en los niños al término de la pubertad. Por el contrario, la grasa aumenta mucho más en las niñas y al final de la pubertad tienen más del doble que los niños. El incremento de masa magra en los niños es significativo entre los diferentes estadios de Tanner. En las niñas, a partir del estadio III de Tanner, el incremento de masa magra ya no es significativo. El incremento de masa grasa, en las niñas, es significativo entre los estadios I con III y IV, II con IV y III con IV. En los niños, el incremento de masa grasa es menor, y es significativo entre I con IV sólo.

43

ANÁLISIS DE LA COMPOSICIÓN CORPORAL POR DEXA VERSUS IMPEDANCIOMETRÍA Y CORRELACION CON LOS DATOS AUXOLÓGICOS

M.H. Manrique, M.J. Méndez, J.C. Ruiz

Unidad de Crecimiento. Hospital Militar «Gómez Ulla». Madrid.

Objetivo. Contrastar el análisis de la composición corporal entre dos métodos, el análisis de fotón de doble energía y la impedanciometría, y correlacionar los resultados con los datos auxológicos que nos informan de la composición de grasa y tejido magro corporal.

Material. Cuarenta y dos niños y 40 niñas sanos, con edades comprendidas entre 4 y 16 años.

Métodos. Análisis de la composición corporal por impedanciometría (IMP) tetrapolar (Maltron BF 905) y por análisis de fotón de doble energía (DEXA) de todos los niños realizadas de forma simultánea. Cálculo de la masa magra (MM), de la masa grasa (MG), de agua corporal, del contenido de calcio e impedancia. Datos auxológicos: peso (desnudos, con ropa interior) en balanza seca; talla con estadiómetro de Harpende, pliegues tricipital (PT) y subescapular (PSE) con el compás Holtain; perímetro muscular del brazo con una cinta métrica inextensible. Cálculo del índice de masa corporal (Kg/m²) y del perímetro muscular del brazo a partir de los datos anteriores [PMB = PB - (Pi x PT)]. Análisis estadístico: cálculo de la media y desviación estándar de los diversos parámetros estudiados y medios de análisis de la composición corporal empleados y con los marcadores auxológicos de grasa y músculo. Estudio de la concordancia dato a dato.

Resultados:

Impedancia	DEXA	Coeficiente de correlación	
Grasa (g)	Grasa (g)	0,9673	Grasa IMP IMC 0,8166
Grasa (%)	Grasa (%)	0,9297	Grasa DEXA IMC 0,8625
M Magra (g)	M Magra (g)	0,9747	MM IMP PMB 0,862
M Magra (%)	M Magra (%)	0,9252	MM DEXA PMB 0,8127
Grasa IMP	PT	0,8693	Agua Impedancia -0,7499
Grasa DEXA	PT	0,8859	MM IMP Agua 0,9975
Grasa IMP	(PSE+PT)/2	0,8765	MM DEXA Agua 0,9769
Grasa DEXA	(PSE+PT)/2	0,8859	Calcio Edad 0,7878

Conclusiones. El contenido de grasa y masa magra, expresado en g ó en %, obtenido por los dos métodos mantiene un índice de correlación superior a 0,9. La auxología a partir del grosor de los pliegues tricipital y subescapular nos informa con un índice de correlación alto (superior a 0,8) del contenido graso del cuerpo. El índice de masa corporal se correlaciona de forma significativa con la grasa media por DEXA o impedanciometría. El contenido agua se relaciona de forma inversa con la resistencia y de forma directa con el contenido de masa magra. El calcio mantiene una correlación con la edad de 0,7878. El estudio de concordancia para la grasa y masa magra nos indica que da lo mismo determinarlas por una técnica u otra.

44

OBESIDAD Y SOBREPESO EN LA POBLACION INFANTIL DE LA CIUDAD DE ELCHE. INFLUENCIA DEL MEDIO AMBIENTE NO NUTRICIONAL

J. Pastor, J.M. López, M. Roig, P. Blaya, F. Goberna, E. Román, A. Noguera, J. Ruiz

Endocrinología Infantil (S. Pediatría). Hospital C. Vega Baja. San Bartolomé, Orihuela (Alicante).

Introducción. La frecuencia del sobrepeso (SP) y obesidad (O) en la población infantil de los países desarrollados es elevada y la correlación obesidad/morbilidad/mortalidad ha sido demostrada. Por ello son necesarios estudios epidemiológicos que permitan conocer el estado de nutrición (EN) y el medio ambiente no nutricional en el que desarrollamos nuestro trabajo.

