Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica
Sección de la Asociación Española de Pediatría

Actualizaciones en Endocrinología Pediátrica

15.º Curso de Formación de Postgrado Albacete 2009

Actualizaciones en Endocrinología Pediátrica

15.º Curso de Formación de Postgrado de la S.E.E.P.

ESP 03/09 GEN291

Pfizer

Actualizaciones en Endocrinología Perinatal

Formación de Postgrado

Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica
Sección de la Asociación Española de Pediatría

Actualizaciones en Endocrinología Perinatal

15.º Curso de
Formación de Postgrado
ALBACETE, 2009

Pfizer
CCM Obra Social

Primera edición, 2009
Reservados todos los derechos.
Queda hecho el depósito que marca la ley.

Quedan rigurosamente prohibidos,
sin la autorización escrita de los titulares del «Copyright»,
bajo las sanciones establecidas en las leyes,
la reproducción total o parcial de esta obra
por cualquier medio o procedimiento,
comprendidos la reprografía y el tratamiento informático,
y la distribución de ejemplares de ella
mediante alquiler o préstamo públicos.

Depósito legal: B-8798-2009
ISBN: 978-84-95182-52-4
© Pfizer, S.A.
© Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica (SEEP)
© de impresión J&C Ediciones Médicas, S.L. - Aribau, 146, pral., 2.ª - 08036 Barcelona

Composición y compaginación: Grafic 5, S. L. - Santiago Rusiñol, 23 - 08031 Barcelona
Impresión: Soler Tallers Gràfics - Enric Morera, 15 - 08950 Esplugues de Llobregat, Barcelona

JUNTA DIRECTIVA SEEP

Dr. Juan Pedro López Siguero
(Presidente)
Dra. Lidia Castro Feijóo
(Secretaria General)
Dr. Luis F. López-Canti Morales
(Tesorero)
Dra. Beatriz García Cuartero
(Vocal)
Dra. Sofía Quinteiro González
(Vocal)
Dr. Rafael Ruiz Cano
(Vocal)

COORDINADOR DEL 15.º CURSO

Dr. Rafael Ruiz Cano

PROGRAMA DEL CURSO

ORIGEN FETAL DE LAS ENFERMEDADES DEL ADULTO

1.ª Mesa — **Moderadora: Dra. S. Quinteiro**

REGULACIÓN EPIGENÉTICA
Ponente: *Dr. P. Lapunzina*

IMPLICACIONES CLÍNICAS EN ENDOCRINOLOGÍA PEDIÁTRICA
Ponente: *Dra. L. Ibáñez*

REPERCUSIÓN DE LA PATOLOGÍA MATERNA ENDOCRINA EN EL FETO Y EL RN

2.ª Mesa — **Moderador: Dr. J. P. López-Siguero**

HIJO DE MADRE DIABÉTICA
Ponente: *Dra. A. L. Gómez-Gila*

VALORACIÓN DEL HIJO DE MADRE CON ALTERACIONES TIROIDEAS
Ponente: *Dra. D. Rodríguez*

TRASTORNOS ENDOCRINOS DEL PREMATURO

3.ª Mesa — **Moderadora: Dra. L. Castro**

ALTERACIONES DE LOS HIDRATOS DE CARBONO
Ponente: *Dr. J. Barreiro*

ALTERACIONES DEL CALCIO
Ponente: *Dr. R. Díaz*

MISCELÁNEA

4.ª Mesa — **Moderadora: Dra. B. García**

VALORACIÓN DEL RECIÉN NACIDO CON RASGOS DISMÓRFICOS
Ponente: *Dr. J. Sáchez*

PANHIPOPITUITARISMO EN EL RECIÉN NACIDO
Ponente: *Dra. F. Moreno*

PATOLOGÍA ADRENAL

5.ª Mesa **Moderador: Dr. L. F. López-Canti**

DIAGNÓSTICO GENÉTICO Y BIOQUÍMICO DE LA HSC EN EL PERIODO PERINATAL
Ponente: *Dra. B. Ezquieta*

DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO PRENATAL DE LA HIPERPLASIA SUPRARRENAL CONGÉNITA
Ponente: *Dra. R. Barrio*

DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO POSNATAL DE LA HIPERPLASIA SUPRARRENAL CONGÉNITA
Ponente: *Dr. I. Labarta*

CASOS CLÍNICOS

Este curso presenta la acreditación oficial, por parte del Sistema Español de Acreditación, de Formación Médica Continuada con 2,6 créditos

COORDINADOR DEL CURSO

Dr. Rafael Ruiz Cano
Unidad de Endocrinología Pediátrica
Hospital Universitario. Albacete

PROFESORADO

Dr. Jesús Barreiro Conde
Unidad de Endocrinología Pediátrica, Crecimiento y Adolescencia
Hospital Clínico Universitario. Santiago de Compostela

Dra. Raquel Barrio Castellanos
Endocrinología Pediátrica
Hospital Ramón y Cajal. Madrid

Dra. Lidia Castro Feijóo
Unidad de Endocrinología Pediátrica, Crecimiento y Adolescencia
Hospital Clínico Universitario. Santiago de Compostela

Dr. Rubén Díaz Naderí
Endocrinología Pediátrica
Hospital Infantil San Juan de Dios. Barcelona

Dra. Begoña Ezquieta Zubicaray
Laboratorio de Diagnóstico Molecular
Hospital Materno Infantil Gregorio Marañón. Madrid

Dra. Beatriz García Cuartero
Endocrinología Pediátrica
Hospital Severo Ochoa. Madrid

Dra. Ana Lucía Gómez Gila
Endocrinología Pediátrica
Hospital Infantil Virgen del Rocío. Sevilla

Dr. Antonio Gutiérrez Macías
Endocrinología Pediátrica
Hospital Virgen de la Arrixaca. Murcia

Dra. Lourdes Ibáñez Toda
Sección de Endocrinología
Hospital Infantil San Juan de Dios. Barcelona

Dr. José Ignacio Labarta Aizpún
Unidad de Endocrinología
Hospital Infantil Miguel Servet. Zaragoza

Dr. Pablo D. Lapunzina Badía
Servicio de Genética Médica y Molecular
Hospital Universitario «La Paz». Madrid

Dr. Luis Fernando López-Canti Morales
Endocrinología Pediátrica
Hospital Universitario Virgen de Valme. Sevilla

Dr. Juan Pedro López Siguero
Endocrinología Pediátrica
Hospital Materno Infantil Carlos Haya. Málaga

Dra. Mª Francisca Moreno Macián
Endocrinología Pediátrica
Hospital Infantil La Fe. Valencia

Dra. Sofía Quinteiro González
Unidad Endocrinología Pediátrica
Hospital Materno Infantil de las Palmas. Las Palmas de Gran Canaria

Dra. Mª Dolores Rodríguez Arnao
Unidad de Metabolismo y Desarrollo
Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid

Dr. Jaime Sánchez del Pozo
Endocrinología Pediátrica
Hospital Doce de Octubre. Madrid

Presentación XV
(Dr. R. Ruiz Cano)

Introducción XIX
(Dr. J. P. López Siguero)

1. Regulación epigenética 1
(Dr. P. Lapunzina)

2. Origen fetal de las enfermedades del adulto: Implicaciones 13
clínicas en endocrinología pediátrica
(Drs. L. Ibáñez, A. López-Bermejo, M. V. Marcos y F. de Zegher)

3. Hijo de madre diabética (HMD) 25
(Dra. A. L. Gómez-Gila)

4. Valoración del hijo de madre con alteraciones tiroideas 41
(Drs. M. D. Rodríguez, M. B. Roldán, C. Iglesias y E. Dulín)

5. Alteraciones de los hidratos de carbono 61
(Drs. J. Barreiro, P. Cabana, C. Heredia, L. Castro-Feijóo y M. Pombo)

6. Alteraciones del calcio durante el periodo perinatal 85
(Dr. R. Díaz)

7. Valoración del recién nacido con rasgos dismórficos 103
(Dr. J. Sánchez)

8. Panhipopituitarismo en el recién nacido 121
(Drs. F. Moreno, C. Navarro, R. Verdaguer y V. Albiach)

9. Diagnóstico genético y bioquímico de la HSC en el periodo perinatal 135
(Drs. B. Ezquieta, B. Catón, B. Ferreiro, B. Huidobro y L. Santomé)

10. Diagnóstico y tratamiento prenatal de la hiperplasia suprarrenal congénita con déficit clásico de 21 hidroxilasa 159
(Dra. R. Barrio)

11. Diagnóstico y tratamiento posnatal de la hiperplasia suprarrenal congénita 169
(Drs. J. I. Labarta, E. Bello, L. Monge, Y. González, E. Mayayo y A. Ferrández)

Relación de los casos clínicos 191

Además de una gran responsabilidad, es para mí un honor, que tengo que agradecer desde aquí a la Junta Directiva de la SEEP, el coordinar la elaboración del XV Curso de Postgrado de la SEEP.

Este año se realizará en Albacete y, al igual que en años anteriores, se ha solicitado la acreditación como formación médica continuada (aproximadamente 2,5 créditos) y se intentará conseguir la edición impresa del libro, con las ponencias y los casos clínicos, antes del comienzo del curso.

Esta edición, como pormenoriza en la introducción el Dr. López Siguero, es un monográfico sobre la Endocrinología Perinatal en el que se actualizan los conocimientos sobre diferentes aspectos endocrinológicos, tanto maternos como intrauterinos y posnatales. No se ha incluido un tema tan importante en este periodo de la vida, como es el de los trastornos de la diferenciación sexual, por haberlo desarrollado, magistralmente, la Dra Audí en la edición del año anterior (XIV Curso de Postgrado).

El número de solicitudes ha superado a las plazas ofertadas, por lo que, a pesar de ampliar en seis el número de plazas, nos hemos visto en la desagradable obligación de no admitir a algunos alumnos, a los que espero, este libro sea de utilidad y que concurran a ediciones futuras, en las que seguramente podrán participar.

Agradezco sinceramente el esfuerzo de los ponentes, que a pesar del habitual acúmulo de trabajo, han sabido «arañar» el tiempo suficiente, para redactar la ponencia a tiempo de ser entregada en el libro que se dará a los participantes antes del inicio del curso. El interés de los participantes es el motor que nos hacen preparar año tras año estos cursos de actualización y

el laboratorio Pfizer, en especial el equipo de Neuroendocrinología (Oscar, Sonia…), es la «llave» con la que arrancamos esta nueva edición. Gracias de verdad, porque todos sabemos que, en estos tiempos de crisis, supone un esfuerzo económico significativo la elaboración de este Curso.

Para mí, Albacete es, ante todo, una ciudad cómoda y acogedora, por eso, estoy convencido de que todos los profesores y los alumnos que han sido admitidos, se sentirán a gusto y tendrán una provechosa estancia en Albacete. A los que, por diferentes circunstancias no hayáis podido estar presentes, creo que la impresión en papel y que la inclusión del curso completo en la página web de la SEEP, os facilitará el conocimiento de lo que aquí hemos tratado.

Un Saludo a todos.
Dr. Rafael Ruiz Cano.
Vocal de la Junta Directiva de la SEEP.
Coordinador del XV Curso de Avances en Endocrinología Pediátrica.

INTRODUCCIÓN

En el primer año como presidente de la SEEP es para mí un honor introducir el XV Curso de Postgrado de la Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica y observar que año tras año se ha consolidado como un curso de formación con cada vez mayor interés y demanda.

Mi agradecimiento al organizador, el Dr. Rafael Ruiz Cano, vocal de la junta directiva de nuestra sociedad, por su constancia, trabajo y capacidad para desarrollar este curso en una ciudad como Albacete, desconocida para muchos pero con un encanto y acogimiento para recordar. Él ha sabido hacer atractiva su ciudad, demostrando la entidad y capacidad de la misma para dar cabida a este evento. Además ha realizado un programa de alto interés científico con ponentes de máximo nivel.

El curso mantiene desde hace unos años el esquema de Actualizaciones en Endocrinología Pediátrica. En esta ocasión está dedicado especialmente a la patología perinatal, que cada día está adquiriendo mayor relevancia.

Se ha considerado importante hablar de las enfermedades del adulto con origen fetal, desde el punto de vista genético hasta el clínico. Posteriormente se han tratado problemas endocrinológicos de la unidad materno-fetal, los específicos del prematuro (especialmente los metabólicos), la dismorfología y el manejo del panhipopituitarismo grave, acabando el programa con los retos del diagnóstico y del tratamiento prenatal de la hiperplasia suprarrenal congénita. Todos estos problemas se han tratado desde una doble

perspectiva, combinando las novedades etiopatogénicas con las cuestiones clínicas, que sin duda marcarán el aprendizaje de nuestros alumnos con la doble vertiente de investigación y de aplicación práctica.

Continuamos manteniendo el esquema en que combinamos las conferencias y ponencias de los profesores con la exposición de casos clínicos por parte de los alumnos, con un debate abierto que enriquece la exposición inicial. Además contamos con el libro de ponencias ya editado, logro que la junta directiva anterior consiguió hace ya 2 años.

En el éxito de la organización de este curso, en la edición del libro y en el soporte financiero de los gastos, es fundamental la participación de la compañía farmacéutica Pfizer, que se implica cada año con el equipo organizador y la junta directiva en que los objetivos se cumplan.

Al final, mi deseo es que muchos de los alumnos prosigan en el estudio de la endocrinología pediátrica y acaben aplicando sus conocimientos en nuestras unidades. La formación debidamente acreditada de estos alumnos y su consideración oficial es un objetivo de esta Junta Directiva y de la propia Sociedad.

Juan Pedro López Siguero
Presidente de la Sociedad de Endocrinología Pediátrica

1

Regulación epigenética

P. LAPUNZINA

EPIGENÉTICA. CONCEPTOS GENERALES

La herencia epigenética refiere a la trasmisión de información que no depende de secuencias de las bases nitrogenadas del ADN a través de la meiosis o mitosis. La información epigenética modula, por tanto, la expresión de los genes sin alterar la secuencia de ADN. Los patrones de metilación de ADN son los mejores estudiados y entendidos como marcadores de fenómenos epigenéticos. El *epigenoma* es la información epigenética global de un organismo. Los tres principales tipos de información epigenética son:

- Metilación de la citosina del ADN: es una modificación del ADN, en la que un grupo metilo es trasferido desde S-adenosilmetionina a una posición C-5 de citosina por una ADN-5 metiltrasferasa. La metilación del ADN ocurre, casi exclusivamente, en dinucléotidos CpG, teniendo un importante papel en la regulación de la expresión del gen.
- Imprinting genómico
- Modificación de histonas: incluyendo acetilación, metilación y fosforilación

IMPRINTING GENÓMICO

Dentro de los mecanismos epigenéticos más estudiados se puede mencionar el «*imprinting*» o «impronta», el cual se manifiesta sólo en organismos superiores.

El *imprinting genómico* es el proceso por el cual una copia de un gen es preferentemente silenciada de acuerdo al origen parental del mismo. Aunque los genes que tienen *imprinting* se heredan de una forma mendeliana, la expresión de cada alelo es específica según el origen parental. Las bases moleculares del *imprinting* incluyen modificaciones epigenéticas. Esto significa que dos alelos que son idénticos en su secuencia nucleotídica pero de diferente origen parental (uno de la madre y otro del padre) serán regulados en forma diferente en el mismo núcleo. Las modificaciones epigenéticas comprenden la metilación del ADN y probablemente también la estructura y función de la cromatina. Estas modificaciones definen la actividad transcripcional de los alelos con *imprinting*. El *imprinting genómico* es reversible, el alelo silente (el imprintado) puede ser reactivado cuando pasa a través de la línea germinal al sexo opuesto.

Cuando hablamos de *imprinting*, nos referimos a genes que pueden modificar su funcionamiento sin necesidad de un cambio en la secuencia del ADN. Este cambio en su forma de manifestarse que tienen los genes «imprintados» está generalmente a su origen parental. Un gen imprintado se manifiesta de una manera cuando su origen es paterno y de otra cuando proviene del gameto materno. Parece ser que existe un mecanismo celular que de algún modo «**marca**» o deja una impronta sobre todos los genes «imprintables» de acuerdo al sexo del individuo.

También hay que indicar que la célula, no puede sintetizar los orgánulos «de novo», por ello además de la información que contiene el ADN, una célula necesita información epigenética en forma de, al menos, una proteína característica en la membrana del orgánulo que se quiera sintetizar. Esta información es transmitida desde la membrana del padre a la de la progenie en forma del propio orgánulo.

Sin embargo al nombrar estos mecanismos, hay que recordar que «indirectamente» en el origen de cada proceso en si mismo, aún estarían involucrados genes, como por ejemplo los genes de la enzima ADN-metiltransferasa, histonas, etc.

DISOMÍA UNIPARENTAL

En general, heredamos una copia de cada par de cromosomas de nuestra madre biológica y la otra copia del par de cromosomas de nuestro padre biológico. La disomía uniparental hace referencia a la situación en la que las dos copias de un cromosoma provienen del mismo proge-

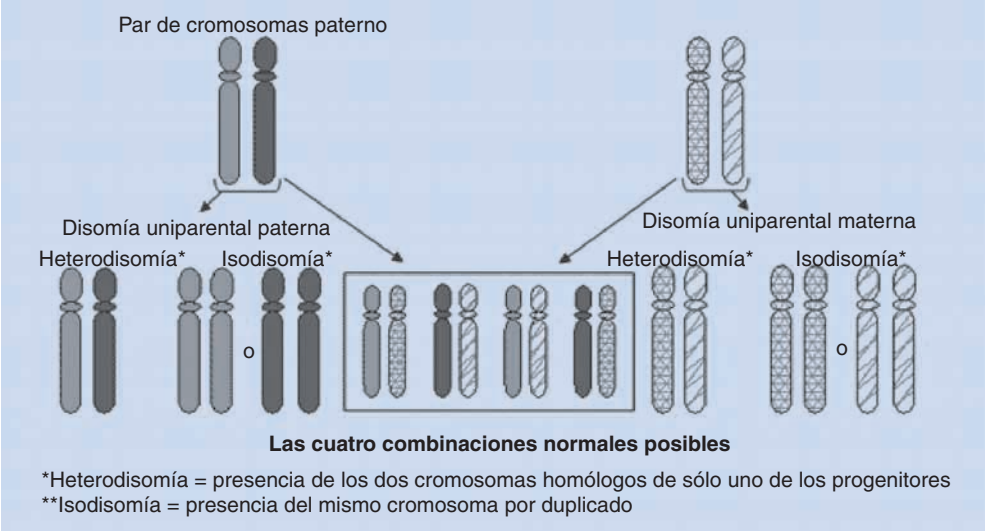


FIG. 1-. Mecanismos cromosómicos implicados en la disomía uniparental.

nitor, en lugar de que una copia provenga de la madre y la otra copia del padre[1].

La disomía uniparental puede ocurrir durante la formación del ovocito o célula espermática o en el desarrollo temprano del feto. Puede también tener lugar durante el rescate trisómico. Se entiende por heterodisomía uniparental cuando los dos cromosomas homólogos son únicamente de uno de los dos progenitores y de isodisomía uniparental cuando existe una presencia del mismo cromosoma por duplicado. La heterodisomía indica un error en la meiosis I mientras que la isodisomía indica un error en la meiosis II o en la duplicación poszigótica. La disomía uniparental da lugar a un fenotipo anormal cuando los cromosomas implicados llevan *imprinting genómico,* por lo que los genes de estos cromosomas sólo tienen un alelo activo (es decir, sólo el alelo materno o paterno del par es activo). Esto puede resultar en la pérdida de función del gen, lo que conlleva problemas médicos tales como retraso mental.

Algunas patologías asociadas con disomía uniparental (UPD)

- Síndrome de Prader-Willi (UPD15 paterno)
- Síndrome de Angelman (UPD15 materno)

- Diabetes mellitus neonatal transitoria (UPD6 paterno)
- Síndrome de Russell-Silver (UPD7 materno)
- Síndrome de Beckwith-Wiedeman (UPD11 materno)
- Síndrome de MUPD14 (UPD14 materno)

La disomía uniparental puede diagnosticarse mediante análisis de microsatélites. Éste consiste en un estudio de los polimorfismos de las secuencias de ADN (variantes normales) que están próximos o dentro de un gen de interés para identificar, en una misma familia, la segregación de una mutación patológica en un gen determinado.

ALGUNOS EJEMPLOS DE ENFERMEDADES ENDOCRINOLÓGICAS DE LA INFANCIA RELACIONADAS CON ALTERACIONES DEL *IMPRINTING GENÓMICO*

Síndrome de Beckwith Wiedemann

El síndrome de Beckwith Wiedemann es una patología compleja y multigénica causada por modificaciones de genes reguladores del crecimiento en la región 11p15. Para la comprensión de los mecanismos moleculares que comprometen a la región 11p15 debe explicarse en primer lugar el mecanismo de *imprinting genómico*.

Aunque sólo aproximadamente unos 70 genes con *imprinting* han sido identificados hasta la fecha, se estima que existen unos 100 o 200 en el genoma humano. Se sabe que el *imprinting* es un factor importante en muchas enfermedades genéticas humanas y en el desarrollo de tumores. Es muy importante comprender los mecanismos subyacentes en la aparición y mantenimiento del *imprinting* para conocer como esos mecanismos se alteran en los síndromes genéticos. Los genes imprintados tienden a agruparse en dominios o «clusters» de genes. El concepto de un centro de *imprinting* que regula la expresión de múltiples genes dentro de un dominio de imprinting fue inicialmente descrito para los síndromes de Prader Willi y Angelman en la región 15q11-q13. Los centros de *imprinting* regulan el *imprinting* a través de la regulación del origen parental de las estructuras cromatínicas y los patrones de metilación distribuidos a través del cromosoma. Estas modificaciones del ADN definen el origen paterno o materno específico y sus «epigenotipos». Las mutaciones en el centro de *imprinting* llevan a un fallo en «apagar» el *imprinting* en la línea germinal, conllevando a heredar un epigenotipo inapropiado en todo el centro de *imprinting*.

Síndrome de Beckwith Wiedemann (SBW) y epigenética

Los genes con *imprinting* implicados en la etiología del SBW mapean en la región 11p15 e incluyen los genes de expresión paterna (silenciado el alelo materno) *IGF2 (insulin-growth factor 2)* y *KvLQT1-AS* y los genes de expresión materna (silenciado el alelo paterno) *H19, $p57^{KIP2}$ y KvLQT1*.