Objetivos: 1) Determinar la prevalencia de obesidad en la población infantil de la ciudad de Elche. 2) Valorar la influencia de las características socioeconómicas (CSE) en el estado de sobrenutrición (SN): SP y O.

Material y métodos. Se seleccionó una muestra aleatoria a partir del censo municipal mediante un muestreo por conglomerados proporcional a la densidad de población de cada distrito (151 niños). Se realizó valoración antropométrica del EN y en colaboración con el adulto responsable del niño se realizó una encuesta socioeconómica (ESE). Se obtuvieron las variables: edad, sexo, distrito, número de hermanos y orden en la fratria, peso, valor Z (estándar y normalizado) del peso (ZeP, ZnP), estatura, pliegue tricipital (PLT), ZPLT, pliegues subescapular, bicipital y suprailíaco, suma de los cuatro pliegues, perímetro braquial izquierdo, perímetro muscular braquial, áreas total, muscular y grasa braquial, densidad corporal, porcentaje de grasa total, masa grasa, masa magra, índice nutricional de Shukla (INS), índice de masa corporal (IMC), ZIMC y % IMC. Según las variables ZeP, ZnP, ZPLT, INS, ZIMC y % IMC los niños se clasificaron en tres grupos (no obeso, sobrepeso y obeso). El nivel socioeconómico (NSE) se ha obtenido codificando los parámetros de la ESE referidos a los padres (ocupación, instrucción e ingresos), calidad de la vivienda y características del barrio, realizando un reagrupamiento en cinco niveles. Se ha realizado un análisis de regresión múltiple y de regresión logística de estas variables con las socioeconómicas.

Resultados. No se observaron diferencias significativas entre los valores de la muestra y la población general (media = 0; DS = 1) para ZnP, talla e IMC. El 47,9% eran niños y 52,1% niñas. La media de edad fue de 9,6 años; ESM 0,26; mínimo 4,2 y máximo 14,7. La distribución por distritos, sexo y edad de la muestra es-

tudiada no ha presentado diferencias significativas con la distribución de la población origen. El 85,7% de los niños asistían a escuelas públicas y el 14,3% a privadas. La media para el NSE es 3,7; ESM 0,05; mínimo 1,9 y máximo 4,5. El 12,1% de los padres eran diplomados o licenciados, frente a sólo un 3,6% de las madres. El 27,9% de los padres no habían completado su enseñanza primaria o eran analfabetos, mientras que esto ocurría en el 55,7% de las madres. La composición social de la muestra obtenida de los datos de la ESE es similar a otros estudios epidemiológicos. El predominio de los NSE medio-medio (35,7%) y medio-bajo (55,0%) refleja una población representativa de un núcleo urbano de nuestro país. La frecuencia de SN es del 29% según el INS (14% SP, 15% O) y del 24% si valoramos el % IMC (10% SP, 14% O). Sólo el 2% de los niños muestra valores ≥ 3 SDS para ZeP, ZnP, ZPLT, ZIMC. No se ha encontrado ninguna relación estadísticamente significativa entre SN y NSE. Los niños que acuden a escuelas privadas tienen 3 veces más riesgo de ser obesos. A mayor nivel de ingresos y de instrucción del padre menor frecuencia de obesidad. No hemos encontrado relación entre el nivel de instrucción de la madre y SN.

Conclusiones. Creemos que es una muestra representativa de la población infantil de la ciudad de Elche. La frecuencia de SN es elevada (25%: 10% SP y 15% O). No hemos encontrado influencia del nivel de instrucción de la madre y sí en el caso del padre.

45

EL AUTOCONTROL DOMICILIARIO DE LA DIABETES MELLITUS TIPO I REDUCE EL RIESGO ATEROGÉNICO

E. Blanca, C. Campoy, R.M. Baena, J.M. Fernández-García, R. Bayés

Dpto. de Pediatría. Facultad de Medicina. Universidad de Granada. Granada.

Las complicaciones a medio y largo plazo de la diabetes mellitus tipo I (DMTI), tales como la retinopatía, la nefropatía, la neuropatía, la esteatonecrosis hepática o hiperlipoproteinemia tipo 5 y el riesgo de accidentes cardiovasculares, siguen siendo objeto de múltiples estudios con el fin de determinar las medidas profilácticas y terapéuticas que eviten o minimicen las consecuencias negativas de tales complicaciones. Actualmente, la optimización terapéutica de la DMTI se está centrando en un triple aspecto: el plan nutricional, la insulino terapia y el régimen de vida. El presente estudio pretende comprobar si el efecto beneficioso del plan nutricional y del autocontrol domiciliario de la DMTI conlleva o no un menor riesgo aterogénico para estos pacientes.

Material y métodos. Casuística: Se estudian un total de 107 niños, divididos en dos grupos: Grupo I (n = 56), grupo control de niños euónticos-eutróficos, cuyo motivo de consulta fue en todos los casos por problemas ortopédicos y/o cirugía menor (amigdalectomía, timpanoplastia, hernia inguinal, etc.); fueron excluidos aquellos con historia familiar anterior de hiperlipidemia, enfermedad cardiovascular o clínica de hipercolesterolemia. La edad media fue de $9,65 \pm 0,47$ (media \pm SEM), sexo (M/F): 33/28. El Grupo II (n = 51) estuvo formado por niños afectados de DMTI diagnosticados y bajo control terapéutico y evolutivo en la Unidad de Endocrinología Infantil del Departamento de Pediatría del Hospital Universitario de Granada; la edad media de este grupo fue de $11,20 \pm 0,55$ años, M/F: 29/22, y tiempo de

evolución de la enfermedad de $4,22 \pm 0,51$ años. Todos estos pacientes están integrados en un programa de «optimización del autocontrol domiciliario» (glucosuria antes de cada comida, glucemia control antes del desayuno y cena, y otro día un control antes y dos horas después del desayuno y cena), además de cada 2 meses: glucosuria fraccionada, glucemia basal, HbA1c y lípidos plasmáticos; exploración física y somatométrica y revisión anual por oftalmólogo. Todos los niños recibieron sus dosis ajustadas de insulina rápida y lenta, y un plan nutricional calculado por 6 raciones/día con 55% de hidratos de carbono, 30% de grasas y 15% de proteínas. Analítica: en mg/dl: colesterol (CT), colesterol unido a HDL, HDL3 y HDL2, triglicéridos (TG) y fosfolípidos (F) por espectrofotometría; apolipoproteínas (APO A1 y APO B) por nefelometría cinética. Estadística: ANOVA, test «t» de Student/Welch, análisis de correlación. * = $p < 0,05$; ** = $p < 0,01$.

Resultados. DMTI vs G-I: HDLc: $61,3 \pm 1,9$ vs $55,32 \pm 2,1^*$; HDL2: $21,9 \pm 1,6$ vs $15,0 \pm 1,2^{**}$; TG: $61,3 \pm 2,9$ vs $74,2 \pm 4,7^*$; CT/HDLc: $2,96 \pm 0,1$ vs $3,3 \pm 0,1^*$; LDLc/HDLc: $1,7 \pm 0,1$ vs $2,0 \pm 0,1^*$; (VLDL+LDL)c/HDLc: $1,9 \pm 0,1$, vs $2,3 \pm 0,1^*$; HDL2/HDL3: $0,6 \pm 0,03^{**}$; HDLc/APO A1: $0,4 \pm 0,02$ vs $0,3 \pm 0,01^*$.

Conclusión. Los niños diabéticos que siguen el programa de autocontrol domiciliario de la enfermedad tienen un bajo riesgo de desarrollar fenómenos aterotomatosos, en función del perfil de lípidos y apoproteínas del suero, e índices aterogénicos.

46

INGESTA DE MINERALES EN UNA POBLACION DE ADOLESCENTES DIABETICOS

J. Casas¹, M.C. Moriel², M.J. Ceñal¹,
A. Marcos³, M.T. García de Alvaro, P. Puyol¹
¹S. Pediatría, ²S. Farmacia, Hospital de Móstoles. ³I. Nutrición y Bromatología. Universidad Complutense. Madrid.

Objetivo. Analizar la ingesta de minerales en adolescentes diabéticos insulino-dependientes.

Material y métodos. Registro de consumo de alimentos durante 7 días consecutivos, calculándose los nutrientes Na, K, Mg, Ca, P, Mn, Fe, Co, Cu, Zn, Cr, Cl, F, Mo, mediante el programa informático «Nutrición»R. Se estudiaron 58 pacientes diabéticos tipo I (36 hombres y 22 mujeres) de edades comprendidas entre 10 y 19

años (media: $15,01 \pm 2,48$) y 26 controles sanos (10 hombres y 16 mujeres), edad media: $14,26 \pm 3$ años. El tratamiento estadístico se realizó mediante los programas BMDP y SAS.