Solo un 10% de los SBW tienen una alteración nucleotídica en su secuencia, muchos de los cuales ocurren en el gen *$p57^{KIP2}$ (CDKN1C)*. Las anomalías cromosómicas en la región 11p15 (duplicaciones paternas y traslocaciones o inversiones maternas) acontecen en un 1-3% de las ocasiones. Así, casi en el 90% de los pacientes, el cambio molecular primario es epigenético o desconocido, no pudiéndose hallar cambios en la secuencia nucleotídica del gen. La disomía uniparental (dos copias paternas de la región cromosómica sin copia materna; es decir dos epigenotipos paternos) ocurre en aproximadamente el 15% de los casos[2,3]. La alteración epigenética más frecuente es la expresión del alelo materno de *IGF2* (normalmente silenciado) y/o la ausencia de metilación de *KvDMR1* (50% de los casos de SBW). La pérdida de metilación está asociada a la pérdida del *imprinting* del gen *KvLQT1-AS*.

Subgrupos genéticos y epigenéticos del SBW

La tabla 1 muestra los subgrupos genéticos y epigenéticos del SBW agrupados por su frecuencia relativa de la A a la K. Estos datos demuestran que el SBW es una enfermedad multigénica con un efecto dependiente del origen parental de los genes heredados. A la vez muestra que el SBW y los tumores relacionados con este se deben a una disregulación de varios genes con *imprinting* en la región 11p15. Puede entonces ser categorizado en 11 grupos genéticos/epigenéticos diferentes, con diferentes formas de herencia, genes y mecanismos moleculares. La mayoría de los pacientes con SBW (alrededor del 90%) son esporádicos y sin ninguna anomalía cromosómica (grupos A-E y H-J). El resto (10%) muestra un patrón de herencia autosómico dominante con ligamiento demostrable con la región 11p15 en muchas familias (grupos F y G). Los rearreglos cromosómicos relacionados con el SBW se observan en un 1-3% de los casos (grupos I y J). Translocaciones e inversiones de la región 11p15 muestran típicamente una herencia materna (grupo J) mientras las duplicaciones son de origen paterno (grupo I).

Las alteraciones genéticas y epigenéticas del SBW pueden afectar tanto los genes supresores del crecimiento de origen materno como los promo-

Tabla 1. – Grupos genéticos y epigenéticos en el síndrome de Beckwith Wiedemann. (Modificado de referencia 3)

Grupo	Herencia	Frecuencia (%)	Cariotipo	ADN	ARN
A	Esporádica	50	Normal	Pérdida de metilación de *KvDMR1*	Pérdida de *imprinting* de *KvLQT1-AS*
B	Esporádica	25-50	Normal	Metilación normal de *H19*	Pérdida de *imprinting* de *IGF2*
C	Esporádica	10-20	Normal	Disomía uniparental paterna	
D	Esporádica	10-20	Normal	Desconocida	Desconocida
E	Esporádica	5-10	Normal	*$p57^{KIP2}$* (*CDKN1C*)	
F	Autosómico Dominante	5	Normal	*$p57^{KIP2}$* (*CDKN1C*)	
G	Autosómico Dominante	5	Normal	Desconocida	
H	Esporádica o familiar	2	Normal	Metilación de *H19*	Pérdida de *imprinting* de *IGF2*
I	Esporádica o familiar	1	Duplicación 11p15		
J	Esporádica	1	Traslocación/ inversión 11p15l	Disrupción de *KvLQT1*	
K	Gemelos monocigóticos	Desconocida	Normal	Alteración del *imprinting*?	Desconocida

tores del crecimiento de origen paterno. Aproximadamente un 10-20% de los pacientes con SBW tienen disomía uniparental (grupo C). Todos los pacientes con disomía uniparental tienen mosaicismo somático. Esto significa que ambas contribuciones parentales se requieren en la embriogénesis temprana y que la DUP aparece poscigoticamente y que puede ser hallado sólo en algunos tejidos. En la DUP paterna de 11p15, el fenotipo de SBW y la predisposición tumoral es probablemente causada por una combinación de expresión aumentada de genes promotores del crecimiento (*IGF2*, de origen paterno) y una expresión disminuida o nula de genes supresores del crecimiento (p. ej. *H19*, de origen materno).

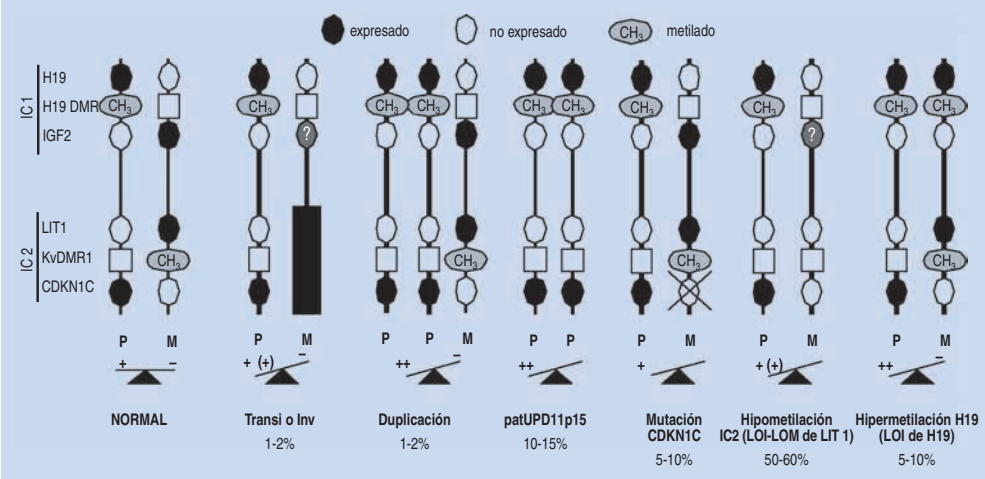


FIG. 2-. Orientación, expresión, ubicación e *imprinting* de los genes de la región 11p15 implicados en la fisiopatología del SBW.

La figura muestra los genes conocidos hasta el momento con imprinting y sin imprinting en la región 11p15.

Síndrome de Silver Russell

En 1953, Silver y cols. describieron 2 pacientes que presentaban retraso de crecimiento intrauterino, asimetría corporal y aumento de gonadotropinas en orina[4]. En forma independiente, Russell, (1954), en un estudio realizado en 5 pacientes, define otro síndrome consistente en talla y peso bajo al nacimiento, facies triangular, aumento del diámetro biparietal, mandíbula hipoplásica, comisuras bucales dirigidas hacia abajo, clinodactilia, braquidactilia y criptorquidia[5]. En los años posteriores se publicaron más pacientes con características similares. En 1961 cuando Black y cols. dadas las evidentes similitudes entre ambos cuadros los reúne bajo el nombre de «síndrome de Silver-Russell, (SSR)». Unos años mas adelante, Silver propuso una clasificación de síntomas[6] en principales y secundarios. Entre los principales se encuentran retraso de crecimiento intrauterino, peso bajo al nacimiento en relación con la edad gestacional, asimetría corporal, precocidad en el desarrollo sexual y discrepancia entre la edad ósea y el estado de desarrollo sexual y, entre los secundarios, facies triangular, comisuras bucales dirigidas hacia abajo, mandíbula hipoplásica, malformaciones denta-

rias, clinodactilia y braquidactilia, sindactilia, manchas café con leche y embarazo con múltiples gestosis. El diagnóstico de síndrome de SSR se apoyaba en la existencia de tres síntomas principales y al menos uno de los secundarios.

El SSR es una enfermedad heterogénea caracterizada primordialmente por retraso del crecimiento intra y extrauterino. Otros hallazgos clásicos incluyen perímetro cefálico normal, cara triangular y un grado variable de asimetría corporal, principalmente asimetría de miembros inferiores, clinodactilia de los quintos dígitos e inteligencia normal.

El SSR con hipometilación de la región telomérica de imprinting del brazo corto del cromosoma 11 sería responsable actualmente del 30% de los pacientes con SSR[2,7,8].

Incidencia del SSR

La incidencia del SSR no se conoce realmente. Ha habido varias estimaciones desde 1:3.000 a 1:50.000 nacidos vivos. No se ha realizado estudios de incidencia serios y controlados para corroborar ninguno de los dos rangos. Este hecho se ve a la vez complicado por la heterogeneidad genética del SSR.

Criterios diagnósticos y hallazgos clínicos del SSR

Los criterios diagnósticos mínimos deberían incluir retraso de crecimiento intrauterino (peso de nacimiento menos de 3 DE debajo de la media), retraso de crecimiento postnatal, circunferencia craneana normal, clinodactilia de los 5tos dígitos y facies triangular[9]. El desarrollo cognitivo es variable, aunque algunos pacientes pueden presentar problemas de aprendizaje, la mayoría tienen un desarrollo neuromadurativo dentro de la normalidad. Debido a que la circunferencia craneana es normal, pero la región facial es pequeña, existe una tendencia a una cara triangular. También suele observarse micrognatia, y rara vez secuencia de P. Robin. La asimetría de miembros puede ser muy variable[10]. Aproximadamente el 60% de los pacientes con SSR presentan asimetría de miembros inferiores[11].

Price y cols.[12], dado el polimorfismo clínico observado en una revisión de 57 pacientes, consideraron como características más significativas la existencia de retraso de desarrollo prenatal y posnatal < 2 DE de la me-

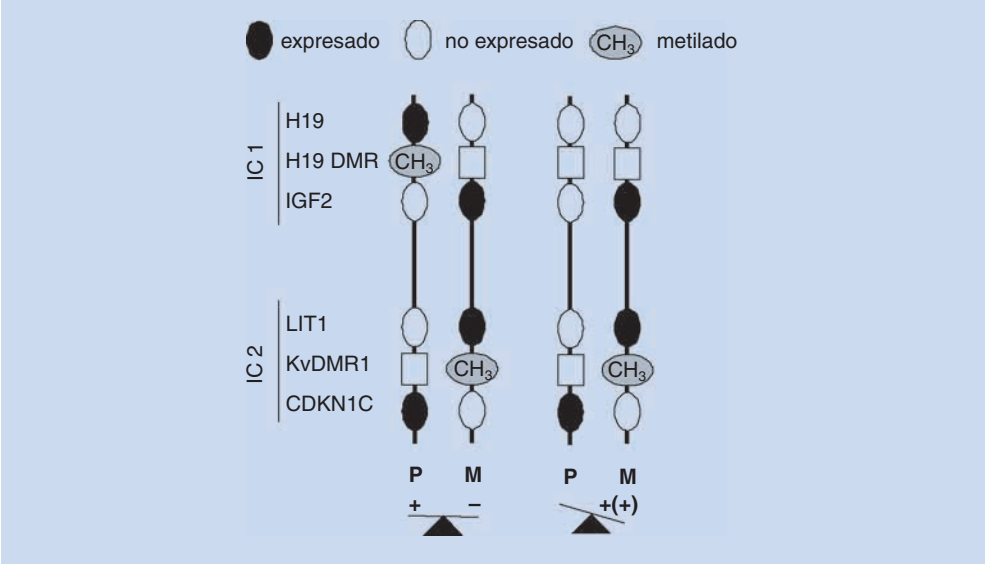


FIG. 3-. Orientación, expresión, ubicación e *imprinting* de los genes de la región 11p15 implicados en la fisiopatología del SSR.

dia, perímetro craneal normal, asimetría de extremidades y fenotipo facial característico, sugiriendo que en algunos casos con fenotipo intermedio sería útil considerar otros hallazgos clínicos asociados para ayudar al diagnóstico[12].

Etiología y casos familiares del SSR

Varios estudios han demostrado, en aproximadamente el 10% de los pacientes, la existencia de una disomía uniparental materna del cromosoma 7[12], por lo que se pensó en la posibilidad de que una mutación en un gen de dicho cromosoma fuese responsable de las características fenotípicas de la enfermedad[1]. Posteriormente, mediante técnicas moleculares se identificó un gen candidato (GRB10) en una pequeña duplicación submicroscópica en 7p11.2-p13 y se comprobó que tenía un efecto supresor del crecimiento, lo cual vino a reforzar la hipótesis de la implicación de una mutación genética en la etiología de la enfermedad[13]. En los últimos 2 años, han surgido evidencias de la implicación de la región de *imprinting* telomérica del brazo corto del cromosoma 11 (región de

H19/IGF2)[2,7,8]. De modo que tanto duplicaciones maternas, disomía uniparental materna como pérdida de metilación (hipometilación) de esta región, pueden conducir a fenotipo de SSR

Aunque la mayoría son esporádicos, la aparición de casos familiares ha sugerido la posibilidad de transmisión hereditaria[14], y se han descrito casos de discordancia en gemelos monocigóticos (Bayley y cols., 1995).

Otras etiologías menos frecuentes y de no totalmente probado fenotipo SSR se ha asociado con diversas alteraciones cromosómicas: cariotipo 47, XXX (Moreno y cols., 1985), translocaciones 17;20 y 1;17; deleciones: 8q11-q13y 17q22-q24, deleción del brazo corto del cromosoma 18 y mosaicos trisomía 18 /normal o triploidía/normal.

Se ha estudiado la posibilidad de tratamiento con GH sintética con resultados diversos. En un principio se afirmó que con dosis mayores que las habitualmente recomendadas se podía acelerar inicialmente el crecimiento de pacientes con síndrome de Russell-Silver y deficiencia de GH[15]; los últimos trabajos parecen demostrar que no se observan modificaciones en la talla final[3], aunque hay un caso descrito con disomía uniparental materna en que se han obtenido buenos resultados[16].

BIBLIOGRAFÍA

1. Kotzot D, Schmitt S, Bernasconi F, Robinson WP, Lurie IW, Ilyina H et al. Uniparental disomy 7in Silver-Russell syndrome and primordial growth retardation. Hum Mol Genet 1995;4:583-587.
2. Eggermann T, Schönherr N, Meyer E, Obermann C, Mavany M, Eggermann K, Ranke MB, Wollmann HA. Epigenetic mutations in 11p15 in Silver-Russell syndrome are restricted to the telomeric imprinting domain. J Med Genet. 2006 Jul;43(7):615-6.
3. Guzzaloni G, Grugni G, Moro D, Minocci A, Morabito F. Knemometry in the assessment of short term effects of growth hormone therapy in children with several growth disorders. Minerva Pediatr 1997;49:139-145.
4. Silver HK, Kiyasu W, George J, Deamer WC. Syndrome of congenital hemihypertrophy, shortness of stature, and elevated urinary gonadotrophins. Pediatric 1953;12:368-375.
5. Russell A. A syndrome of intra uterine dwarfism recognizable at birth with cranio-facial dysostosis, disproportionnated short arms and other anomalies. Proc Roy Soc Mec 1954;47:1040-1044.
6. Silver HK. Asymetry, short stature, and variations in sexual development. Asyndrome of congenital malformatios. Am J Dis Child 1964;107:495-515.
7. Eggermann T, Meyer E, Obermann C, Heil I, Schüler H, Ranke MB, Eggermann K, Wollmann HA. Is maternal duplication of 11p15 associated with Silver-Russell syndrome? J Med Genet. 2005 May;42(5):e26.
8. Gicquel C, Rossignol S, Cabrol S, Houang M, Steunou V, Barbu V, Danton F, Thibaud N, Le Merrer M, Burglen L, Bertrand AM, Netchine I, Le Bouc Y. Epimutation of the telomeric

imprinting center region on chromosome 11p15 in Silver-Russell syndrome. Nat Genet. 2005 Sep;37(9):1003-7.
9. Saal HM, Pagon RA, Pepin MG. Reevaluation of Russell-Silver syndrome. J Pediatr 1985;107:733-737.
10. Tanner JM, Lejarraga H, Cameron N. The natural history of Silver Russell síndrome: a longitudinal study of thirty-nine cases. Pediatr Res 1975;9:611-623.
11. Patton MA. Russell-Silver syndrome. J Med Genet 1988;25:557-560.
12. Price SM, Stanhope R, Garret C, Preece MA, Trembath RC. The spectrum of Silver-Russell syndrome: a clinical and molecular genetic study and new diagnostic criteria. J Med Genet 1999;36:837-842.
13. Yoshihashi H, Maeyama K, Kosaki R, Ogata T, Tsukahara M, Goto Y et al. Imprinting of human GRB10and its mutations in two patients with Russell-Silver syndrome. Am J Hum Genet 2000;67:476-482.
14. Duncan PA, Hall JG, Shapiro LR, Vibert BK. Three-generation dominant transmission of the Silver-Russell syndrome. Am J Med Genet 1990;35:245-250.
15. Cassidy SB, Blonder O, Courtney VW, Ratzan SK, Carey DE. Russell-Silver syndrome and hypopituitarism. AJDC 1986;140:155-159.
16. Eggermann T, Wollmann HA, Kuner R, Eggermann K, Enders H, Kaiser P et al. Molecular studies in 37 Silver-Russell syndrome patients: frequency and etiology of uniparental disomy. Human Genet 1997;100:415-419.

2

Origen fetal de las enfermedades del adulto: Implicaciones clínicas en endocrinologia pediátrica

L. IBÁÑEZ, A. LÓPEZ-BERMEJO, M. V. MARCOS, F. DE ZEGHER

INTRODUCCIÓN

Barker y cols. describieron por primera vez en adultos la asociación entre la hipertensión, la diabetes tipo 2 y el bajo peso al nacer[1]. Posteriormente, el bajo peso al nacer se ha relacionado con el desarrollo de enfermedad coronaria y con otros componentes del denominado síndrome metabóli-co, incluyendo: 1) resistencia a la insulina; 2) intolerancia a la glucosa; 3) aumento de los depósitos de grasa de distribución central; 4) perfil lipídico alterado, con aumento de los triglicéridos y del C-LDL, y disminución del C-HDL; 5) hiperandrogenismo ovárico; 6) alteración de marcadores de inflamación y 7) hígado graso[2,3]. Aunque la definición de síndrome metabólico sigue siendo controvertida, algunas de las alteraciones asociadas a riesgo cardiovascular en adultos son ya detectables en la edad pediátrica, habiéndose descrito criterios para el diagnóstico del síndrome metabólico en niños[4].

Aproximadamente el 7% de los recién nacidos presenta un peso y/o longitud al nacer por debajo de los límites considerados normales para su raza y su entorno, por tanto, se considera que son pequeños para la edad gestacional (PEG) y que no han alcanzado su potencial genético. Se considera que un recién nacido es PEG cuando el peso y/o longitud al nacer es igual o inferior a –2 desviaciones estándar (DE) para la edad gestacional[5].

Ausencia de recuperación posnatal espontánea en los niños PEG

Alrededor del 10% de los niños PEG presenta un crecimiento posnatal insuficiente, alcanzando una talla adulta por debajo de su potencial genético[6]. Diversos estudios multicéntricos han demostrado que la administración de dosis farmacológicas de hormona de crecimiento (GH) sintética determina un incremento de la velocidad de crecimiento a corto y largo plazo en estos pacientes y una mejora de la talla final entre 6 y 11 cm como promedio[7,8]. La respuesta es superior si la talla inicial es más baja y si la terapia se instaura precozmente.

El tratamiento con GH tiene también efectos beneficiosos sobre la composición corporal y el perfil lipídico: disminuye la proporción total de grasa corporal sin modificar la masa grasa abdominal, aumenta la proporción de masa magra y las cifras de C-HDL. Sin embargo, también se acompaña de un aumento de los niveles basales de glucosa y de insulina y de un aumento compensatorio de los niveles de insulina tanto después de las comidas como en respuesta a una sobrecarga intravenosa de glucosa[9]. Estas alteraciones son indicativas de una resistencia a la insulina y se acompañan de un aumento de los niveles circulantes de IGF-I y de las concentraciones séricas de marcadores de inflamación[10]. Estos cambios son potencialmente reversibles al suspender la terapéutica, tienen poca relación con la dosis de GH administrada y parecen ser el resultado de la conocida acción antiinsulínica de la GH, que se ejerce a diferentes niveles de la transmisión de la señal de la insulina.

Recuperación posnatal espontánea en los niños PEG

El 90% de los niños nacidos PEG ha recuperado el percentil de crecimiento que genéticamente les corresponde a los 2 años de edad[6]; en la mayoría, este crecimiento recuperador o «catch-up» es rápido y se ha producido ya a los 12 meses. Estudios recientes han demostrado que el bajo peso al nacer *per se* no es un factor clave en la génesis de las alteraciones que componen el síndrome metabólico. Sin embargo, la combinación de bajo peso al nacer con un crecimiento recuperador exagerado, específicamente con una ganancia rápida de peso, parece ser el elemento fundamental que conlleva al desarrollo de esta entidad[11,12]. Esta secuencia también se ha observado cuando se combina un peso al nacer adecuado para la edad gestacional con el desarrollo ulterior de sobrepeso y/o obesidad. En ambos ca-

sos, el «catch-up» se acompaña de un incremento de los niveles de insulina y del factor de crecimiento semejante a la insulina tipo I (IGF-I), entre otros[6]. El resultado es el desarrollo de hiperinsulinismo y de resistencia a la insulina, que se considera el factor clave en la génesis de las alteraciones que componen el síndrome metabólico y que constituye un factor independiente de riesgo cardiovascular (Fig. 1).

Hiperinsulinismo y ganancia ponderal en los niños PEG

El periodo más vulnerable de la vida posnatal durante el cual una ganancia rápida de peso después de una restricción del crecimiento fetal determina un aumento de riesgo cardiovascular futuro no está bien determinado. La aparente controversia en los estudios existentes podría deberse a su carácter retrospectivo y a la heterogeneidad de factores ambientales y alimentarios que

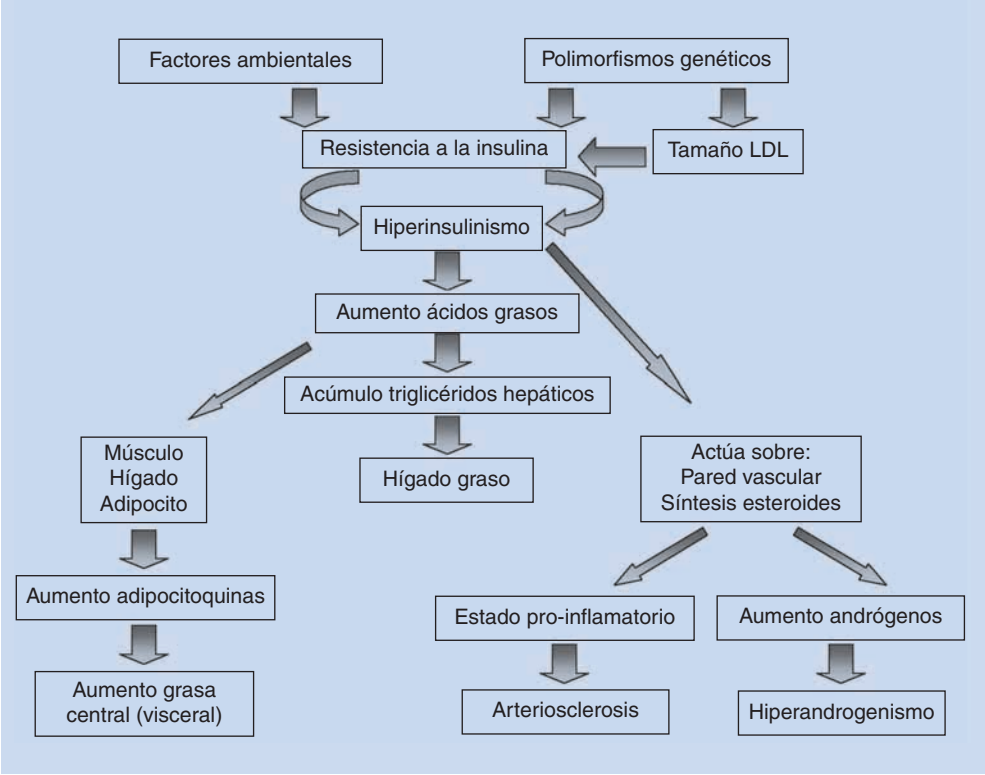


FIG. 1-. Fisiopatologia del síndrome metabólico.

pueden ser determinantes en la evolución individual de la curva pondoestatural. En lactantes de 12 meses con BPN y «catch-up» rápido de peso, se ha descrito que la sensibilidad a la insulina se encuentra ya disminuida[13]. La resistencia a la insulina se hace más marcada si el índice de masa corporal (IMC) (peso [Kg]/talla m^2), continúa aumentando desproporcionadamente entre 1 y 3 años de edad y se correlaciona con los niveles circulantes de IGF-I [14]. Otros estudios retrospectivos sitúan el periodo crítico después de los 12 meses de edad; por ejemplo, en un estudio realizado en los países nórdicos, el aumento rápido de peso entre los 2 y los 11 años fue el determinante de riesgo cardiovascular en la edad adulta[15]. Por el contrario, otros trabajos señalan que tanto el «catch-up» durante el primer año de vida como el que se produce después de los 3 años contribuyen por igual a las alteraciones del metabolismo hidrocarbonado detectables en la adolescencia[16].

Composición corporal, crecimiento posnatal y resistencia a la insulina en los niños PEG

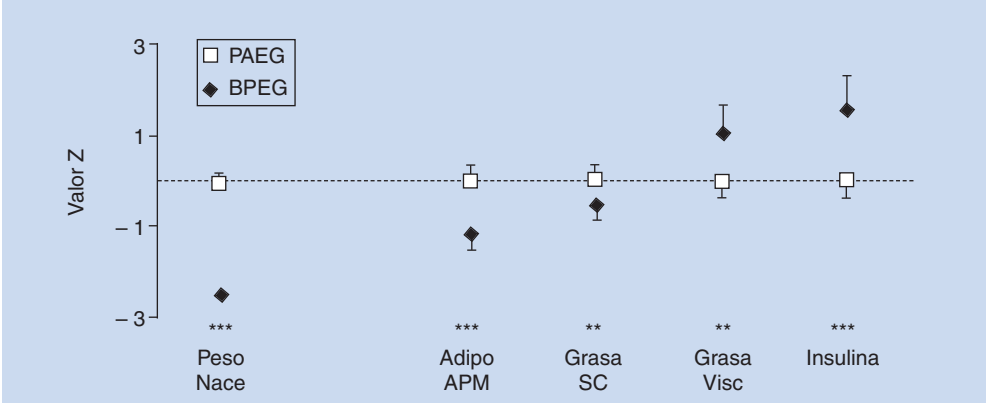
Los mecanismos que determinan una disminución de la sensibilidad a la insulina y un hiperinsulinismo compensador concomitantes a la ganancia de peso, no están bien esclarecidos. Se ha postulado que en individuos PEG el número de fibras musculares se encuentra disminuido y este déficit es sólo parcialmente reversible en la vida posnatal[17]. Si se produce una recuperación rápida de peso, a expensas de una ingesta calórica excesiva, la combinación de un exceso de aporte de nutrientes y de un número reducido de fibras musculares determinará un déficit de la captación de glucosa a nivel de músculo esquelético y un aumento compensador del número de adipocitos. Esto, a su vez, favorece un exceso de masa grasa, de predominio central y visceral, –que es la que confiere riesgo cardiovascular aún en ausencia de obesidad–, y el desarrollo de hiperinsulinismo[18]. A los 3 años de edad, los niños PEG presentan una menor cantidad de masa magra o muscular y una mayor cantidad de masa grasa total, especialmente abdominal, que los niños con peso al nacer adecuado a la edad gestacional (AEG) con igual IMC[12]. Este desequilibrio aumenta con la edad y alrededor de los 8 años, el grado de resistencia a la insulina y la proporción de grasa abdominal en niños PEG con sobrepeso es el doble que en niños AEG con el mismo IMC[19].

En un estudio reciente, nuestro grupo ha descrito que entre los 2 y 6 años, la ganancia de masa grasa total y abdominal –ésta última compuesta por la

suma de grasa subcutánea y visceral– en niños PEG es superior a la observada en niños AEG; este incremento se debe a una mayor ganancia de grasa visceral –medida por resonancia magnética (RM)–, que a los 6 años de edad es un 50% superior[20] (Fig. 2). Estas diferencias son detectables a partir de los 4 años de edad y son precedidas por cambios en las concentraciones séricas de marcadores de riesgo cardiovascular. Se desconoce si estos pacientes presentan un aumento del contenido de lípidos intrahepático (IHLC), valorable por RM, que en adultos se asocia a resistencia a la insulina y a concentraciones bajas de adiponectina[21].

Síndrome metabólico y marcadores de riesgo

Recientemente, se ha descrito la asociación de una serie de parámetros –algunos considerados marcadores clásicos de inflamación, otros secretados por el tejido adiposo–, con un riesgo elevado de padecer síndrome metabólico, y específicamente con el desarrollo de diabetes tipo 2 y enfermedad cardiovascular. Por ejemplo, el aumento del número de leucocitos, del recuento de neutrófilos y del cociente neutrófilos/linfocitos se ha relacio-



Adaptado de Ibáñez L et al. J Clin Endocrinol Metab 2008[20]

FIG. 2-. Diferencias en los parámetros clínicos, endocrino-metabólicos y de depósitos grasos en niños de 6 años nacidos con peso adecuado (PAEG) o bajo (BPEG), apareados por altura, peso e IMC (n = 64). Se muestran resultados en forma de valores Z obtenidos tras dividir los valores individuales por la DE correpondiente en el grupo PAEG. Para el peso al nacimiento, los valores Z se calcularon utilizando la DE poblacional. Los gráficos muestran la media ± el IC 95%. $^{**}p \leq 0{,}01$ y $^{***}p \leq 0{,}001$ para las diferencias entre grupo mediante t de Student. Adipo APM: adiponectina de alto peso molecular; Grasa SC: grasa subcutánea; Grasa Visc: grasa visceral.

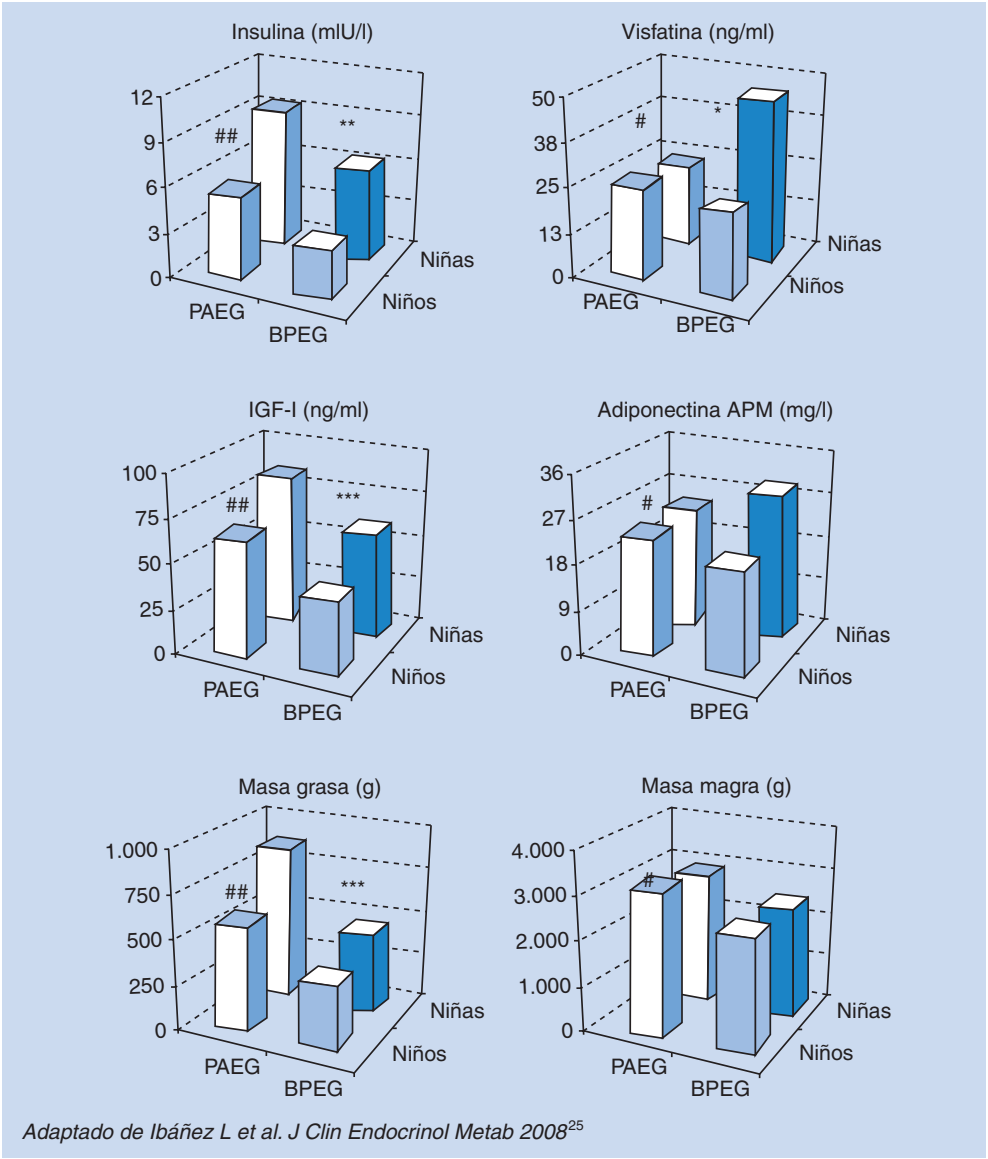
nado con el desarrollo de enfermedad coronaria. En los niños PEG, el cociente neutrófilos/linfocitos es más elevado que en los niños AEG a partir de los 4 años de edad[12].

La adiponectina es una proteína producida principalmente por el tejido graso, que ejerce importantes efectos sobre el metabolismo de los carbohidratos promoviendo el metabolismo de la glucosa en hígado y músculo y aumentando la sensibilidad a la insulina, por lo que se considera una proteina antidiabetogénica[22]. Los niveles séricos bajos de adiponectina se consideran un factor de riesgo independiente para el desarrollo de diabetes tipo 2 y un marcador fidedigno de síndrome metabólico y de un exceso de adiposidad visceral[23]. En niños PEG y recuperación posnatal rápida de talla y peso los niveles de adiponectina son bajos y tienen una correlación inversa con la intensidad del «catch-up» y con el grado de resistencia a la insulina que presentan[24].

La adiponectina de alto peso molecular (HMW) es la forma biológicamente activa de esta proteína y se ha relacionado más con el desarrollo de síndrome metabólico que la adiponectina total. En recién nacidos PEG, es la forma predominante de adiponectina circulante, y presenta un dismorfismo sexual, con valores más elevados en niñas[25] (Fig. 3). Las concentraciones elevadas de adiponectina HMW podría explicar la mayor sensibilidad a la insulina que presentan estos recién nacidos, junto a un menor panículo adiposo[25]. Estudios longitudinales demuestran que en niños PEG y «catch-up» espontáneo posnatal, las concentraciones de adiponectina HMW disminuyen a partir de los 2 años, coincidiendo con un aumento de la adiposidad total y abdominal, estableciéndose claras diferencias en los niveles séricos de esta proteina entre niños con BPEG y niños PAEG a partir de los 4 años[20].

El papel fisiológico de la visfatina, una adiponectina producida casi exclusivamente por el tejido adiposo visceral, y su relación con la resistencia a la insulina, es actualmente controvertido. Nuestro grupo ha descrito un aumento compensatorio de las concentraciones circulantes de esta proteína en recién nacidos PEG hijos de madres fumadoras, con marcado dimorfismo sexual[25,26].

La osteocalcina es un conocido marcador de la actividad osteoblástica. Muy recientemente, se han descrito acciones metabólicas para esta proteína, de tal manera que los ratones con deficiencia de osteocalcina manifiestan características del síndrome metabólico (obesidad, aumento de masa grasa, resistencia a la insulina, dislipemia, y disminución de adiponectina). El tratamiento con osteocalcina, además, mejoró la secreción de insulina en



Adaptado de Ibáñez L et al. J Clin Endocrinol Metab 2008[25]

FIG. 3-. Efectos del peso al nacer y del género en recién nacidos ($n = 96$) con antecedentes de peso adecuado para la edad gestacional (PAEG; $n = 48$; 24 niños y 24 niñas) o bajo peso para la edad gestacional (BPEG; $n = 48$; 24 niños y 24 niñas). Los gráficos muestran la media para cada variable. $^{*}p \leq 0{,}05$, $^{**}p \leq 0{,}01$ y $^{***}p \leq 0{,}001$, para las diferencias asociadas al BPEG, y $^{\#}p \leq 0{,}05$ y $^{\#\#}p \leq 0{,}001$, para las diferencias asociadas al sexo. Adiponectina APM: adiponectina de alto peso molecular.

la célula beta pancreática y la secreción de adiponectina en adipocitos, y consecuentemente, la tolerancia a la glucosa en animales de experimentación[26]. Al nacer, las concentraciones de osteocalcina en sangre de cordón

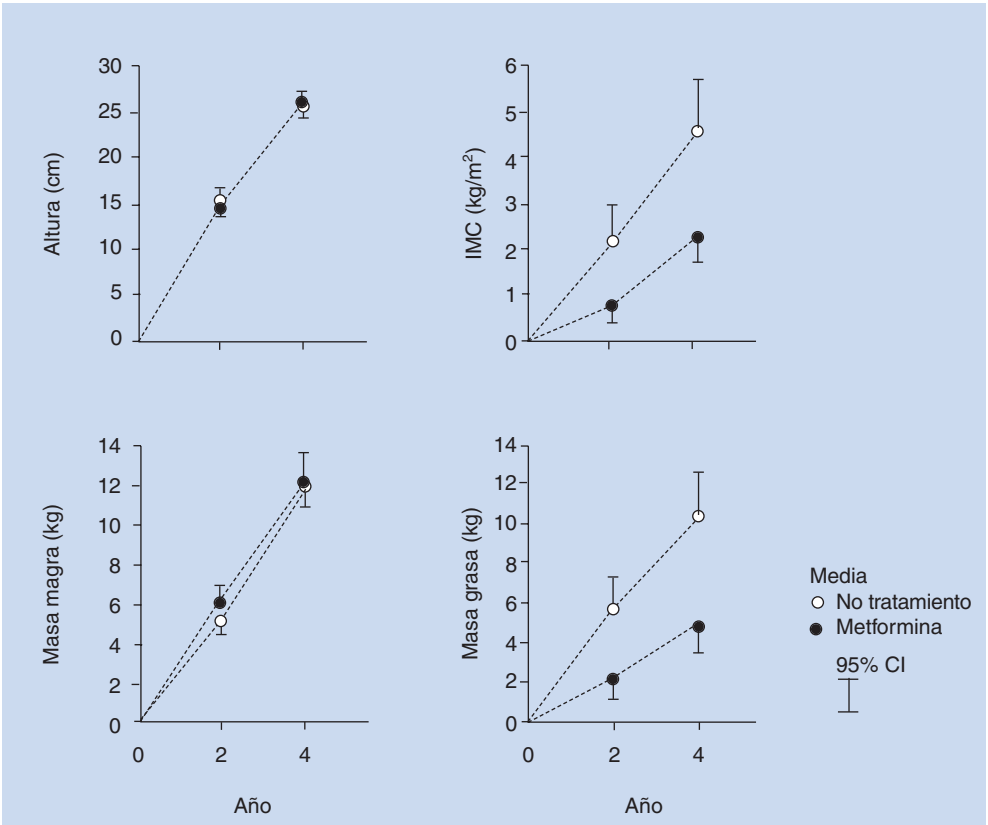
son similares en ambos sexos y no se relacionan con el peso[25]. Queda pendiente caracterizar si la osteocalcina es también un marcador clínico del síndrome metabólico y de la adiposidad visceral en etapas posteriores de la vida.

Adrenarquia y función gonadal en niños PEG

La adrenarquia fisiológica (aumento de la síntesis de andrógenos suprarrenales que ocurre entre los 6-8 años de edad), es mucho más pronunciada en pacientes PEG y recuperación posnatal rápida y excesiva. En las niñas, la adrenarquia exagerada se manifiesta clínicamente en forma de aparición de vello pubiano antes de la edad de 8 años –pubarquia precoz–[27]. Estas pacientes muestran ya al momento del diagnóstico algunas de las alteraciones que componen el síndrome metabólico, como hiperinsulinismo, dislipemia y aumento de la grasa de localización central[27]. Estas alteraciones evolucionan a hiperandrogenismo ovárico clínico en un porcentaje elevado de casos; en general suele existir un intervalo libre de 2 años desde la menarquia hasta el inicio de los síntomas típicos: hirsutismo, trastornos menstruales, acné y ciclos anovulatorios[27]. En esta fase subclínica, existe ya una síntesis aumentada de andrógenos ováricos, con concentraciones séricas elevadas de testosterona y androstendiona, y niveles séricos bajos de la proteína transportadora de las hormonas sexuales (*Sex Hormone-Binding Globulin*, SHBG), dislipemia, hiperinsulinemia, niveles excesivamente elevados de IGF-I y alteración de marcadores de inflamación[28]. El tratamiento con metformina –un sensibilizante de la acción de la insulina[29]– iniciado inmediatamente después de la menarquia revierte estas alteraciones, pero su suspensión determina un reinicio de las mismas, por lo que es fácil deducir que la prevención de estas anomalías debe iniciarse en etapas más precoces de la vida[30].

En niños PEG la pubertad suele iniciarse en edades tempranas y puede evolucionar muy rápidamente, con el consiguiente compromiso de la talla final[31]. El tratamiento frenador con agonistas de GnRH no está, en general, indicado, ya que facilita un aumento de los depósitos de grasa, y puede inhibir el brote de crecimiento puberal y de mineralización ósea. En niñas PEG con pubertad adelantada y mal pronóstico de talla final, la administración de metformina desde el inicio de la pubertad durante un periodo de 3 años determina una progresión más lenta de la misma, disminuye las concentraciones séricas de leptina, IGF-I e insulina y mejora la talla final[32]. En niñas PEG y pubarquia

precoz, el tratamiento con metformina durante 4 años, iniciado a los 8 años de edad, determina un inicio más tardío de la pubertad, una progresión más lenta de la misma, una ganancia menor de grasa visceral, que se traduce en un menor incremento del IMC, una normalización de los marcadores de inflamación, un retraso en la edad de la menarquia (de aproximadamente un año) y un mejor pronóstico de talla final[33,34] (Fig. 4). Estos beneficios derivan de una reducción del hiperinsulinismo y de las concentraciones excesivamente altas de IGF-I, y no se acompañan de efectos negativos ni sobre la mineralización ósea ni sobre la ganancia de masa magra. Al suspender el tratamiento durante 12 meses se mantienen los beneficios obtenidos. Aunque no existen estudios



Adaptado de Ibáñez L et al. J Clin Endocrinol Metab 2008[34]

FIG. 4-. Aumento de talla, índice de masa corporal, masa magra y masa grasa en niñas con antecedentes de bajo peso al nacimiento y pubarquia precoz que recibieron de manera aleatoria metformina (n = 19) o ningún tratamiento (n = 19) durante 4 años. El tratamiento con metformina resultó en un menor incremento de la masa grasa. Se muestran las medias y los IC del 95%. ** p < 0,005 para las diferencias en el seguimiento entre grupos.

aleatorizados, estos resultados sugieren que un inicio precoz del tratamiento es esencial para garantizar la eficacia del mismo y el mantenimiento de los efectos obtenidos[34].

CONCLUSIONES

Aproximadamente el 10% de los niños nacidos PEG presenta un crecimiento posnatal insuficiente. En estos pacientes, el tratamiento con GH mejora la talla final y tiene efectos beneficiosos sobre la composición corporal y el perfil lipídico, pero determina un hiperinsulinismo transitorio que es reversible al suspender el tratamiento.

La mayoría de los niños PEG realizan un «catch-up» espontáneo posnatal que suele ser completo alrededor de los 2 años de edad. Entre los 2 y 6 años de edad, los niños PEG tienen una mayor cantidad de masa grasa central (visceral) que los niños AEG, concentraciones séricas más altas de insulina e IGF-I y niveles menores de adiponectina HMW. Estas alteraciones son más marcadas si existe sobrepeso u obesidad y pueden condicionar una adrenarquia precoz y exagerada, un inicio avanzado de la pubertad y una progresión rápida de la misma, que pueden determinar una talla final más baja. Las niñas PEG presentan una incidencia más elevada de hiperandrogenismo ovárico en la adolescencia.

En niñas PEG con pubarquia precoz, el tratamiento con metformina durante 4 años –de inicio prepuberal– mejora el perfil endocrino-metabólico, la composición corporal, y los niveles séricos de adipoquinas, y determina un inicio más tardío de la pubertad y una progresión más lenta de la misma, por lo que cabe esperar una mejoría de la talla final. Los efectos beneficiosos de metformina se mantienen un año después de la suspensión de la misma. Estudios longitudinales prospectivos en otras cohortes de pacientes PEG sin pubarquia precoz permitiran confirmar estos resultados.