Resultados:

	Ingesta	
	Control	Diabético
Na mg/d	$2.702,2 \pm 1.518,9$	$3.459,49 \pm 1.495^*$
K mg/d	$3.269,2 \pm 1.193,9$	$4.275,59 \pm 1.104^*$
Mg mg/d	$289,2 \pm 100,1$	$371,77 \pm 91^*$
Ca mg/d	$841,4 \pm 379,4$	$1.274,46 \pm 398^*$
P mg/d	$1.332,6 \pm 491,1$	$1.811,7 \pm 459,1^*$
Mn µg/d	$2.538,1 \pm 1.394,9$	$2.893,1 \pm 1.160,1^*$
Fe mg/d	$14,2 \pm 6,5$	$16,1 \pm 6,1^*$
Co µg/d	$19,3 \pm 15,7$	$41,1 \pm 27,9^*$
Cu mg/d	$1,6 \pm 0,8$	$2,3 \pm 3,5^*$
Zn mg/d	$10,8 \pm 4,5$	$13,7 \pm 5,1^*$
Cr µg/d	$74,1 \pm 46,6$	$91,5 \pm 39,1^*$
Cl mg/d	$2.861,3 \pm 1.941,7$	$4.120,7 \pm 2.125,9^*$
I µg/d	$105,2 \pm 96,2$	$134,8 \pm 83,8^*$
F µg/d	$283,2 \pm 132,1$	$397,1 \pm 147,6^*$
Mo µg/d	$162,8 \pm 138,3$	$309,8 \pm 217,1^*$
	% no alcanzan IR	
Ca	77,3	17,9
Fe	77,3	44,6
Zn	90,9	71,4
I	72,7	55,4
Mg	77,3	42,9

* $p < 0,005$ (t de Student)

Los pacientes diabéticos consumen significativamente mayor cantidad de todos los minerales estudiados alcanzando el 100% de las ingestas recomendadas (IR) para Ca, Fe, I, Mg frente a tan sólo el 85% del grupo control. Aunque más del 40% de los pacientes diabéticos y más del 70% de los controles no alcanzan las ingestas recomendadas para estos minerales.

Conclusiones. Los pacientes diabéticos consumen más minerales que la población control; aunque se cubren las necesidades de minerales en la mayoría de ellos, existe un amplio número de individuos que no llegan a hacerlo. Lo que sugiere que aunque la nutrición de los pacientes diabéticos sea mejor que la población control, es preciso mejorarla para que se acerque en la mayoría de los pacientes a la recomendada.

AVISO IMPORTANTE

Los números extraordinarios de Anales Españoles de Pediatría no están sujetos a las normas de publicación de la revista, por recoger actividades científicas organizadas por la Asociación Española de Pediatría o sus secciones/sociedades.

OBSERVACION IMPORTANTE

La Medicina es una ciencia cambiante y en continuo desarrollo. La investigación y las experiencias clínicas continuamente incrementan nuestros conocimientos y particularmente aquéllos referidos a los tratamientos farmacológicos. A veces, en esta revista se mencionan dosificaciones o aplicaciones farmacológicas que han sido referenciadas y comprobadas por los autores y/o editores de acuerdo con el estado actual de los conocimientos en el momento de la edición, si bien esto no implica ninguna garantía o responsabilidad por parte de los autores o editores sobre la forma de utilización de fármacos. El lector es instado a examinar cuidadosamente la información recibida de los fabricantes antes de establecer una pauta terapéutica, lo que es particularmente importante en lo referido a nuevos fármacos y establecimientos de dosificación. Los editores agradecerían a los lectores cualquier información sobre errores o discrepancias a este respecto.

© TODOS LOS DERECHOS RESERVADOS

Ninguna parte de esta publicación puede ser traducida a otros idiomas, reproducida o utilizada en ninguna forma ni por ningún medio electrónico, mecánico (incluido fotocopiado), de grabación, microfilmado, almacenamiento de información, etc. sin el permiso por escrito del Editor. Las opiniones reflejadas en los artículos son responsabilidad exclusiva de los autores y no reflejan necesariamente ni la política ni el pensamiento del Editor al respecto.