BIBLIOGRAFÍA

1. Barker DJ, Winter PD, Osmond C, Margetts B, Simmonds SJ. Weight in infancy and death from ischaemic heart disease. Lancet 1989;2:577-580.
2. Eriksson JG, Forsén T, Tuomilehto J, Osmond C, Barker DJ. Early growth and coronary heart disease in later life: longitudinal study. BMJ 2001;322:949-953.
3. Alberti KG, Zimmet P, Shaw J. Metabolic syndrome—a new world-wide definition. A Consensus Statement from the International Diabetes Federation. Diabet Med 2006; 23:469-480.

4. Lee S, Bacha F, Gungor N, Arslanian S. Comparison of different definitions of pediatric metabolic syndrome: relation to abdominal adiposity, insulin resistance, adiponectin, and inflammatory biomarkers. J Pediatr 2008;152:177-184.
5 Clayton PE, Cianfarani S, Czernichow P, Johannsson G, Rapaport R, Rogol A. Management of the child born small for gestational age through to adulthood: a consensus statement of the International Societies of Pediatric Endocrinology and the Growth Hormone Research Society. J Clin Endocrinol Metab 2007;92:804-810.
6. Hokken-Koelega AC, De Ridder MA, Lemmen RJ, Den Hartog H, De Muinck Keizer-Schrama SM, Drop SL. Children born small for gestational age: do they catch-up?. Pediatr Res 1995;38:267-271.
7. de Zegher F, Ong KK, Ibáñez L, Dunger DB. Growth hormone therapy in short children born small for gestational age. Horm Res 2006;65(Suppl 3):145-152.
8. de Zegher F, Hokken-Koelega A. Growth hormone therapy for children born small for gestational age: height gain is less dose dependent over the long term than over the short term. Pediatrics 2005;115:e458-462.
9. Woods KA, Van Helvoirt M, Ong KKL, Mohn A, Levy J, de Zegher F, Dunger DB. The somatotropic axis in short children born small for gestational age: relation to insulin resistance. Pediatr Res 2001;51:76-80.
10. Ibáñez L, Fucci A, Valls C, Ong K, Dunger DB, de Zegher F. Neutrophil count in small-for-gestational age children: contrasting effects of metformin and growth hormone therapy. J Clin Endocrinol Metab 2005;90:3435-3439.
11. Ekelund U, Ong KK, Linné Y, Neovius M, Brage S, Dunger DB, Wareham NJ, Rössner S. Association of weight gain in infancy and early childhood with metabolic risk in young adults. J Clin Endocrinol Metab 2007;92:98-103.
12. Ibáñez L, Ong K, Dunger DB, de Zegher F. Early development of adiposity and insulin resistance following catch-up weight gain in low birth weight children. J Clin Endocrinol Metab 2006;91:2153-2158.
13. Soto N, Bazaes RA, Peña V, Salazar T, Avila A, Iñiguez G, Ong KK, Dunger DB, Mericq MV. Insulin sensitivity and secretion are related to catch-up growth in small-for-gestational-age infants at age 1 year: results from a prospective cohort. J Clin Endocrinol Metab 2003;88:3645 3650.
14. Ong KK, Kratzsch J, Kiess W, the-ALSPAC-Study-Team, Dunger DB. Circulating IGF-I levels in childhood are related to both current body composition and early postnatal growth rate. J Clin Endocrinol Metab 2002;87:1041-1044.
15. Barker DJ, Osmond C, Forsen TJ, Kajantie E, Eriksson JG. Trajectories of growth among children who have coronary events as adults. N Engl J Med 2005;353:1802-1809.
16. Ekelund U, Ong K, Linne Y, Neovius M, Brage S, Dunger DB, Wareham NJ, Rossner S. Upward weight centile crossing in infancy and early childhood independently predict fat mass in young adults: the Stockholm Weight Development Study (SWEDES). Am J Clin Nutr 2006;83:324-330.
17. Ozanne SE, Jensen CB, Tingey KJ, Storgaard H, Madsbad S, Vaag AA. Low birthweight is associated with specific changes in muscle insulin-signalling protein expression. Diabetologia 2005;48:547-552.
18. Cettour-Rose P, Samec S, Russell AP, Summermatter S, Mainieri D, Carrillo-Theander C, Montani JP, Seydoux J, Rohner-Jeanrenaud F, Dulloo AG. Redistribution of glucose from skeletal muscle to adipose tissue during catch-up fat. A link between catch-up growth and later metabolic syndrome. Diabetes 2005;54:751-756.

19. Ibáñez L, Suárez L, López-Bermejo A, Díaz M, Valls C, de Zegher F. Early development of visceral fat excess following spontaneous catch-up growth in children with low birthweight. J Clin Endocrinol Metab 2008;93:925-928.
20. Ibáñez L, Lopez-Bermejo A, Suárez L, Marcos MV, Díaz M, de Zegher F. Visceral adiposity without overweight in children born small-for-gestational-age. J Clin Endocrinol Metab 2008; 93:2079-2083.
21. Koska J, Stefan N, Permana PA, Weyer C, Sonoda M, Bogardus C, Smith SR, Joanisse DR, Funahashi T, Krakoff J, Bunt JC. Increased fat accumulation in liver may link insulin resistance with subcutaneous abdominal adipocyte enlargement, visceral adiposity, and hypoadiponectinemia in obese individuals. Am J Clin Nutr 2008;87:295-302.
22. Spranger J, Kroke A, Möhlig M, Bergmann MM, Ristow M, Boeing H, Pfeiffer AF. Adiponectin and protection against type 2 diabetes mellitus. Lancet 2003;361:226228.
23. Calabro P, Yeh ET. Intra-abdominal adiposity, inflammation, and cardiovascular risk: new insight into global cardiometabolic risk. Curr Hypertens Rep 2008;10:32-38.
24. López-Bermejo A, Casano-Sancho P, Fernández-Real JM, Funahashi T, Kihara S, Rodríguez-Hierro F, Ricart W, Ibáñez L. Both intrauterine growth restriction and postnatal growth influence childhood serum concentrations of adiponectin. Clin Endocrinol 2004; 61:339-346.
25. Ibáñez L, Sebastiani G, Lopez-Bermejo A, Díaz M, Gómez-Roig MD, de Zegher F. Gender specificity of body adiposity and circulating adiponectin, visfatin, insulin and IGF-I at term birth: relation to prenatal growth. J Clin Endocrinol Metab 2008;93:2774-2778.
26. López-Bermejo A, de Zegher F, Díaz-Silva M, Vicente MP, Valls C, Ibáñez L Cord serum visfatin at term birth: maternal smoking unmasks the relation to foetal growth. Clin Endocrinol (Oxf) 2008;68:77-81.
27. Lee NK, Sowa H, Hinoi E, Ferron M, Ahn JD, Confavreux C, Dacquin R, Mee PJ, McKee MD, Jung DY, Zhang Z, Kim JK, Mauvais-Jarvis F, Ducy P, Karsenty G. Endocrine regulation of energy metabolism by the skeleton. Cell 2007;130:456-469.
28. Ibáñez L, DiMartino-Nardi J, Potau N, Saenger P. Premature adrenarche –normal variant or forerunner of adult disease?. Endocr Rev 2000;21:671-696.
29. Ibáñez L, Valls C, Potau N, Marcos MV, de Zegher F. Polycystic ovary syndrome after precocious pubarche: ontogeny of the low birthweight effect. Clin Endocrinol 2001; 55:667-672.
30. Stumvoll M, Häring HU, Matthaei S. Metformin. Endocr Res 2007;32:39-57.
31. Ibáñez L, Ferrer A, Ong K, Amin R, Dunger D, de Zegher F. Insulin sensitization early postmenarche prevents progression from precocious pubarche to polycystic ovary syndrome. J Pediatr 2004;144:23-29.
32. Ibáñez L, de Zegher F. Puberty after prenatal growth restraint. Horm Res. 2006;65 Suppl 3:112-115.
33. Ibáñez L, Valls C, Ong K, Dunger DB, de Zegher F. Metformin therapy during puberty delays menarche, prolongs pubertal growth, and augments adult height: a randomized study in low-birth-weight girls with early-normal onset of puberty. J Clin Endocrinol Metab 2006; 91:2068-2073.
34. Ibáñez L, Ong K, Valls C, Marcos MV, Dunger DB, de Zegher F. Metformin treatment to prevent early puberty in girls with precocious pubarche. J Clin Endocrinol Metab 2006;91:2888-2891.
35. Ibáñez L, López-Bermejo A, Díaz M, Marcos MV, de Zegher F. Metformin treatment for four years to reduce total and visceral fat in low birth weight girls with precocious pubarche. J Clin Endocrinol Metab 2008;93:1841-1845.

3
Hijo de madre diabética (HMD)

A. L. GÓMEZ-GILA

INTRODUCCIÓN

La diabetes mellitus (DM) constituye la alteración metabólica que más frecuentemente se asocia al embarazo, afectando al pronóstico de la madre y al de su hijo.

Existe una relación directa entre la antigüedad de la diabetes materna y el control metabólico pregestacional y gestacional de la misma con la aparición de complicaciones feto-neonatales. En la década de los 70, la individualización de la atención obstétrica, el mejor control metabólico materno y la posibilidad de evaluar la madurez pulmonar y el bienestar fetal, permitieron disminuir la morbimortalidad de ambos. Posteriormente, la creación de unidades formadas por equipos multidisciplinarios y la elaboración de guías clínicas han facilitado un mejor diagnóstico y control de la diabetes materna[1]. A pesar de todos estos avances, con mayor frecuencia de lo deseable el niño va a nacer o va a desarrollar determinada patología.

CLASIFICACIÓN DE LA DM EN RELACIÓN CON EL EMBARAZO

1. DM pregestacional (DPG): Aquella que se diagnostica antes del embarazo.

a. DM tipo 1: patogenia autoinmune, con reserva pancreática ausente o muy disminuída. Tratamiento insulínico imprescindible.
b. DM tipo 2: patogenia no autoinmune, con reserva pancreática conservada. Se asocia con frecuencia a obesidad. Tratamiento con dieta y ejercicio, acompañado o no de antidiabéticos orales y/o insulina.
c. Defectos genéticos de la célula β.
   i. DM tipo MODY: herencia autosómica dominante. Se produce por mutaciones heterocigotas de distintos genes, siendo las mutaciones en el gen de la glucocinasa (GK) y del gen del factor de transcripción HNF-1A los más prevalentes (MODY 2 y 3, respectivamente). La transmisión de la mutación al feto tendrá implicaciones durante el desarrollo fetal, en el momento del nacimiento y también a largo plazo.
   ii. DM de origen mitocondrial.
d. Otros tipos de DM.

2. DM gestacional (DG): Toda diabetes mellitus diagnosticada durante el embarazo independientemente de la necesidad o no de tratamiento insulínico, el grado de alteración metabólica o de su persistencia una vez finalizado el mismo.

Aproximadamente un 1% de todas las mujeres embarazadas presenta DPG y hasta un 12%, dependiendo de la estrategia diagnóstica empleada, presentará DG[2]. La adición de uno o más factores de riesgo (obesidad, historia familiar, antecedentes de DG) eleva la tasa hasta el 13,6%[3].

La mortalidad perinatal y la prevalencia de anomalías congénitas son elevadas en los recién nacidos (RN) de las mujeres con DPG tipo 1 y tipo 2. Las tasas no parecen diferir entre los dos tipos de diabetes[4]. En 2003 un informe del NCHS (*Nacional Center for Health Statistics*) indicó un mayor riesgo de muerte fetal en mujeres de raza negra, adolescentes, mayores de 35 años, solteras y en gestaciones múltiples. Otros factores de riesgo de muerte fetal en mujeres diabéticas incluyen la obesidad, la cesárea previa, las malformaciones congénitas y la restricción del crecimiento fetal[5].

CLÍNICA

Crecimiento fetal

La valoración del crecimiento fetal y de las características de los anejos ovulares debe formar parte del control obstétrico habitual de la gestante

con diabetes mediante determinación seriada de biometrías fetales, volumen del líquido amniótico y de características placentarias con ecografía mensual a partir de la semana 28-30 de gestación[1].

El crecimiento fetal está regulado por complejas relaciones entre el metabolismo materno, placentario y fetal. Los principales mecanismos implicados en las alteraciones del crecimiento fetal en el HMD se resumen en la tabla 1[6].

Macrosomía

La macrosomía se define como un peso al nacimiento mayor de dos desviaciones estándar por encima de la media. Aunque la etiología puede ser compleja y tener un carácter multifactorial, en la práctica casi siempre es el resultado de una diabetes y/o una obesidad materna. Existe una correlación positiva entre ésta y el control materno de la diabetes.

El neonato macrosómico HMD es gordo, con cara de querubín y aspecto pletórico-cushingoide. Con frecuencia presenta hipertricosis auricular. El tamaño de la cabeza es relativamente pequeño con respecto al peso y la talla.

Tabla 1*.

A. Factores favorecedores del crecimiento fetal en HMD
   1. Aumento de la transferencia materna de sustratos (glucosa y aminoácidos)
   2. Hiperinsulinismo fetal
   3. Aumento de secreción de factores de crecimiento similares a la insulina (IGF-1 e IGF-2)
   4. Disminución de la fosforilación de las proteínas transportadoras de IGFs (IGFBPs), fundamentalmente IGFBP-1
   5. Aumento de la proteolisis de las IGFBPs

B. Factores que limitan el crecimiento fetal en HMD
   1. Aumento de los niveles de leptina
   2. Aumento de los niveles de IGFBPs
   3. Aumento de la fosforilación de las IGFBPs
   4. Disminución de la disponibilidad de sustratos procedentes de la madre
   5. Insuficiencia placentaria

*Adaptado de Eidelman AL, Samueloff A. The pathophysiology of the fetus of the diabetic mother. *Seminars in Perinatology* 2002; 26: 232-236.

La macrosomía suele acompañarse de visceromegalia, que afecta de manera predominante al corazón, las suprarrenales y al hígado. Así mismo, el páncreas muestra hipertrofia de células β.

En cuanto a la patogenia del crecimiento fetal aumentado, la hipótesis de Pedersen es la más aceptada[7]. La hiperglucemia materna secundaria a la insulinopenia, conduce al desarrollo de hiperglucemia fetal, que a su vez ocasiona hiperplasia e hipertrofia de las células de los islotes pancreáticos fetales y, en consecuencia, hiperinsulinismo. Además del exceso de glucosa, se ha comprobado que en el embarazo diabético existe también un exceso de lípidos y aminoácidos seleccionados, que atraviesan con facilidad la placenta. En presencia de este exceso de sustrato, la insulina promueve el almacenamiento de glucógeno y la síntesis de proteínas y grasas, facilitando así el desarrollo celular. En las últimas 12 semanas del embarazo diabético mal controlado, el feto depositará un 60% más tejido graso que el feto normal[8].

También se ha observado una elevación de factores de crecimiento similares a la insulina (IGF). Tanto el IGF-1 como el IGF-2 aumentan durante la gestación en la madre y en el feto y ambos niveles se correlacionan con el peso al nacimiento. Los niveles de IGF-1 e IGF-2 se encuentran elevados en sangre de cordón de los RN macrosómicos HMD. La disminución de la fosforilación de las globulinas transportadoras de IGF (IGFBPs), así como el incremento en su proteólisis aumentarían su disponibilidad (6).

La macrosomía se ha descrito también en la DM tipo MODY 1 (mutaciones en el gen del factor de transcripción HNF-4A). En un estudio realizado en quince familias, los RN con la mutación pesaron una media de 790 g más que los no portadores, independientemente de que la mutación fuera heredada por vía materna o paterna. De los RN portadores de la mutación, un 56% fueron macrosómicos, frente a un 13% en los RN sin mutación[9].

La macrosomía fetal puede ocasionar un trabajo de parto prolongado, distocia de hombros por desproporción céfalo-pelviana y, en consecuencia, daños al nacer durante el parto vaginal. Alguna de las lesiones más comunes son las fracturas de clavícula, lesiones del plexo braquial y del nervio frénico, hemorragias intracraneales y asfixia perinatal.

Crecimiento intrauterino retardado

En las madres con vasculopatía, retinopatía o nefropatía se observa una mayor incidencia de retraso del crecimiento intrauterino por disminución

del aporte de nutrientes al feto, debido a una menor disponibilidad de sustrato y a la afectación de su transporte a través de los vasos placentarios. Los niveles de leptina se correlacionan con los de HbA1c y su incremento suprime la producción de insulina al activar los canales de potasio ATP-dependientes de la célula β pancreática[6].

En familias MODY 2 (mutaciones en el gen de GK), el crecimiento fetal depende de la situación de portador o no de la mutación, tanto de la madre como del feto[10]. Los RN con la mutación presentan una reducción media del peso al nacer, mientras que la hiperglucemia materna en las gestantes afectadas resulta en un incremento en el peso medio al nacimiento. Este menor peso al nacer en fetos portadores de la mutación se debe al hipoinsulinismo fetal que se produce por el defecto en la GK. Esta enzima actúa como sensor de glucemia en la célula β, iniciando, a partir de un determinado nivel de glucosa, la vía metabólica que desencadena la secreción de insulina. Los efectos de las mutaciones en la GK materna y fetal son aditivos. En el caso de que madre e hijo presenten la mutación, la hiperglucemia de la madre superará el umbral impuesto por la GK fetal alterada para desencadenar la secreción de insulina, hormona esencial para el crecimiento fetal, con lo que el niño alcanzará un peso normal al nacer. Lo ideal sería conocer el diagnóstico tanto materno como fetal, pero este último sólo puede obtenerse a través de técnicas invasivas y el procedimiento puede ser largo y costoso. Se ha sugerido como alternativa guiar el tratamiento materno (control de la glucemia más o menos estricto) según el crecimiento del perímetro abdominal fetal[11], opción terapéutica también propuesta para las pacientes con DG[12].

A diferencia de lo descrito, no se ha detectado ninguna alteración del crecimiento fetal relacionada con el genotipo materno o fetal en familias MODY 3 (mutaciones en el gen del factor de transcripción HNF-1A) respecto a controles sanos[9].

Alteraciones metabólicas

Hipoglucemia

El feto recibe un aporte continuo de nutrientes a través de la placenta, cuyas concentraciones están estrechamente controladas por el metabolismo materno, con una mínima necesidad de control endocrinológico fetal. El aporte de glucosa al feto depende de diversos factores que incluyen la con-

centración materna de glucosa, el flujo sanguíneo y diversas hormonas maternas, placentarias y fetales. Aunque el principal combustible metabólico *in útero* es la glucosa exógena, procedente de la madre, otros sustratos tales como el lactato y los aminoácidos son también importantes para las reacciones oxidativas fetales. Al nacer, se corta el cordón umbilical y el neonato debe adaptarse inmediatamente al nuevo ambiente metabólico de alimentación enteral intermitente, alternando con periodos de ayuno. Por lo general, la concentración de glucosa al nacimiento es euglucémica, en un rango de un 70-80% de la concentración materna. Por tanto, va a depender de la última comida ingerida por la madre, la duración del trabajo de parto, el modo de parto y del tipo de líquidos infundidos a la madre. Cuando se inicia la alimentación ocurren cambios adaptativos adicionales. El RN responde a la alimentación, como es de suponer, con un aumento en la concentración plasmática de glucosa asociado a un aumento de la insulina. Esta liberación de insulina en respuesta a la alimentación es muy marcada en las primeras horas de vida.

La hipoglucemia es la complicación metabólica más común en el HMD, aunque sólo un pequeño porcentaje desarrolla síntomas. Su incidencia es variable y depende del control metabólico materno, la severidad de la diabetes, el nivel de glucosa, insulina o péptido C en sangre de cordón y de la cantidad de glucosa infundida durante el parto. Es más frecuente en RN con alteraciones del crecimiento fetal, que en aquellos con peso adecuado para su edad gestacional[13]. Aunque la definición de hipoglucemia continúa siendo controvertida, en general se admite que toda glucemia inferior a 40 mg/dl precisa tratamiento[14].

Generalmente aparece poco tiempo después del nacimiento, con el nadir entre las 1-3 horas de vida extrauterina. Habitualmente, se produce una recuperación espontánea de la glucosa que alcanza niveles aceptables entre las 4 y 6 horas. Otros tienen periodos más prolongados de hipoglucemia sintomática, que dura varias horas, mientras que sólo una minoría desarrolla hipoglucemia tardía.

En cuanto a la etiopatogenia, la hipoglucemia en los HMD macrosómicos se produce cuando el aporte de glucosa materna se interrumpe de forma brusca mientras que el hiperinsulinismo fetal persiste durante el periodo neonatal. El estrés perinatal tiene un efecto aditivo ya que no existe una respuesta rápida de las hormonas contrarreguladoras. En los niños con crecimiento intrauterino retardado la hipoglucemia se produce por reducción de las reservas energéticas, manifestada como disminución del depósito de glucógeno hepático. En el estudio anteriormente mencionado de 15 fami-

lias con MODY 1, se describen ocho casos (con cinco mutaciones distintas) de hipoglucemia neonatal, con hiperinsulinismo documentado en tres casos, dos de ellos de larga duración. Esta manifestación fue independiente de que la mutación fuese heredada por vía paterna o materna, lo que sugiere que las alteraciones en el HNF-4A producen hiperinsulinismo en el periodo fetal y neonatal, independientemente del grado de hiperglucemia materna[9].

La hipoglucemia en los RN es con frecuencia asintomática. Cuando aparecen síntomas, éstos son de naturaleza inespecífica (temblor, letargo, hipotonía…) y en RN pequeños o enfermos pueden pasar desapercibidos. A pesar de su utilización difundida como instrumento de cribado, las tiras reactivas no son suficientemente fiables para establecer el diagnóstico de hipoglucemia. Es importante comprobar la hipoglucemia analíticamente mediante métodos de laboratorio más específicos, que deben realizarse de forma seriada en todo recién nacido con riesgo de padecerla y determinar si los síntomas desaparecen con la administración de glucosa. Si esto no queda claro, habrá que descartar otra etiología.

Hipocalcemia e hipomagnesemia

Durante el embarazo, el calcio se transporta de forma activa a través de la placenta. Las concentraciones de calcio total e ionizado están aumentadas en sangre fetal. Estas concentraciones aumentadas producen una supresión de la PTH y una disminución de la hidroxilación de la vitamina D_3, mientras que la calcitonina se encuentra elevada. En el RN a término hay una disminución del calcio sérico en las primeras horas de vida que conduce a un aumento de la concentración de PTH. En los RN HMD está suprimida esta adaptación paratiroidea al ambiente extrauterino.

Los niveles séricos de calcio en el HMD se correlacionan con la edad gestacional, pero son más bajos que en los RN de madre no diabética con gestación similar, sin relación con la presencia o no de asfixia. La edad más frecuente de comienzo de la hipocalcemia es a las 24 horas, pudiendo presentarse en los primeros 4 días (hipocalcemia neonatal precoz). No existe acuerdo sobre el nivel de calcio que constituye la hipocalcemia. Ésto es difícil de determinar ya que los niveles séricos de calcio varían con la edad gestacional. En general, se ha considerado la existencia de hipocalcemia cuando las concentraciones séricas de calcio total son menores de 7 mg/dl o de 3,5 mEq/litro o de calcio iónico inferior a 4 mgr/dl.

La hipomagnesemia, esto es, niveles séricos de magnesio por debajo de 1'5 mg/dl, suele ser transitoria.

La incidencia de hipocalcemia e hipomagnesemia aumenta con la severidad de la diabetes materna y con la asfixia perinatal sobreañadida. La hipomagnesemia suele asociarse con hipocalcemia y deberá considerarse cuando un niño hipocalcémico no responda a la administración de calcio.

No se conocen por completo los mecanismos patogenéticos responsables de la hipocalcemia y la hipomagnesemia. Existe una disminución de la adaptación paratiroidea tras la interrupción del aporte materno de calcio a través de la placenta en el momento del parto en los HMD, si la comparamos con la de los niños de gestaciones no diabéticas, pero se desconoce la etiología de este estado hipoparatiroideo. Podría deberse a una exposición a concentraciones elevadas de calcio ionizado intraútero y/o a una hipomagnesemia materna crónica[15].

La mayoría de los HMD con hipocalcemia y/o hipomagnesemia están asintomáticos. Cuando los síntomas están presentes son similares a los de la hipoglucemia, siendo el temblor el más común. Puesto que la clínica de la hipocalcemia no es específica, ésta debe ser confirmada mediante analítica para establecer su diagnóstico. En todo RN con riesgo de hipocalcemia, deberá determinarse diariamente el calcio sérico. A diferencia de lo que ocurre con la hipoglucemia, la desaparición o mejoría de los síntomas tras la administración de calcio no es suficiente para establecer el diagnóstico, puesto que el calcio actúa de manera inespecífica disminuyendo la irritabilidad neuromuscular.

Problemas cardiorrespiratorios

Síndrome de dificultad respiratoria

En general, está causado por taquipnea transitoria o síndrome de pulmón húmedo. La incidencia de enfermedad de membrana hialina (EMH) ha disminuído ostensiblemente aunque sigue representando una importante causa de mortalidad en estos pacientes. El riesgo de desarrollar EMH en los HMD es 5-6 veces mayor que en los niños normales de igual edad gestacional, diferencia que no se comprueba a partir de las 38 semanas[15,16].

Datos clínicos y biológicos indican que la etiología del retraso en el desarrollo pulmonar fetal en embarazos diabéticos está relacionado con alteraciones del metabolismo del surfactante pulmonar. El hiperinsulinismo fetal endógeno ha sido considerado como el factor etiológico más probable

responsable de la EMH, ya que la insulina actuaría como antagonista de la acción del cortisol en la síntesis de surfactante.

La evaluación de la maduración pulmonar es esencial para la prevención de la EMH en el HMD, siendo la relación lecitina/esfingomielina (L/E) y las concentraciones de fosfatidilglicerol (PG) dos buenos indicadores de la maduración pulmonar. La LE da falsos positivos en un 20% de los HMD por lo que, como parámetro aislado, el PG es mejor indicador de madurez pulmonar y se encuentra disminuído en el líquido amniótico de las gestantes diabéticas[16].

La sintomatología y el manejo en estos niños son similares al de otros RN con dificultad respiratoria.

Enfermedad cardiovascular

Puede observarse cardiomegalia en las radiografías de tórax, insuficiencia cardiaca congestiva y alteraciones en el electrocardiograma (ECG).

La causa más frecuente de cardiomegalia es una hipertrofia miocárdica (grosor del miocardio a nivel del septum interventricular > 5 mm). Las alteraciones ECG incluyen hipertrofia ventricular izquierda y/o derecha y bloqueo de rama.

Aunque es poco habitual que presenten sintomatología de hipertrofia septal por obstrucción del tracto de salida, ésta cursa con insuficiencia cardiaca y soplo y suele ser autolimitada. La disfunción miocárdica, manifestada por taquipnea y taquicardia, puede ser secundaria a hipoxia o a complicaciones hematológicas, respiratorias y/o metabólicas sobreañadidas a un corazón ya agrandado.

La historia natural de la miocardiopatía suele ser buena, con regresión gradual de los soplos, de la cardiomegalia y otras anomalías entre los 2 y los 6 meses. Las alteraciones ECG pueden persistir durante periodos prolongados, aunque no existen estudios a largo plazo que indiquen la importancia de estas anomalías en ausencia de signos clínicos.

Enfermedad hematológica

Policitemia

Definida por un hematocrito venoso igual o superior a 65%, es cinco veces más frecuente en los HMD que en los niños producto de gestaciones

no diabéticas[18]. Se ha atribuído a un aumento de los niveles de eritropoyetina secundario a la hipoxia crónica por hipercatabolismo secundario a la hiperglucemia e hiperinsulinemia[15] y/o por disminución de la perfusión placentaria causada por la microangiopatía que afecta a los vasos uterinos.

Las manifestaciones clínicas de la policitemia-hiperviscosidad producen una disminución del flujo sanguíneo a través de los diversos órganos, causando isquemia y, por lo tanto, daño orgánico. También puede agravar las repercusiones de la hipoglucemia por aumento en el consumo de glucosa.

Hiperbilirrubinemia

Los niveles de bilirrubina son ligera pero significativamente más elevados en los HMD que en los controles de similar peso y edad gestacional. La prematuridad, la policitemia y la pérdida excesiva de peso, se han considerado factores contribuyentes. El aumento de la hemólisis y el de producción de bilirrubina, así como la disminución de su depuración por inmadurez hepática, también favorecen la presencia de hiperbilirrubinemia.

Malformaciones congénitas

Las anomalías congénitas son la principal causa aislada de mortalidad perinatal. Sin embargo, es difícil estimar la exactitud de su incidencia, ya que se carece de estudios adecuados al respecto. Los HMD de DPG tienen 3-4 veces más riesgo de sufrir anomalías congénitas, riesgo que aún es mayor en los hijos de madres con complicaciones vasculares. La prevalencia y mortalidad de las mismas es similar en gestantes con DM tipo 1 y DM tipo 2[4].

Entre los múltiples mecanismos patogenéticos examinados, existen pruebas crecientes que apoyan la hipótesis de que un ambiente metabólico alterado durante la embriogénesis, no sólo de la glucemia sino también de los lípidos y las proteínas, sería el factor causal más probable. Numerosos estudios muestran la relación entre el control metabólico materno en el momento de la concepción y durante las primeras semanas de la gestación y el riesgo de malformaciones congénitas. Otros factores como la deficiencia de mioinositol y de ácido araquidónico, la hipercetonemia y el exceso de radicales libres se han asociado a defectos genéticos en embarazos diabéticos. Existen evidencias de que la hiperglucemia puede producir una alteración

de la expresión génica que conduce a una señalización celular aberrante[19]. La tasa de anomalías congénitas puede predecirse con el valor periconcepcional de HbA1c expresado en SDS en relación a los valores normales de las mujeres sin diabetes. Las madres con un valor de 0 SDS tienen un riesgo del 2% (0-4,4), similar a la población general; con valores iguales o superiores a 2 SDS el riesgo es del 3% (0,4-6,1), mientras que éste aumenta al 10% cuando la HbA1c es superior a 8SDS (2,3-17,8). Por cada incremento en 1 DE el riesgo de malformaciones aumenta con una OR de 1,2 (1,1-1,4; IC 95%)[20]. Teniendo en cuenta que la acción teratogénica de la DM suele producirse en las primeras semanas de gestación y habida cuenta de la necesidad de una o más semanas para programar la atención prenatal, es esencial el establecimiento de cuidados y objetivos preconcepcionales en las mujeres con DPG, para detectar posibles contraindicaciones de la gestación y prevenir o reducir las complicaciones maternofetales.

Las malformaciones cardiovasculares y del SNC son las más prevalentes; los defectos del tubo neural son tres o cuatro veces más frecuentes que en los controles. No se conoce con exactitud la dosis de ácido fólico necesaria para prevenirlos, aunque es más elevada de lo habitual y debería iniciarse antes de la concepción[4]. Sin embargo, a pesar de todos los protocolos y recomendaciones establecidos, un estudio realizado en Gran Bretaña reveló que sólo el 39% de las mujeres con DM tomó ácido fólico y sólo el 37% tenía alguna documentación de control de la glucemia antes del embarazo[20].

La posibilidad de diagnóstico ecográfico prenatal ha permitido reducir la mortalidad secundaria a malformaciones. Se recomienda prestar especial atención en las gestantes con obesidad, HbA1c media superior a 7DE en el primer trimestre, biometría embriofetal por debajo de la media, hidramnios, cetoacidosis o neuropatía diabética grave. En los casos en los que sea posible, especialmente si el primer estudio ecográfico se ha realizado precozmente, sería recomendable realizar una segunda ecografía entre las 14 y 16 semanas; en todos los casos se realizará una ecografía entre las 20 y 22 semanas de gestación para el despistaje de malformaciones[1]. También resulta útil la determinación de alfafetoproteína entre las 16 y 18 semanas de gestación[13].

MANEJO DEL HMD

Un pediatra con entrenamiento suficiente en reanimación neonatal y familiarizado con los problemas potenciales de estos niños estará presente en

el parto, excepto en los casos leves y mejor controlados. Se realizará un examen físico cuidadoso para descartar traumatismos y malformaciones congénitas.

Si importante es el tratamiento de la posible hipoglucemia, mucho más resulta prevenirla. Se recomienda monitorizar la glucemia cada 30 minutos en las dos primeras horas y luego a las 3, 6, 12, 24, 36 y 48 horas[1].

Si el RN presenta estigmas de HMD o sintomatología específica se determinará la calcemia a las 24 h. Si aparece hipocalcemia, se determinará la magnesemia.

Se practicarán otras exploraciones complementarias según la clínica del niño: hematocrito, bilirrubina, radiografía tórax, ecografía cerebral, renal, cardiaca...

Es aconsejable, en líneas generales, iniciar la alimentación precozmente (antes de las 2 horas de edad) con dextrosa en agua, seguida de fórmula o pecho cada 2-3 horas. Debe recomendarse la lactancia materna siempre que sea posible. Si aparece hipoglucemia se administrará leche o glucosa 10% por vía oral (5-10 ml/kg) seguido de un nuevo control de glucemia a los 20-30 minutos. Si persiste la hipoglucemia se ingresará al neonato para su corrección con glucosa por vía endovenosa.

Si la calcemia es inferior a 7 mg/dl, se corregirá con gluconato cálcico.

La dificultad respiratoria se trata de forma similar a la de otros RN aunque debe tenerse en cuenta el incremento en el riesgo de padecerla así como la importancia de su precoz reconocimiento[15]. Se prestará especial atención al manejo de líquidos, la administración de oxígeno, la correción de la acidosis y al empleo de ventilación mecánica cuando ello sea necesario[16].

El tratamiento de la insuficiencia cardiaca varía desde la observación clínica hasta soporte cardiorrespiratorio completo. Los fármacos β-bloqueantes pueden aliviar la obstrucción del tracto de salida del ventrículo izquierdo[13]. La deshidratación y la hiperviscosidad pueden agravar los síntomas.

Debe procurarse ligar precozmente el cordón para evitar la policitemia innecesaria. En caso de que aparezca, una adecuada rehidratación junto con el mantenimiento de la normotermia suelen ser suficientes. La sangría está indicada si el hematocrito venoso es superior a 65% de forma persistente[15].

PRONÓSTICO

Ya hemos comentado que la mortalidad neonatal se encuentra aumentada y que la principal causa aislada de la misma es la presencia de malfor-

maciones congénitas cuya prevalencia ha disminuído con la mejora del control metabólico materno.

Los riesgos neurosensoriales dependen fundamentalmente de la patología metabólica o hipóxica padecida en la época perinatal. También se han descrito déficit de atención y motores en los HMD en ausencia de malformaciones estructurales del SNC, probablemente secundarios a alteraciones en la neurogénesis fetal del hipocampo. Estos efectos se correlacionan negativamente con el grado de control de la glucemia materna[22].

Existen múltiples estudios que relacionan la DM materna durante el embarazo con una mayor y más precoz incidencia de alteraciones en la tolerancia a la glucosa, DM2 o DG[23]. Incluso se han detectado alteraciones en la secreción de insulina en hijos sanos de madres con DM tipo 1, lo que sugiere una regulación epigenética de la célula β debido a la hiperglucemia intraútero[24]. Dado que en la DG existe un déficit de secreción de insulina por parte de la célula β y que la diabetes monogénica se caracteriza por una alteración en genes que codifican proteínas necesarias para un correcto funcionamiento de dicha célula, se ha estudiado la posibilidad de que variantes genéticas comunes en estos genes puedan tener un papel en el desarrollo de DG. Parece existir una relación entre los polimorfismos –30G/A (en el promotor del gen de la GCK) e I27L (en el gen del HNF-1A) y el riesgo de padecer DG en esta población[27,28]. Los genes causantes de diabetes MODY se presentan, por tanto, como unos excelentes genes candidatos para futuras investigaciones sobre la fisiopatología de la DG[29].

BIBLIOGRAFÍA

1. Grupo Español de Diabetes y Embarazo (GEDE): Sociedad Española de Diabetes (SED), Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia (SEGO) y Asociación Española de Pediatría (Sección de Neonatología). Guía asistencial de diabetes mellitus y embarazo (3ª ed.). Av Diabetol 2006;22:73-87.
2. Ben-Haroush A, Yogev Y, Hod M. Epidemiology of gestational diabetes mellitus and its association with Type 2 diabetes. Diabet Med 2004;21:103-113.
3. Halac E, Olmas JM, Olmas RE. A risk prediction scoring system for gestational diabetes mellitus (GDM): Impact on neonatal outcomes. Pediatr Res 2000;47:A2370.
4. Macintosh MC, Fleming KM, Bailey JA, Doyle P, Modder J, Acolet D y col. Perinatal mortality and congenital anomalies in babies of women with type 1 or type 2 diabetes in England, Wales and Northern Ireland: population based study. BMJ 2006;333:177-182.
5. MacDorman MF, Hoyert DL, Martin JA, Munson ML, Hamilton BE. Fetal and perinatal mortality, United States, 2003. National vital statistics reports; vol. 55, no. (6). Hyattsville (MD): National Center for Health Statistics 2007.

6. Eidelman AL, Samueloff A. The pathophysiology of the fetus of the diabetic mother. Seminars in Perinatology 2002;26:232-236.
7. Pedersen J. La diabética gestante y su recién nacido. Problemas y tratamiento. Barcelona: Salvat Editores; 1981:209-218.
8. Dar P, Gross S. Macrosomia: A genetic perspective. Clinical Obstet and Gynecol 2000; 43:298-308
9. Pearson ER, Boj SF, Steele AM, Barrett T, Stals K, Shield JP,Ellard S, Ferrer J, Hattersley AT. Macrosomia and hyperinsulinaemic hypoglycaemia in patients with heterozygous mutations in the HNF4A gene. PLoS Med. 2007;4:e118.
10. 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. Nat Genet. 1998;19:268-270.
11. Spyer G, Hattersley AT, Sykes JE, Sturley RH, MacLeod KM. Influence of maternal and fetal glucokinase mutations in gestational diabetes. Am J Obstet Gynecol 2001;185:240-241.
12. Bonomo M, Cetin I, Pisoni MP, Faden D, Mion E, Taricco E y col, Flexible treatment of gestational diabetes modulated on ultrasound evaluation of intrauterine growth: a controlled randomized clinical trial. Diabetes Metab 2004;30:237-244.
13. Nold JL, Georgieff MK. Infants of diabetic mothers. Pediatr Clin N Am 2004; 51: 619- 637
14. Schwartz RP. Neonatal hypoglycemia: how low is too low? J Pediatr 1997;131:171-173.
15. Meur S, Mann NP. Infant outcomes following diabetic pregnancies. Paediatrics and Child Health 2007;17:217-222
16. Schwartz R, Teramo KA. Effects of Diabetic Pregnancy on the Fetus and Newborn. Seminars in Perinatology 2000;24:120-135.
17. Landon MB, Gabbe SG, Piana R, Mennuti MT EK. Neonatal morbidity in pregnancy complicated by diabetes mellitus: predictive value of maternal glycaemic profiles. Am J Obstet Gynecol 1987;156:1089-1095.
18. Mimouni F, Miodovnik M, Siddiqi TA Butler JB, Holroyde J, Tsang RC. Neonatal polycythaemia in infants of insulin-dependent diabetic mothers. Obstet Gynecol 1986;68:370-372.
19. Guerin A, Nisenbaum R, Ray JG. Use of maternal GHb concentration to estimate the risk of congenital anomalies in the offspring of women with prepregnancy diabetes. Diabetes Care 2007;30:1920-1925.
20. Diabetes in Pregnancy: Are We Providing the Best Care? Findings of a National Enquiry. London, CEMACH, 2007.
21. Ornoy A. Growth and neurodevelopmental outcome of children born to mothers with pregestational and gestational diabetes. Pediatr Endocrinol Rev. 2005;3:104-113.
22. Gonzalez-Gonzalez NL, Medina V, Padron E, Domenech E, Diaz Gomez NM, Armas H y col. Fetal and Neonatal Habituation in Infants of Diabetic Mothers. J Pediatr 2009, in press
23. Pettit DJ, Aleck KA, Baird HR, Carraher MJ, Bennett PH, Knowler WC. Congenital susceptibility to NIDDM: role of intrauterine environment. Diabetes. 1988;37:622-628.
24. Sobngwi E, Bodou P, Mauvais-Jarvis F, Leblanc H, Velho G, Vexiau P y cols. Effect of a diabetes environment in utero on predisposition to type 2 diabetes. Lancet. 2003;361:1861-1865.
25. Velho G, Hattersley AT, Froguel P. Maternal diabetes alters birth weight in glucokinase-defi cient (MODY 2) kindred but has no influence on adult weight, height, insulin secretion or insulin sensitivity. Diabetologia 2000;43:1060-1063.
26. Singh R, Pearson ER, Clarck PM, Hattersley AT. The long-term impact on offspring of exposure to hyperglycaemia in utero due to maternal glucokinase gene mutations. Diabetologia 2007;50:620-624

27. Weedon MN, Frayling TM, Shields B, Knight B, Turner T, Metcalf BS y col. Genetic regulation of birth weight and fasting glucose by a common polymorphism in the islet cell promoter of the glucokinase gene. Diabetes 2005,54:576-581.
28. Shaat N, Karlsson E, Lernmark A, Ivarsson S, Lynch K, Parikh H y cols. Common variants in MODY genes increase the risk of gestational diabetes mellitus. Diabetologia. 2006;49:1545-1551.
29. Hernández M, Mauricio D, Corcoy R. Diabetes monogénica y embarazo. Av Diabetol. 2007; 23:358-364.

4

Valoración del hijo de madre con alteraciones tiroideas

M.D. RODRÍGUEZ, M.B. ROLDÁN, C. IGLESIAS, E. DULÍN

INTRODUCCIÓN

La patología tiroidea es frecuente en mujeres en edad gestacional y su estudio y tratamiento durante la gestación es especialmente importante para evitar problemas relacionados con el embarazo y para asegurar el bienestar del niño («el feto como paciente»). Las alteraciones en la función tiroidea materna pueden afectar al feto por el paso a través de la placenta de concentraciones anómalas de hormonas, de anticuerpos estimulantes o bloqueantes del receptor de la hormona tirotropa TSH, o de fármacos antitiroideos. Sin embargo, y con frecuencia, los trastornos tiroideos no son valorados de forma adecuada en la embarazada por el estado hipermetabólico normal de la gestante y por la dificultad en la interpretación de los cambios en la función tiroidea asociados a la gestación.

En este artículo revisamos la fisiología y la enfermedad tiroidea de la embarazada y del feto. Asimismo, valoramos la repercusión en el recién nacido de las alteraciones tiroideas maternas durante el embarazo.

FISIOLOGÍA TIROIDEA DE LA GESTANTE

La función del tiroides de la gestante sufre cambios que estimulan a la glándula tiroidea y que son reversibles en el posparto[1]. Habitualmente, el tamaño del tiroides y la producción de hormonas tiroideas aumenta en la embarazada.

El índice de filtración glomerular se eleva durante toda la gestación y como consecuencia, aumenta el aclaramiento renal de yodo y disminuye el yodo inorgánico circulante, siendo necesario que el tiroides incremente la captación de yodo para mantener la producción de hormonas. La síntesis hepática de la globulina transportadora de tiroxina (TBG) también se eleva desde el primer trimestre por el aumento de los estrógenos, persistiendo aumentada hasta poco después del parto. Con objeto de mantener la cantidad de hormona libre disponible, la elevación de TBG favorece el aumento de la síntesis de hormonas tiroideas maternas y la elevación de las concentraciones de tiroxina total (T4) y triyodotironina (T3), aunque no de T4 libre (T4L). Además, el paso transplacentario de T4 y de yodo y el metabolismo placentario de las yodotironinas estimulan al tiroides materno al disminuir la circulación de hormonas tiroideas y de sus precursores.

Las concentraciones séricas de TSH varían durante la gestación, siendo menores en el primer trimestre. La hormona gonadotropina coriónica (hCG) se encuentra en concentraciones muy elevadas durante el comienzo del embarazo y tiene una actividad similar a la TSH, estimulando la secreción tiroidea de T4L y T3 libre (T3L) maternas e inhibiendo la secreción hipofisaria de TSH. La secreción de esta hormona se eleva tras las concepción y es máxima en la semana 10 de gestación, disminuyendo hasta alcanzar su punto más bajo en la semana 20. Así, las concentraciones maternas de T4L y T3L son muy elevadas, sobre todo durante el primer trimestre, y se correlacionan de forma negativa con los niveles de TSH, que están disminuidos (Fig. 1)[2]. El límite alto del 95% del intervalo de confianza para los niveles de TSH en el primer trimestre de gestación se sitúa en 2,5 mU/l[3]. Los niveles de hCG y la supresión de TSH tienden a ser mayores en los embarazos gemelares. Los niveles de T4L aumentan durante el primer trimestre de gestación en respuesta a hCG y, posteriormente, disminuyen hasta alcanzar una meseta en el tercer trimestre. Durante la gestación se recomienda valorar analíticamente la función tiroidea mediante la determinación de T4L.

El paso de tiroxina materna a la circulación fetal es esencial aún después de iniciada la secreción de hormonas por el tiroides fetal, y la función tiroidea materna influye en el feto hasta el momento del nacimiento. Las mujeres diagnosticadas de hipotiroidismo en tratamiento hormonal sustitutivo con levotiroxina necesitan un aumento del 30-50% de la dosis previa desde el comienzo de la gestación para intentar reproducir la fisiología tiroidea[4]. Las mujeres embarazadas con un aporte disminuido de yodo presentan una elevación de las concentraciones séricas de TSH y de tiroglobulina, forma-

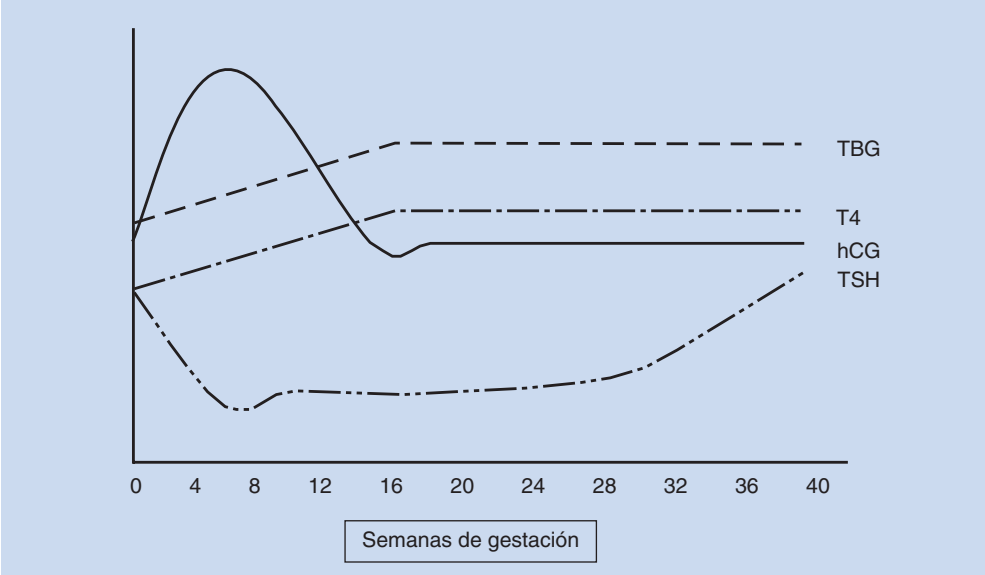


FIG. 1-. Niveles de hormonas tiroideas y de hCG durante el embarazo. Modificado de Brent[2].

ción y secreción predominante de T3, una hipotiroxinemia relativa y, ocasionalmente, bocio. La T4L es insuficiente para el feto en estos casos.

FISIOLOGÍA TIROIDEA DEL FETO[5]

Al principio de la gestación, el feto depende de las hormonas tiroideas de la madre. La placenta expresa las desyodinasas D1, D2 y D3. La D2 convierte la pro-hormona T4 en T3 y la D3 inactiva T3. La isoforma D3 es la más prevalente y por ello las concentraciones de T3 en el feto son bajas hasta el final de la gestación.

El tiroides fetal deriva del endodermo y su primordio es visible a los 16-17 días de gestación, observándose los dos lóbulos a las 6 semanas. A partir de las 12 semanas comienza a aumentar de peso hasta alcanzar 1-3 gramos al nacimiento[6]. La función tiroidea en el feto está descrita en sus diversas etapas en la tabla 1[7]. Las hormonas tiroideas son imprescindibles para el desarrollo morfogenético embrionario, incluyendo crecimiento somático y diferenciación y maduración del sistema nervioso central[8].

El tiroides desempeña un importante papel durante el desarrollo fetal a través de sus hormonas T4 y T3, siendo necesaria la desyodación de T4 a T3 para que la T3, la hormona activa, se una a los receptores nucleares especí-

Tabla 1. – Función tiroidea fetal. (Modificado de Ares S. y Morreale G.[7])

Desarrollo	Edad aproximada
Primordio glandular	16-17 días
Comienzo de la capacidad de concentrar yoduro *in vivo*	12-14 semanas
Aumento brusco de la TSH en hipófisis y circulación	18-22 semanas
Aumento progresivo de las hormonas tiroideas y de los receptores nucleares	12-24 semanas
Aumento progresivo de la producción hepática de proteínas transportadoras de hormonas tiroideas	> 20 semanas
Concentración significativa de yodo. Se establecen las conexiones hipotálamo-hipófisis-tiroides Aumento de la secreción hipotalámica de TRH	20-24 semanas
Aumento progresivo de T4, T4L y de T3, T3L	13-40 semanas
Presencia de actividad D2 y D3 en el cerebro Aumento de D2 ante la disminución de T4	Final del 1º y comienzo del 2º trimestre
Aumento de la D1 hepática responsable del aumento progresivo de T3 circulante	3er trimestre

ficos para ejercer su acción. Ya durante el primer trimestre de gestación se detectan receptores para hormonas tiroideas en el cerebro fetal. La glándula tiroides es la única fuente conocida de T4, mientras que la T3 se produce en el tiroides pero también, en su mayor parte, en tejidos extratiroideos por desyodación periférica de la T4. La TSH producida por la adenohipófisis es el principal regulador de la secreción de las hormonas tiroideas. La actividad de las isoenzimas de la yodotironina desyodinasa D2 y D3 es detectable en el cerebro de fetos humanos al final del primer trimestre y al principio del segundo, y la actividad D2 se incrementa cuando las concentraciones de T4 disminuyen, protegiendo al cerebro fetal[5].

El mecanismo de retroalimentación negativo de la secreción de TSH por el tiroides fetal ya está establecido al nacimiento y funciona al final del segundo trimestre, lo que permite detectar elevaciones de los niveles de TSH en los neonatos con disgenesias tiroideas, dishormogénesis y otras causas permanentes o transitorias de hipotiroidismo primario congénito o neonatal.

El cerebro fetal está protegido por la T4 materna hasta el nacimiento.

ALTERACIONES TIROIDEAS MATERNAS DURANTE EL EMBARAZO Y EL POSPARTO

Hipotiroidismo y embarazo

La prevalencia descrita de hipotiroidismo durante el embarazo es del 0,3-0,5% para el hipotiroidismo manifiesto y del 2-3% para el hipotiroidismo subclínico, siendo la enfermedad tiroidea autoinmune la principal causa de hipotiroidismo durante la gestación. En países subdesarrollados, el déficit de yodo puede ser la causa más importante. Otras causas incluyen el tratamiento del hipertiroidismo con fármacos antitiroideos, la administración terapéutica de yodo radiactivo o la cirugía tiroidea, fármacos que interfieren con la absorción de la levotiroxina y el hipotiroidismo central por alteración hipotálamo-hipofisaria. Los signos y síntomas del hipotiroidismo en la gestación son apreciables sólo en un 20-30% de las mujeres con hipotiroidismo manifiesto y el hipotiroidismo subclínico, por definición, precisa diagnóstico analítico.

El hipotiroidismo afecta a la función ovárica disminuyendo los niveles de SHBG *(Sex Hormone Binding Globulin)* y aumentando la secreción de prolactina, favoreciendo problemas de infertilidad[9].

Tanto el hipotiroidismo materno como el fetal tienen una importante repercusión sobre el desarrollo del embarazo y del feto. El hipotiroidismo clínico se asocia a hipertensión, *abruptio placentae*, anemia, hemorragia posparto y parto pretérmino. Los hijos de madre con hipotiroidismo manifiesto presentan una mayor incidencia de bajo peso para la edad gestacional.

El estudio de Haddow y cols.[3] mostró que los hijos nacidos de madres con hipotiroidismo no tratado tenían un cociente de inteligencia menor que la media de los hijos nacidos de madres sanas o de madres tratadas con levotiroxina durante la gestación y que esos niños tenían una predisposición tres veces mayor a desarrollar problemas de aprendizaje. Pop y cols.[10] han demostrado que los hijos nacidos de madres que presentan una hipotiroxinemia (T4L ≤ percentil 10) y niveles séricos normales de TSH en la semana 12 de gestación tienen un retraso en el desarrollo mental y motor durante su seguimiento en los tres primeros años de vida, no detectándose las alteraciones en los hijos cuyas madres presentaron la hipotiroxinemia a partir de la semana 12 de gestación. Vermiglio y cols.[11] sugieren que hasta un 69% de los hijos de madres con hipotiroxinemia durante la gestación presentan un defecto de atención e hiperactividad.

El tratamiento del hipotiroidismo durante la gestación depende del momento del diagnóstico, la severidad de la enfermedad y la causa de la alte-

ración tiroidea. En mujeres diagnosticadas de hipotiroidismo antes de la gestación se aconseja ajustar la dosis de levotiroxina para alcanzar niveles de TSH < 2,5 mU/l y niveles de T4L en el rango superior de la normalidad. En mujeres diagnosticadas de hipotiroidismo durante la gestación, la dosis de levotiroxina a administrar inicialmente será de 1,8-2,0 µg/kg/día en el hipotiroidismo manifiesto, pudiendo administrar 100 µg/día si los niveles de TSH son < 10 mU/l. El objetivo es normalizar de forma rápida los niveles de hormonas tiroideas. El consenso actual recomienda continuar con la gestación cuando el hipotiroidismo se diagnostica después del primer trimestre, tratando de normalizar rápidamente la función tiroidea materna[12]. No obstante, no se puede asegurar a los padres que no exista un potencial daño neurológico en el futuro (pese al tratamiento con levotiroxina) en relación con que haya existido un hipotiroidismo severo intraútero.

Se aconseja separar la ingesta de levotiroxina en al menos 4 horas de la toma de vitaminas que contengan suplementos de hierro y calcio o de la ingesta de soja para así asegurar su absorción.

El seguimiento de las mujeres hipotiroideas durante la gestación aparece recogido en la tabla 2[12]. Las mujeres sin tejido tiroideo funcional (tratadas con tiroidectomía total, yodo radiactivo o por agenesia congénita del tiroides) necesitan mayores incrementos de la dosis de levotiroxina que las mujeres con

Tabla 2. – Control y tratamiento del hipotiroidismo materno durante la gestación.
(Modificado de Abalovich y cols.[12])

1. Analizar los niveles de TSH en mujeres diagnosticadas de hipotiroidismo (en tratamiento) cuando la gestación se confirme.
2. Ajustar la dosis de levotiroxina para mantener TSH < 2,5 mU/l durante el primer trimestre (o < 3 mU/l en el segundo y tercer trimestre).
3. La dosis de levotiroxina necesita habitualmente ser aumentada al comienzo de la gestación, con un incremento del 30-50% de la dosis previa.
4. Reevaluar la función tiroidea a las 4-6 semanas después de cada ajuste de dosis.
5. Cuando la función tiroidea se haya normalizado con el tratamiento, realizar control analítico cada 6-8 semanas.
6. Se aconseja tratar a las mujeres con hipotiroidismo subclínico.
7. Después del parto la mayoría de mujeres necesitan una disminución de la dosis de levotiroxina que recibían durante la gestación, aproximadamente a partir de la cuarta semana posparto.

enfermedad tiroidea autoinmune hipofuncional (tiroiditis de Hashimoto), que habitualmente tienen una actividad tiroidea residual. Se aconseja modificar la dosis de levotiroxina según las concentraciones séricas de TSH[13]:

1. Si TSH < 10 mU/l, aumentar la dosis en 25-50 µg/día
2. Si TSH = 10-20 mU/l, aumentar la dosis en 50-75 µg/día
3. Si TSH > 20 mU/l, aumentar la dosis en 75-100 µg/día

El tratamiento del hipotiroidismo subclínico (niveles séricos de TSH superiores al límite superior normal del rango de referencia y niveles normales de T4L se asocia a una mejora obstétrica del embarazo y el parto, aunque no se ha demostrado que modifique el desarrollo neurológico del niño a largo plazo.

Enfermedad tiroidea autoinmune

Se detectan anticuerpos antitiroideos en un 5-15% de las mujeres en edad reproductiva y la prevalencia de autoinmunidad tiroidea positiva es mayor en las mujeres infértiles que en las fértiles[9].

Las mujeres con anticuerpos antiperoxidasa tiroidea (anti-TPO) positivos presentan un mayor riesgo de complicaciones durante la gestación tales como abortos espontáneos, hipotiroidismo subclínico o tiroiditis posparto. Por este motivo, las mujeres gestantes con autoinmunidad tiroidea que permanecen eutiroideas en los primeros estadios de la gestación deberían seguir controles periódicos de TSH y tratamiento con levotiroxina si lo precisan en su evolución[12]. También presentan un mayor riesgo de desarrollar tiroiditis posparto entre las 6 semanas y los 6 meses después del parto, motivo por el que se recomienda monitorizar la función tiroidea en estas mujeres hasta 6 meses después del parto.

Hipertiroidismo y embarazo

La prevalencia de hipertiroidismo durante la gestación es del 1%, siendo la enfermedad de Graves causante del 85% de los casos[1,14,15]. Otras causas son el adenoma tóxico, el bocio multinodular tóxico y la tiroiditis subaguda, siendo excepcionalmente raro el hipertiroidismo inducido por la administración exógena de levotiroxina (yatrógena o facticia) o por mola hidatiforme.

FIG. 2-. Oftalmoplejía por hipertiroidismo autoinmune en una madre gestante.

Las mujeres hipertiroideas no tratadas tienen más riesgo de desarrollar preeclampsia, parto pretérmino y crisis tirotóxica desencadenante del parto. Los hijos de madres con hipertiroidismo no controlado presentan un mayor riesgo de mortinatalidad, de tener un bajo peso para la edad gestacional o de asociar malformaciones congénitas no relacionadas con los antitiroideos.

La enfermedad de Graves, pasada o en curso, supone un riesgo para la gestación y para el feto. El diagnóstico de la enfermedad puede ser difícil por el estado hipermetabólico de la gestante normal pero las mujeres con enfermedad de Graves suelen presentar bocio, niveles suprimidos de TSH, aumento de los niveles de T4, T4L y de T3, y anticuerpos estimulantes del receptor de TSH (TSI) positivos, pudiendo asociar exoftalmos (Fig. 2). Es importante no confundir los niveles bajos de TSH inducidos por la elevación de hCG durante la primera mitad de la gestación con un hipertiroidismo y determinar los valores de T4L. El nivel de actividad de la enfermedad de Graves puede fluctuar durante la gestación, presentando exacerbaciones durante el primer trimestre y una mejoría durante la última mitad, no siendo infrecuentes las recaídas después del parto.

El tratamiento de la madre con tionamidas puede inducir un hipotiroidismo en el feto y el paso transplacentario de TSI, un hipertiroidismo. El objetivo del tratamiento con antitiroideos durante la gestación es mantener

los niveles de T4L maternos en el límite alto del rango para una mujer no embarazada utilizando la mínima dosis necesaria del fármaco, con objeto de proteger al feto de un hipotiroidismo o de un bocio hipotiroideo[16,17]. Se aconseja realizar controles analíticos de T4L cada 4 semanas, no resultando de utilidad los niveles de TSH al principio del tratamiento por existir además un periodo refractario entre la normalización de las hormonas tiroideas y los valores que se mantienen inhibidos de TSH.

Existe una correlación entre los niveles de anticuerpos frente al receptor de TSH maternos y la exposición fetal y neonatal. Los TSI son anticuerpos tipo IgG que atraviesan la placenta y actúan estimulando los receptores para TSH de la glándula fetal. Los anticuerpos antitiroideos pueden ser también inhibidores o bloqueantes (TRAb). Cuando los TSI son negativos durante la gestación, el feto no desarrolla hipertiroidismo. Cuando son positivos, la estimulación del tiroides fetal es más evidente al final del segundo trimestre de gestación y hasta el parto. Se recomienda hacer una determinación de los TSI en las semanas 26-28 de gestación para establecer el riesgo de hipertiroidismo fetal o neonatal.

El hipertiroidismo fetal o neonatal se presenta en un 1-5% de las gestaciones complicadas con una enfermedad de Graves. Puede ocurrir en mujeres con enfermedad activa, en cuyo caso el tiroides materno refleja la función tiroidea fetal, o bien en mujeres con enfermedad de Graves en remisión que fueron tratadas con yodo radiactivo o tiroidectomía por la persistencia de TSI positivos. Los anticuerpos pueden atravesar la placenta y estimular el tiroides fetal pero la madre no recibe tratamiento con antitiroideos y el feto puede presentar un hipertiroidismo que requiera tratamiento independientemente de la situación materna[18].

Se recomienda el uso de propiltiouracilo como fármaco de primera elección para el tratamiento del hipertiroidismo durante la gestación, dada la probable asociación del metimazol con anomalías del desarrollo fetal tales como aplasia cutis, atresia de coanas, atresia esofágica, formas dismórficas leves y retraso psicomotor[19]. Es recomendable utilizar una dosis de propiltiouracilo inferior a 150 mg/día (50 mg/8 horas) y si la gestante no lo tolera, administrar metimazol después del primer trimestre de organogénesis (dosis menores de 20 mg/día). Metimazol atraviesa la placenta en mayores concentraciones incrementando el riesgo de hipotiroidismo en el feto. Se desaconseja utilizar propranolol para el control de los síntomas β-adrenérgicos ya que su uso parece asociarse a un aumento del riesgo de aborto o de retraso del crecimiento intrauterino. También se desaconseja el uso de la terapia combinada con levotiroxina, por precisar simultáneamente dosis ele-

Tabla 3. – Control y tratamiento del hipertiroidismo materno durante la gestación.
(Modificado de Abalovich y cols.[12])

1. Cuando se detecten niveles séricos de TSH disminuidos, hacer el diagnóstico diferencial entre el estado hipermetabólico normal de la embarazada, hiperemesis gravídica e hipertiroidismo. La enfermedad de Graves suele asociar bocio, anticuerpos anti-TPO y TSI positivos.
2. Tratar el hipertiroidismo (iniciar tratamiento o reajustar dosis) manteniendo los niveles de T4L en el límite alto del rango de referencia para la mujer no embarazada.
3. Utilizar propiltiouracilo como fármaco de primera elección.
4. Los anticuerpos atraviesan la placenta y los TSI pueden estimular el tiroides fetal. Se aconseja hacer una determinación de estos anticuerpos antes de la gestación y al final del segundo trimestre en madres con enfermedad de Graves activa, antecedentes de enfermedad de Graves y tratamiento con I^{131}o tiroidectomía, o en madres de un neonato previo con enfermedad de Graves.
5. Realizar ecografía fetal en la semana 26-28 de gestación en las mujeres con niveles elevados de TSI o en tratamiento con antitiroideos.
6. Es recomendable determinar los niveles de TSH y T4L plasmáticos en recién nacidos de una madre con enfermedad de Graves.

vadas de antitiroideos de síntesis. En la tabla 3 se recogen las recomendaciones para el control y seguimiento del hipertiroidismo materno durante la gestación[12].

El uso de una dosis excesiva de antitiroideos podría dar lugar a una estimulación de la TSH fetal, bocio y dificultad respiratoria después del parto por compresión traqueal, así como a una posible alteración del desarrollo neurológico del feto asociado al hipotiroidismo.

Es aconsejable realizar la monitorización del tratamiento mediante la determinación repetida de los niveles maternos de T4L, TSH y TSI, y la realización de una ecografía del tiroides fetal en las semanas 26-28 de gestación[20]. Si se detecta un bocio en el feto, es necesario hacer el diagnóstico diferencial entre hipotiroidismo e hipertiroidismo (Fig. 3)[21]. El diagnóstico de hipertiroidismo es más probable si la madre presenta un hipertiroidismo bioquímico y el feto está taquicárdico. Si los niveles maternos de T4 y T4L están en la mitad o por debajo de la mitad del rango normal es más probable el diagnóstico de hipotiroidismo fetal, en cuyo caso estaría indicado disminuir o suspender el tratamiento antitiroideo.

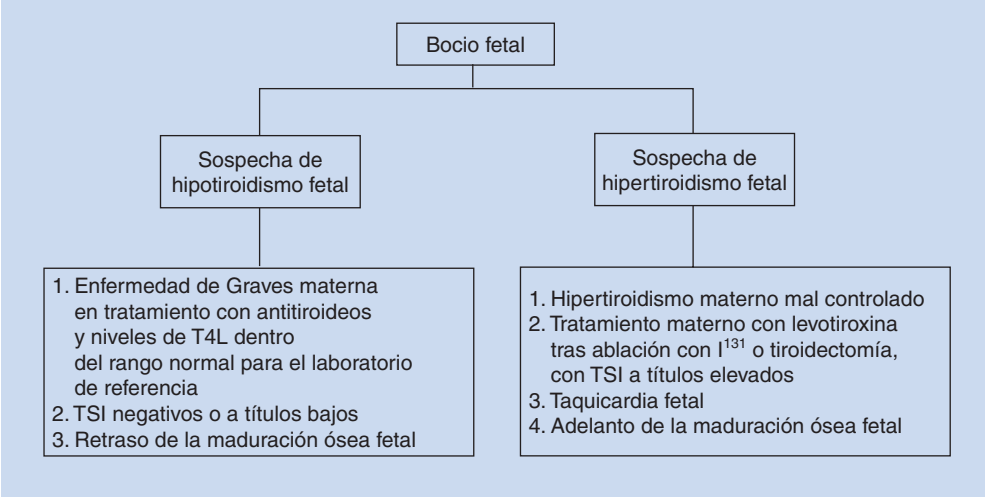


FIG. 3-. Bocio fetal: factores de riesgo para hipotiroidismo e hipertiroidismo fetal. Modificado de Chan y cols.[21]

Recientemente se ha comunicado un caso de tratamiento del bocio en un feto hipotiroideo hijo de una madre tratada con propiltiouracilo, con buena respuesta y disminución del tamaño tiroideo fetal tras la administración de 300 µg de levotiroxina en el líquido amniótico materno durante las semanas 37-38 de gestación[22].

El hipertiroidismo fetal se asocia con taquicardia, crecimiento intrauterino retardado, bocio, hidrops fetalis, parto pretérmino y muerte fetal. El tratamiento consiste en el aumento de la dosis de antitiroideos administrada a la madre con enfermedad de Graves activa o en iniciar tratamiento con antitiroideos en las madres con una ablación tiroidea previa, siendo necesario reevaluar al feto mediante ecografía dos semanas después (evolución del tamaño tiroideo, taquicardia). El feto hipertiroideo presentará taquicardia pero no siempre se observa bradicardia fetal asociada al hipotiroidismo fetal derivado de un exceso de tratamiento con propiltiouracilo. Por este motivo, es necesario reducir la dosis de propiltiouracilo tan pronto como la frecuencia cardiaca fetal se normalice. Muchas pacientes con enfermedad de Graves presentan una disminución de los TSI a partir de la semana 32 de gestación, y con frecuencia el tratamiento antitiroideo puede ser suspendido antes del parto.

La tiroidectomía como tratamiento de una paciente embarazada con enfermedad de Graves solamente estará recomendada en crisis de hipertiroidismo incontrolado que pueda afectar gravemente a la madre o si existe

reacción adversa severa a los antitiroideos[14]. Es recomendable el tratamiento ablativo tiroideo de la madre antes de la gestación (cirugía o yodo radiactivo).

La lactancia materna está permitida a las madres en tratamiento con antitiroideos (propiltiouracilo y metimazol) porque la excreción láctea del fármaco es mínima, siendo preferible propiltiouracilo[23,24]. Nunca debe administrarse yodo radiactivo a la madre gestante con hipertiroidismo pues produciría la destrucción del tiroides fetal e hipotiroidismo fetal y materno.

Hiperemesis gravídica e hipertiroidismo

La elevación de los niveles de hCG durante las primeras etapas de la gestación puede provocar la disminución de los niveles de TSH maternos o incluso una tirotoxicosis transitoria, denominada «tirotoxicosis gestacional» que no precisa de la administración de medicación antitiroidea ya que las mujeres no suelen presentar clínica de enfermedad de Graves ni TSI elevados.

La hiperemesis gravídica es un cuadro severo de náuseas y vómitos que provoca una pérdida del 5% del peso corporal de la gestante, deshidratación y cetosis. Se piensa que, pese a asociar en muchos casos niveles suprimidos de TSH < 0,4 mU/l y concentraciones discretamente elevadas de T4L, es producida por un aumento de estrógenos (inducidos por la elevación de hCG). Se desaconseja tratar el hipertiroidismo subclínico que ocurre en un 10-20% de las mujeres embarazadas con hiperemesis porque puede inducir hipotiroidismo fetal[25].

Nódulos tiroideos y cáncer

Las mujeres de zonas con ingesta insuficiente de yodo presentan con frecuencia bocio durante la gestación. Los nódulos tiroideos preexistentes tienden a aumentar su tamaño y además tienden a aparecer nuevos nódulos. No existe evidencia de que el riesgo de malignización aumente.

La mujer gestante que presenta un nódulo tiroideo de reciente aparición debe ser estudiada de la misma forma que una mujer no gestante. Se aconseja realizar punción-aspiración con aguja fina (PAAF) de los nódulos > 1 cm descubiertos durante la gestación. Si la citología corresponde a una neoplasia papilar o folicular localizada, se prefiere posponer la cirugía para después del parto porque la mayoría de cánceres tiroideos bien diferenciados crecen de forma lenta. En estos casos se administrará levotiroxina a dosis supresoras de TSH.

No se debe administrar I^{131} a mujeres ni durante la gestación ni en el periodo de lactancia. Se recomienda no tener un nuevo embarazo hasta un año después de la administración de dosis ablativas de I^{131}, cuando la función tiroidea se estabiliza. El tratamiento con I^{131} no parece afectar a futuras gestaciones[12].

Déficit de yodo durante el embarazo

La ingesta inadecuada de yodo durante la gestación puede ser causa de daño neurológico fetal. Las mujeres embarazadas y en periodo de lactancia requieren tomar un suplemento de yodo, tanto en países endémicos deficientes en yodo como suficientes en yodo, siendo la ingesta media recomendada de 250 µg/día [26]. La concentración urinaria de yodo es el mejor parámetro para medir la ingesta de yodo durante el embarazo, siendo el rango normal de 150-250 µg/l.

Tiroiditis posparto

La tiroiditis posparto se presenta en un 5-10% de las mujeres después del parto o después de un aborto, siendo grupos de riesgo las mujeres con anticuerpos anti-TPO positivos y las mujeres con diabetes tipo 1 (riesgo 3 veces superior). Suele cursar con un hipertiroidismo transitorio que se resuelve o se sigue de un hipotiroidismo transitorio o, menos frecuentemente, permanente. El tratamiento con antitiroideos durante la primera fase hipertiroidea, que ocurre 1-4 meses después del parto, resulta ineficaz y las mujeres regresan a un estado eutiroideo de forma espontánea sin tratamiento. La segunda fase hipotiroidea ocurre 4-8 meses después del parto, siendo aconsejable realizar tratamiento con levotiroxina durante 6-12 meses. Por ello se recomienda realizar determinaciones periódicas de TSH (cada 6 semanas) después del parto en los grupos de riesgo.

Las mujeres con historia previa de tiroiditis posparto presentan con frecuencia nuevos episodios después de otras gestaciones. Tienen también un riesgo importante de desarrollar hipotiroidismo a los 5-10 años de presentar la tiroiditis, motivo por el que se recomienda realizar determinaciones anuales de TSH. Cuando presenten síntomas o una TSH por encima del rango normal y deseen un embarazo, deberían iniciar tratamiento con levotiroxina. La administración de suplementos de selenio durante el embarazo y el posparto en mujeres con anticuerpos anti-TPO positivos parece disminuir la actividad inflamatoria del tiroides y la incidencia de hipotiroidismo[27].

Tabla 4. – Grupos de mujeres con riesgo para el desarrollo de alteraciones tiroideas durante la gestación. (Modificado de Abalovich y cols.[12])

1. Antecedentes de hipertiroidismo o hipotiroidismo, tiroiditis posparto, cirugía tiroidea, tratamiento con I^{131}.
2. Historia familiar de patología tiroidea.
3. Bocio.
4. Anticuerpos antitiroideos positivos.
5. Síntomas o signos sugerentes de patología tiroidea, incluyendo anemia, hipercolesterolemia e hiponatremia.
6. Diabetes tipo 1.
7. Otras enfermedades autoinmunes.
8. Infertilidad, en cuyo estudio se incluye la determinación de niveles de TSH.
9. Que hayan recibido radioterapia en la cabeza o cuello.
10. Antecedentes de abortos o partos pretérmino.

Cribado de alteraciones tiroideas durante la gestación

Las guías de consenso de la Asociación Americana del Tiroides, la Asociación Americana de Endocrinólogos Clínicos y la *Endocrine Society* recomiendan el estudio, mediante medición de los niveles de TSH, de las mujeres pertenecientes a grupos de alto riesgo de desarrollar enfermedad tiroidea (Tabla 4)[12]. Sin embargo, publicaciones recientes sugieren que el estudio de las hormonas tiroideas y de la autoinmunidad tiroidea en todas las mujeres embarazadas permitiría detectar hasta un tercio más de mujeres con hipotiroidismo manifiesto/subclínico[28].

ALTERACIONES TIROIDEAS EN EL RECIÉN NACIDO HIJO DE MADRE CON PATOLOGÍA TIROIDEA

Hipotiroidismo neonatal transitorio

Los beneficios indiscutibles para el recién nacido del programa de cribado neonatal (PCN) de hipotiroidismo congénito hacen que se considere en la prác-

tica clínica como imprescindible, habiéndose llegado a una cobertura del 99,9% de los recién nacidos en España[29]. La muestra empleada en los PCN es sangre capilar obtenida por punción del talón del recién nacido. Como norma general, se recomienda una extracción única de sangre a partir de las 48 horas de vida del neonato o, expresado de otra manera, extracción al tercer día de vida, considerado como día cero el día del nacimiento, evitando la elevación fisiológica inicial de TSH en el recién nacido. La obtención de muestras de sangre sobre papel absorbente (S&S 903) está estandarizada. Esta determinación es de particular relevancia en los neonatos nacidos de madres con patología tiroidea porque pueden presentar hipotiroidismo neonatal transitorio que precisa igualmente tratamiento urgente ya que originaría alteraciones neurológicas irreversibles sin la terapia con levotiroxina en el tiempo adecuado («efecto ventana»), aunque evolucionara en el tiempo a remisión espontánea.

Las causas de hipotiroidismo neonatal transitorio pueden ser la enfermedad tiroidea autoinmune materna, exposición prenatal o posnatal a productos yodados, exposición intraútero al tratamiento materno con antitiroideos, paso trasplacentario de TRAb, bajo peso al nacimiento (< 1.500 g) y prematuridad (< 37 semanas de gestación), defectos en la organificación por inmadurez y mutaciones inactivantes del gen *THOX2*[30]. El tratamiento inicial es igual al del niño con hipotiroidismo congénito pero en estos casos es necesario hacer una reevaluación diagnóstica definitiva.

En el recién nacido hijo de una madre en tratamiento con antitiroideos, los valores de T4L y TSH tienden a normalizarse 1-3 semanas después del nacimiento sin tratamiento. Algo similar ocurre en los hijos de madres hipotiroideas o con anticuerpos anti-TPO y/o antitiroglobulina positivos en países no deficitarios en yodo. En caso de realizar, además del imprescindible cribado neonatal, el estudio de la función tiroidea (TSH, T4L) en los hijos de madres con patología tiroidea se aconseja realizarlo a partir de los 15 días de vida, para evitar diagnosticar elevaciones transitorias de TSH que remiten espontáneamente y no precisan tratamiento.

Hipertiroidismo neonatal

La mayoría de los programas de cribado neonatal no son útiles para el diagnóstico de hipertiroidismo ya que están diseñados para detectar el hipotiroidismo congénito mediante la determinación de niveles elevados de TSH. Además, a las 48 horas de vida, en el momento de realizar la prueba, el recién nacido puede estar transitoriamente hipotiroideo, hipertiroideo o

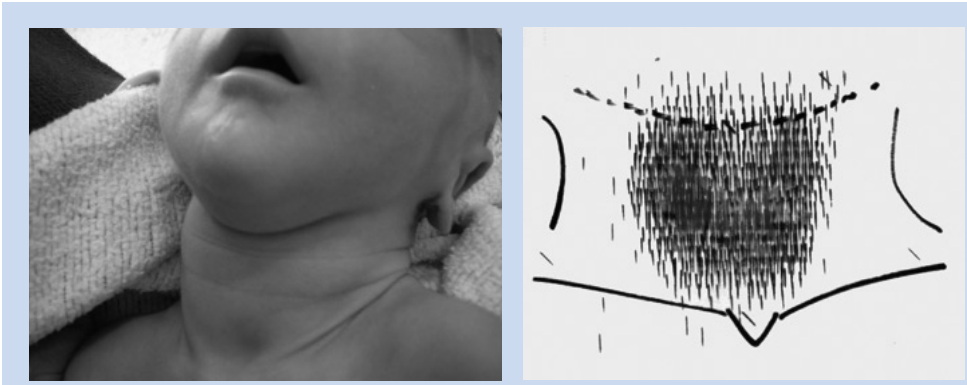


FIG. 4-. Bocio difuso en un recién nacido hijo de madre con enfermedad de Graves tratada con propiltiouracilo durante la gestación. La gammagrafía muestra la hipercaptación del tiroides.

eutiroideo dependiendo del paso trasplacentario de TSI o de los antitiroideos[15]. Los fármacos antitiroideos tienen una vida media de 24-48 horas y si la madre continuara en tratamiento hasta el momento del parto, el recién nacido no manifestaría la enfermedad hasta pasados unos días. Así, el comienzo clínico del hipertiroidismo en el recién nacido suele ser después de las 48 horas de vida o, aunque los títulos de TSI maternos tienden a disminuir hacia el final del embarazo, a los 5-10 días después de nacer por persistencia de los anticuerpos maternos a títulos elevados. La vida media de la IgG en el neonato es de aproximadamente 3-4 semanas, y los TSI habitualmente desaparecen del suero del recién nacido afecto a los 3-6 meses de edad. La duración media del hipertiroidismo neonatal autoinmune es de 3 a 12 semanas y la remisión completa ocurre en 20-48 semanas. Cuando el hipertiroidismo se prolonga demasiado en el tiempo (> 1 año) es necesario hacer el diagnóstico diferencial con mutaciones del receptor de TSH o la proteína G o con una enfermedad de Graves *de novo* en el recién nacido.

Un 1-5% de los hijos de madres con enfermedad de Graves presentarán hipertiroidismo o enfermedad de Graves neonatal. La distribución neonatal por sexo es igual (1:1). Los síntomas pueden ser el retraso del crecimiento intrauterino, prematuridad, bocio, obstrucción traqueal, exoftalmos, insuficiencia cardiaca, taquicardia, hipertensión, craneosinostosis, microcefalia, adelanto de la maduración ósea, excitabilidad, sudoración, vómitos o diarrea, hipoglucemia, escasa ganancia ponderal, hiperbilirrubinemia, colestasis, trombocitopenia, petequias, hepatoesplenomegalia, linfadenopatía e infecciones (Fig. 4). La tasa de mortalidad es del 12-16%.

TABLA 5. – Tratamiento del hipertiroidismo neonatal.
(Modificado de Rodríguez-Arnao y cols.[12])

Medidas generales
Antitérmicos, reposición hidroelectrolítica, glucosa

Inhibir la síntesis de hormonas tiroideas
- Propiltiouracilo 5-10 mg/kg/día, en 3 dosis
- Metimazol 0,5-1,0 mg/kg/día, en 3 dosis

Bloquear la liberación de hormonas tiroideas
Administración de yodo
- Solución de Lugol 1-3 gotas/ 8 horas (1 gota = 8 mg)
- Ipodato sódico: 0,5 g/ 12 horas
- Yoduro sódico: 0,250 g/ 6 horas

Inhibir los efectos adrenérgicos de las hormonas tiroideas
β-bloqueantes:
- Propranolol 2 mg/kg/día
- Bloqueantes selectivos β-1

Inhibir la conversión periférica de T4 a T3
Glucocorticoides, propranolol, propiltiouracilo, contrastes yodados
- Dexametasona 0,1 mg/kg/4 horas

Reducir los niveles circulantes de hormonas tiroideas (casos graves)
- Plasmaféresis, diálisis, hemoperfusión

El tratamiento del recién nacido hipertiroideo constituye una urgencia. Se basa en el uso de antitiroideos, preferentemente propiltiouracilo, hasta que se produzca el aclaramiento de los anticuerpos maternos y la función tiroidea se normalice (Tabla 5). El yodo y los compuestos yodados disminuyen rápidamente la liberación de las hormonas tiroideas por bloqueo tiroideo (efecto Wolff-Chaikoff), recomendándose su administración al menos 60 minutos después de comenzar los fármacos antitiroideos para evitar el exceso de hormonas tiroideas inducido inicialmente por el yodo.

CONCLUSIONES

El diagnóstico y tratamiento de las alteraciones tiroideas de la madre durante el embarazo y su repercusión en el feto y el recién nacido son de vital importancia para el correcto desarrollo de la gestación y el futuro del neo-

nato. En consecuencia, resulta necesario conocer y realizar una valoración de la patología tiroidea materna durante la gestación por equipos integrados por endocrinólogos, obstetras, ecografistas y endocrinólogos pediátricos.

BIBLIOGRAFÍA

1. LeBeau SO, Mandel SJ. Thyroid disorders during pregnancy. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2006;35:117-136.
2. Brent GA. Maternal thyroid function: interpretation of thyroid function tests in pregnancy. *Clin Obstet Gynecol* 1997;40:3-15.
3. Haddow JE, Palomaki GE, Allan WC, et al. Maternal thyroid deficiency during pregnancy and subsequent neuropsychological development of the child. *N Engl J Med* 1999;341:549-555.
4. Alexander EK, Marqusee E, Lawrence J, et al. Timing and magnitude of increases in levothyroxine requirements during pregnancy in women with hypothyroidism. *N Engl J Med* 2004;351:241-249.
5. Morreale de Escobar GM, Ares S, Berbel P, et al. The changing role of maternal thyroid hormone in fetal brain development. *Semin Perinatol* 2008;32:380-386.
6. Bernardes LS, Ruano R, Sapienza AD, et al. Nomograms of fetal thyroid measurements estimated by 2-dimensional sonography. *J Clin Ultrasound* 2008;36:193-199.
7. Ares S, Morreale G. Alteraciones tiroideas en el recién nacido. En: Diéguez C, Yturriaga R, eds. Tiroides. Actualizaciones en Endocrinología. Madrid: McGraw-Hill Interamericana, 2007:91-107.
8. Bernal J. Thyroid hormones and brain development. *Vitam Horm* 2005;71:95-122.
9. Poppe K, Velkeniers B, Glinoer D. The role of thyroid autoimmunity in fertility and pregnancy. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 2008;4:394-405.
10. Pop VJ, Brouwers EP, Vader HL, et al. Maternal hypothyroxinaemia during early pregnancy and subsequent child development: a 3-year follow-up study. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2003; 59:282-288.
11. Vermiglio F, Lo Presti VP, Moleti M, et al. Attention deficit and hyperactivity disorders in the offspring of mothers exposed to mild-moderate iodine deficiency: a possible novel iodine deficiency disorder in developed countries. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:6054-6060.
12. Abalovich M, Amino N, Barbour LA, et al. Management of thyroid dysfunction during pregnancy and postpartum: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92(8 Suppl):S1-47.
13. Glinoer D, Abalovich M. Unresolved questions in managing hypothyroidism during pregnancy. *BMJ* 2007;335:300-302.
14. Laurberg P, Bournaud C, Karmisholt J, Orgiazzi J. Management of Graves hyperthyroidism in pregnancy. Focus on both maternal and foetal thyroid function, and caution against surgical thyroidectomy in pregnancy. *Eur J Endocrinol* 2009;160:1-8.
15. Rodríguez-Arnao MD, Rodríguez-Arnao J. Hipertiroidismo neonatal. *An Esp Pediatr* 2001; 54(Supl 1):9-13.
16. Momotani N, Noh JY, Ishikawa N, Ito K. Effects of propylthiouracil and methimazole on fetal thyroid status in mothers with Graves' hyperthyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82:3633-3636.

17. Gallagher MP, Schachner HC, Levine LS, et al. Neonatal thyroid enlargement associated with propylthiouracil therapy of Graves' disease during pregnancy: a problem revisited. *J Pediatr* 2001;139:896-900.
18. Orgiazzi J. Anti-TSH receptor antibodies in clinical practice. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2000;29:339-355.
19. Clementi M, Di Gianantonio E, Pelo E, et al. Methimazole embryopathy: delineation of the phenotype. *Am J Med Genet* 1999;83:43-46.
20. Luton D, Le Gac I, Vuillard E, et al. Management of Graves' disease during pregnancy: the key role of fetal thyroid gland monitoring. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:6093-6098.
21. Chan GW, Mandel SJ. Therapy insight: management of Graves' disease during pregnancy. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 2007;3:470-478.
22. Miyata I, Abe-Gotyo N, Tajima A, et al. Successful intrauterine therapy for fetal goitrous hypothyroidism during late gestation. *Endocr J* 2007;54:813-817.
23. Azizi F, Khoshniat M, Bahrainian M, Hedayati M. Thyroid function and intellectual development of infants nursed by mothers taking methimazole. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85:3233-3238.
24. Momotani N, Yamashita R, Makino F, et al. Thyroid function in wholly breast-feeding infants whose mothers take high doses of propylthiouracil. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2000;53:177-181.
25. Casey BM, Dashe JS, Wells CE, et al. Subclinical hyperthyroidism and pregnancy outcomes. *Obstet Gynecol* 2006;107:337-341.
26. Consultation WHO Secretariat, Andersson M, de Benoist B, et al. Prevention and control of iodine deficiency in pregnant and lactating women and in children less than 2-years-old: conclusions and recommendations of the Technical. *Public Health Nutr* 2007;10 (12A):1606-1611.
27. Negro R, Greco G, Mangieri T, et al. The influence of selenium supplementation on postpartum thyroid status in pregnant women with thyroid peroxidase autoantibodies. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:1263-1268.
28. Vaidya B, Anthony S, Bilous M, et al. Detection of thyroid dysfunction in early pregnancy: Universal screening or targeted high-risk case finding? *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:203-207.
29. Rodríguez Arnao MD, Rodríguez A, Dulín E. Cribado del hipotiroidismo neonatal. En: Diéguez C, Yturriaga R, eds. Tiroides. Actualizaciones en Endocrinología. Madrid: McGraw-Hill Interamericana, 2007:109-116.
30. American Academy of Pediatrics, Rose SR; Section on Endocrinology and Committee on Genetics, American Thyroid Association, Brown RS; Public Health Committee, Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society, Foley T, Kaplowitz PB, Kaye CI, Sundararajan S, Varma SK. Update of newborn screening and therapy for congenital hypothyroidism. *Pediatrics* 2006;117:2290-2303.

5
Alteraciones de los hidratos de carbono

J. BARREIRO, P. CABANA, C. HEREDIA, L. CASTRO-FEIJÓO, M. POMBO

HIPOGLUCEMIA NEONATAL

La hipoglucemia es el desorden metabólico más común en el periodo neonatal, con consecuencias potencialmente devastadoras por el posible daño neurológico, si no es reconocida y tratada con rapidez. Es importante adelantarse a la aparición del problema y debe evaluarse a todos los recién nacidos con riesgo de desarrollarla (prematuro, pequeño para la edad gestacional, etc). La hipoglucemia neonatal ocurre generalmente cuando falla el proceso normal de adaptación metabólica después del nacimiento. El mantenimiento de la normoglucemia durante el periodo neonatal va a depender de la presencia de reservas de glucógeno y de grasa adecuadas, de una glucogenólisis y gluconeogénesis efectiva y de la integración de los cambios de adaptación endocrinos y gastrointestinales con el ayuno y la alimentación.

La definición de hipoglucemia y el establecimiento de un valor límite inferior de glucemia de seguridad para evitar secuelas neurológicas, ha sido y sigue siendo un tema muy controvertido[1]. En la actualidad a la vista de datos de seguimiento neurológico, metabólico y estadístico, muchos neonatólogos defienden el mantener los niveles de glucosa por encima de 40 mg/dl (2,2 mmol/l) durante las primeras 24 horas y por encima de 50 mg/dl a partir del primer día.

No todos los autores están de acuerdo en los niveles de seguridad de la glucemia para conseguir que no haya repercusiones a nivel cerebral, pero si todos consideran que para todos los grupos de edad el limite inferior acep-

table es de 2,6 mmol/l (47 mg/dl). Recientes estudios encontraron que se producían respuestas adrenérgicas e incremento del flujo cerebral con concentraciones de glucosa menores de 2,5 mmol/l (45 mg/dl), aunque estos recién nacidos no tenían signos clínicos de hipoglucemia. De forma general la meta ha de ser conseguir mantener los niveles de glucosa por encima de 40 mg/dl en el primer día de vida y por encima de 45-50 mg/dl (2,5-2,8 mmol/l) posteriormente[2,3].

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

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

ETIOLOGÍA

Según la duración de la hipoglucemia se puede clasificar en transitoria y persistente. La hipoglucemia transitoria que se limita a la que se produce en los primeros 5-7 días de vida. Se puede originar por una producción disminuida de glucosa como es el caso del prematuro y retraso de crecimiento intraútero, por una disminución de la producción y aumento de su utilización (sepsis, toxemia materna, cardiopatía congénita cianógena o sufrimiento fetal agudo) o bien por hiperinsulinismo transitorio, como son los casos de eritroblastosis fetal, hijo de madre diabética, supresión rápida de glucosa intravenosa o fármacos maternos (β-simpaticomiméticos, clorpropamida, tiacidas, salicilatos). El síndrome de Beckwith-Wiedmann (onfalocele, macroglosia y gigantismo) puede presentar hipoglucemia en los primeros días de vida asociada a hiperinsulinemia[4,5]. La hipoglucemia persistente, la que perdura pasados los 7 días de vida. Las causas más frecuentes de hipoglucemia persistente neonatal son el hiperinsulinismo congénito (HIC), déficit de hormonas contrarreguladoras y los errores innatos del metabolismo[5]. Se muestra la clasificación etiopatogénica de las hipoglucemias neonatales y la asociación a uno de los siguientes mecanismos en la tabla 1.

Tabla 1. – Clasificación etiopatogénica de las hipoglucemias neonatales.

Exceso de consumo de glucosa (hiperinsulinismo)	Hiperinsulinismo endógeno (niveles de ácidos grasos libres y β-hidroxibutirato disminuidos)	Hiperinsulinismo congénito (HIC) Adenoma de células β Síndrome de Beckwith-Wiedemann
	Hiperinsulinismo exógeno	Hijo de madre diabética (RN) Reacción insulínica en la diabetes Eritroblastosis fetal Drogas maternas
	Aumento de la utilización	Estrés perinatal: asfixia; hipotermia; acidosis; sepsis; shock Policitemia
Déficit de producción de glucosa	Depósitos insuficientes de glucógeno	Pretérmino Retraso de crecimiento intrauterino
	Deficiencias hormonales (con cetosis/sin hepatomegalia)	Deficiencia de cortisol (enfermedad de Addison) Hipotiroidismo Hipopituitarismo o deficiencia aislada de GH Insuficiencia suprarrenal primaria Deficiencia de glucagón
	Glucogenosis cetosis/hepatomegalia/ ácido láctico elevado	Glucogenosis tipo I (déficit de glucosa-6-fosfatasa) Glucogenosis tipo II (déficit de amino-1-6-glucosidasa) Glucogenosis tipo IV (déficit de fosforilasa hepática)
	Cetosis/sin hepatomegalia/ácido láctico elevado	Deficiencia de glucógeno sintetasa
	Gluconeogénesis disminuida (cetosis/hepatomegalia/ ácido láctico elevado)	Deficiencia de fructosa-1-6-difosfatasa Deficiencia de fosfoenolpiruvato carboxiquinasa (PEPCK)

Tabla 1. – *(Continuación)*

	Cetosis/sin hepatomegalia/ácido láctico elevado	Deficiencia de piruvato carboxilasa
Disminución de producción de combustible alternativo	Defectos en la oxidación de ácidos grasos sin cetosis/ácidos grasos libres elevados/ β-hidroxibutirato disminuido	Deficiencia sistemática de carnitina Deficiencia de acil-coA deshidrogenada de cadena corta, media o larga Acidemia glutárica tipo II (deficiencia de múltiples acil-coA deshidrogenada) Deficiencia de 3-hidroxi-3-metil-glutaril-coA-liasa Deficiencia de carnitina-palmitoitransferasa
Otras enfermedades metabólicas	Cetosis/hepatomegalia/ cuerpos reductores en orina	Intolerancia hereditaria a la fructosa Galactosemia Tirosinemia
	Cetosis/hepatomegalia/ aminoácidos y ácidos orgánicos en orina elevados	Acidemia metilmalónica Acidemia glutárica tipo I Enfermedad de la orina con olor a jarabe de arce

Incremento de la utilización periférica de la glucosa. Hiperinsulinismo

a) Hijo de madre diabética: En estos niños la hipoglucemia frecuentemente se produce a las 4-6 horas después del nacimiento, aunque la existencia de otras complicaciones asociadas puede modificar el momento de la aparición de la hipoglucemia. Tienen una producción incrementada de insulina secundaria a una sensibilidad aumentada de la célula β del páncreas a la glucosa; que persiste durante varios días después del parto. Se observa una mayor incidencia de malformaciones congénitas en probable relación con la alteración materna del metabolismo de la glucosa en las primeras semanas de gestación y alteraciones en la organogénesis[5].

b) Alteraciones primarias de las células β del páncreas: puede provocar un hiperinsulinismo neonatal persistente (nesidioblastosis, hiperinsulinismo congénito, adenoma de células β, hiperplasia de células β).
c) Eritroblastosis fetal: recién nacidos con incompatibilidad Rh, tienen hipoglucemia secundaria a hiperinsulinismo por hiperplasia de células β pancreáticas.
d) Síndrome Beckwith-Wiedemann: niños con macrosomía, onfalocele, macroglosia, hipoglucemia y visceromegalia. Esto es explicado por hipertrofia de las células β del páncreas.
e) Drogas maternas: clorpropamida y benzotiazidas incrementan la secreción fetal de insulina y predisponen al recién nacido a la hipoglucemia. Los β-simpaticomiméticos y el propranolol, se han asociado también con hipoglucemia. La administración de glucosa a la madre intraparto de manera no correcta puede inducir hiperinsulinismo fetal transitorio y por lo tanto hipoglucemia neonatal.
f) Iatrogénica: secundaria a la administración de glucosa a alta concentración y supresión brusca del aporte o por mal posición del catéter arterial umbilical y la infusión de glucosa a alta concentración en arteria mesentérica superior/celíaca estimulando la liberación de insulina por el páncreas.

Limitación en la producción o en los depósitos de glucógeno

a) Pretérmino: se asocia a una disminución de los depósitos de glucógeno. La hipoglucemia se presenta en mas de un 15% de los niños pretérmino en las primeras horas de vida.
b) Retraso de crecimiento intrauterino: bajo peso para edad gestacional. Este grupo de niños no solo tienen disminuidos los depósitos de glucógeno sino también alterada la gluconeogénesis y durante las primeras 24 horas de vida se encuentran niveles plasmáticos elevados de precursores neoglucogénicos, en especial alanina y concentraciones plasmáticas menores de acetato y β-hidroxibutirato.
c) Ayuno (inadecuado aporte de calorías en la alimentación).

Incremento de la utilización, disminución de la producción y otras causas.

a) Estrés perinatal: asfixia, hipotermia, acidosis, sepsis, shock. La hipoxia y la acidosis conducen a un incremento de la actividad de las catecolami-

nas las cuales producen un aumento de la glucogenólisis. La hipoxia incrementa la utilización de glucosa por medio del metabolismo anaeróbico.

b) Policitemia: probablemente por aumento del consumo de glucosa por una incrementada masa de células rojas.

c) Exanguinotransfusión: si se utiliza sangre heparinizada, puede presentarse la hipoglucemia durante la misma y se utiliza sangre citratada postexanguinotransfusión.

d) Deficiencia endocrina: La hipoglucemia asociada con un déficit endocrino suele ser por una insuficiencia suprarrenal primaria, deficiencia de cortisol, deficiencia aislada de GH o hipopituitarismo, deficiencia de glucagón, hipotiroidismo[8].

e) Defectos en el metabolismo de los hidratos de carbono: a) enfermedades de depósito de glucógeno (glucogenosis) secundario a los déficit enzimáticos (glucosa-6-fosfatasa, amilo-1,6-glucosidasa, fosforilasa hepática) que provocan exceso de depósitos de glucógeno e hipoglucemia; b) déficit de producción en la síntesis de glucógeno (déficit de glucógeno sintetasa); c) intolerancia hereditaria a la fructosa (déficit de fructosa-1-fosfato aldolasa) y d) galactosemia (déficit de 1-fosfato uridiltransferasa).

f) Defectos en el metabolismo de los aminoácidos: acidemias metilmalónicas; acidemia glutárica tipo I y tipo II; leucinosis (MUSD); deficiencia de 3-hidroxi-3 metil-glutarilCoA liasa; deficiencia de carnitina; deficiencias de acil-CoA-deshidrogenas de cadena corta, mediana y larga.

HIPERINSULINISMO CONGÉNITO PERSISTENTE (HIC)

Engloba a un grupo de entidades clínicas, genéticas, y morfológicamente heterogéneas, aunque todas ellas coinciden en presentar hipoglucemia recurrente asociada a valores inapropiados de insulina para dichos estados de hipoglucemia. El hiperinsulinismo congénito es aproximadamente el 50% de todas las causas de hipoglucemia persistente[5,6].

El término hiperinsulinismo puede resultar engañoso ya que sugiere «hipersecreción de insulina» por parte de la célula β pancreática, hecho que sólo se produce en algunas ocasiones. La mayoría presenta niveles de insulina normales o sólo moderadamente elevados. Lo que ocurre es que dichos niveles son normales en situaciones de normoglucemia, pero son altos en

las situaciones de hipoglucemia. En consecuencia, una mejor descripción de HIC sería la liberación inapropiada de insulina para los niveles de glucemia existentes[7].

Los criterios diagnósticos de HIC a partir del 5º-7º día de vida[4,8] son los siguientes: requerimientos de glucosa > 6-8 mg/kg/min para mantener el nivel de glucemia en sangre > 50 mg/dl, glucosa en sangre < 50 mg/dl, insulina detectable (en general superior a 3 mU/l), baja concentración de ácidos grasos libres y cuerpos cetónicos y concentración elevada de péptido C en el momento de la hipoglucemia, respuesta a la administración de glucagón en el momento de la hipoglucemia (0,1-1 mg/kg i.m. eleva la glucemia más de 30 mg/dl), ausencia de cetonemia, cetonuria y acidosis. En caso de que durante un episodio de hipoglucemia no puedan observarse de forma clara niveles inapropiados de insulina, un test de ayuno de 4-6 horas con bajos niveles de cuerpos cetónicos, ácidos grasos libres y aminoácidos de cadena ramificada suele ser de ayuda. En los casos de presencia de mutaciones de la enzima glutamato deshidrogenasa (GHD) la concentración de amonio se encuentra ligeramente elevada.

El HIC es una enfermedad genéticamente heterogénea, en el cual existen formas familiares y esporádicas[9]. La presencia de mutaciones en los genes ABCC8 (SUR1), KCNJ11 (Kir6.2), GLUD-1 (que codifica para la enzima glutamato deshidrogenada)[10], glucocinasa (GCK)[11], en la enzima mitocondrial 3-hidroxiacil-CoA deshidrogenada de cadena corta (SCHAD)[12] y disfunción de receptor de insulina son responsables de más del 50% de todos los casos de hipoglucemia por hiperinsulinismo persistente en la infancia[13]. Las mutaciones en el SUR1 y el Kir6.2 originan defectos estructurales en los canales de potasio dependientes del ATP (K_{ATP} canelopatias), mientras que las mutaciones en el resto de los genes dan lugar a cambios metabólicos (Fig. 1).

La genética puede ayudar al diagnóstico y al tratamiento en estos pacientes y nuestro grupo, con la idea de conocer la etiología genética del HIC en una población española no caracterizada, realizó un estudio extensivo de análisis de secuencia de los ABCC8 (SUR1) y KCNJ11 (KIR6.2) en 34 niños. Mutaciones en el ABCC8 fueron detectadas en ambos alelos en 13 pacientes, mientras que 10 son portadores de una sola mutación en un alelo de ABCC8, de las cuales 22 son nuevas y siete estaban descritas previamente. No se encontraron mutaciones en el gen de KCNJ11. Este trabajo reveló por primera vez la implicación de los canales K_{ATP} en la patogenía de una proporción importante (68%) de los pacientes españoles con HIC[14].

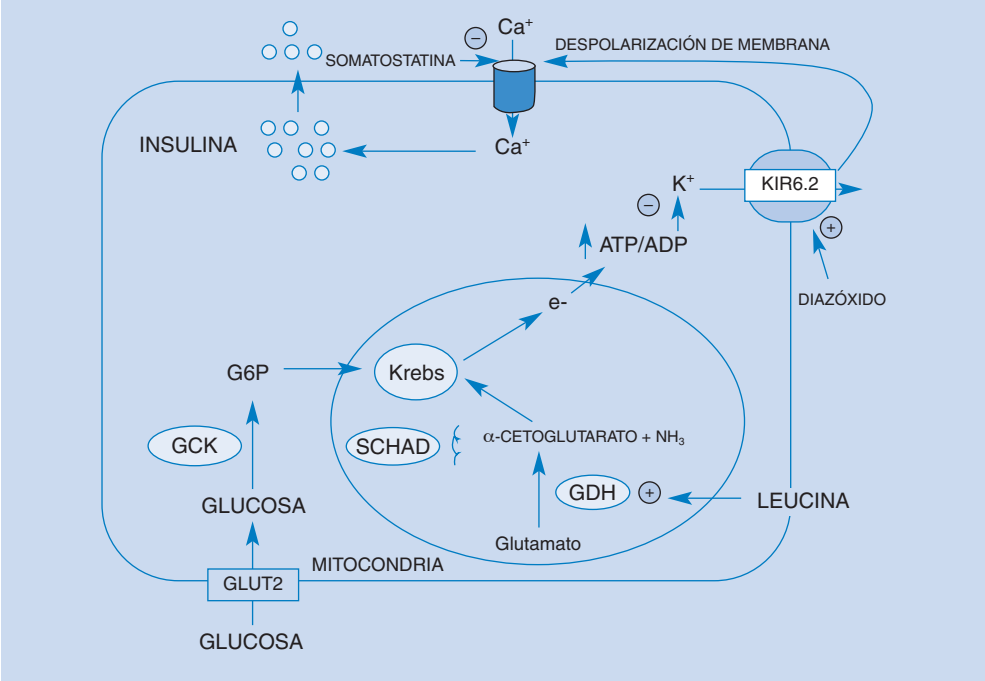


FIG. 1-. Producción de insulina por la célula β pancreática estimulada por la glucosa y los aminoácidos.

HIPERINSULINISMO CONGENITO FOCAL

Estudios realizados en Francia, Japón y Estado Unidos sugieren que el 40-65% de todos los pacientes con HIC tiene una forma focal. Existen varios estudios[15,16] que demuestran la pérdida de material genético (región 11p15) del cromosoma 11 heredado de la madre, que se limita a los focos de hiperplasia. En algunos casos se ha podido demostrar, junto con esta pérdida, una mutación en el alelo paterno de ABCC8 o KIR6.2. La pérdida del material cromosómico materno ocurriría durante el desarrollo embrionario en una única célula pancreática, resultando en un lesión proliferativa monoclonal. Este es, por tanto, un mecanismo no mendeliano.

La pérdida somática de la región 11p15 heredada de la madre va a producir la pérdida de los supresores tumorales H19 y $p57^{KIP2}$ que sólo expresa el cromosoma materno (imprinting genómico). Esto, en conjunción con la expresión del factor de crecimiento autocrino IGF2 que sólo expresa el cromosoma paterno va a producir la hiperplasia focal. El resultado es una lesión focal proliferante compuesta de células β que secretan de forma no regulada[17] (Fig. 2).

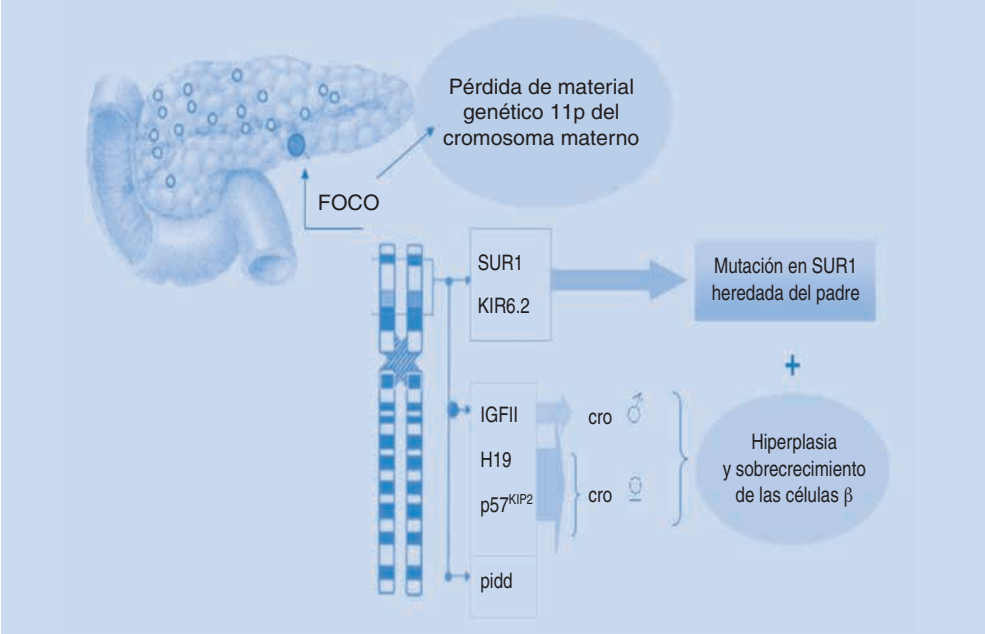


FIG. 2-. Causas moleculares del HIC focal. La pérdida del material 11p15 materno en el foco lleva a la pérdida de los supresores tumorales H19 y $p57^{KIP2}$,que impedirían la hiperplasia, mientras que el material paterno 11p15 sigue expresando el factor de crecimiento autocrino IGF2 que promueve el sobrecrecimiento. A la vez, en el foco, sólo existe el alelo SUR1 que contiene la mutación heredada del padre con lo que sólo se producen canales KATP defectuosos, lo que lleva a la hipersecreción de insulina.

En pacientes con HIC focal la lesión pancreática es generalmente única con un tamaño menor a 10 mm. Raramente, pacientes con múltiples lesiones focales o lesiones gigantes han sido publicados. El mecanismo molecular de estas formas es similar al descrito para las formas solitarias pequeñas[18]. El empleo de la técnica PET *(^{18}F-Dopa Positron Emisión Tomography)* puede, según algunos estudios, ayudar a la localización de las formas focales[19,20].

HIPERINSULINISMO CONGÉNITO DIFUSO

El HIC difuso se caracteriza porque todas las células β pancreáticas están hipertrofiadas y secretan insulina indiscriminadamente. En estudios electrofisiológicos realizados en células β de más de 110 pacientes con HIC de presentación neonatal que necesitaron pancreatectomía, mostraron que el 85% de los pacientes portaban defectos funcionales en los canales K_{ATP}

Esto confirma que el mal funcionamiento de dicho canal es la principal causa del HIC neonatal grave[21].

Hiperinsulinismo congénito autosómico recesivo

La forma autosómica recesiva más frecuente es la que afecta a los canales de potasio ATP dependientes y menos común la que presenta mutaciones en el gen de la enzima 3-hidroxiacil-CoA deshidrogenada (SCHAD).

Hiperinsulinismo por alteraciones en los canales de potasio ATP dependientes o canalopatías

Se produce una pérdida de función de los canales de K_{ATP} que induce una apertura espontánea de los canales dependientes de calcio de la célula β, con la consiguiente salida de insulina.

La primera pista de que la forma recesiva de HIC podría estar causada por defectos en el funcionamiento de un canal iónico, surgió del mapeo del gen ABCC8 (SUR1) en el brazo corto del cromosoma 11 (11p15.1)[19]. En la región 11p15.1 se sitúan dos genes, ABCC8 (SUR1: Sulfonilurea receptor) y KCNJ11 (Kir6.2: *Inward Rectifier Potassium Channel*), que posteriormente han sido asociados a la enfermedad. Ambos genes se encuentran uno a continuación de otro en dicha región del cromosoma 11, y codifican para las dos subunidades del canal de potasio ATP dependiente (K_{ATP}) presente en la membrana plasmática de las células β del páncreas. Este canal de potasio juega un papel esencial en la regulación de la secreción de insulina inducida por glucosa.

Para formar el canal K_{ATP} funcional se requieren 4 subunidades de SUR1 y otras 4 de KIR6.2, las cuales se ensamblan para formar el canal octamérico (SUR1/KIR6.2). El gen ABCC8 esta constituido por 39 exones que se expande a lo largo de 84,02 kb de DNA y su RNAm tiene una longitud de 4.977pb. Las subunidades SUR1 van a ser subunidades reguladoras del canal y donde además van a actuar una serie de fármacos: sulfonilureas que van a provocar que el canal pase más tiempo en estado cerrado y KCO *(Potassium Channels Openers)*, los cuales van aumentar el tiempo que pasa el canal en estado abierto y por lo tanto van a inhibir la secreción de insulina. Dentro de estos KCO está el diazóxido, fármaco utilizado para tratar el HIC.

Las subunidades Kir6.2 son las que van a formar el poro del canal en sí mismo y van a determinar las propiedades biofísicas del canal: selectividad iónica, rectificación, etc. Ambas subunidades (Kir6.2 y SUR1) son necesarias para la expresión del canal K_{ATP}

La mayoría de las mutaciones han sido encontradas en el gen ABCC8 y se distribuyen a lo largo de todo el gen. El efecto de las mutaciones sobre la funcionalidad del canal oscila desde una disminución leve de su actividad hasta la anulación total de ésta. Esta forma recesiva suele presentarse en el periodo neonatal (< 3 días) y con una clínica muy grave. No suele responder al tratamiento farmacológico y en muchos casos requiere pancreatectomía subtotal. Todos presentan una histopatología difusa de los islotes β pancreáticos.

Hiperinsulinismo congénito autosómico recesivo debido a mutaciones en la enzima de cadena corta 3-hidroxil-CoA deshidrogenada (SCHAD)

En el año 2001 se describe otro locus asociado al hiperinsulinismo congénito familiar recesivo, que codifica para la enzima L-hidroxilacil-coA deshidrogenasa (SCHAD)[12]. Estudios de expresión demostraron que la enzima mutada no tenía actividad catalítica.

La SCHAD está codificada por el gen HADH, cuyas mutaciones homocigotas dan lugar a un HIC y supone el tercero de los cuatro pasos de la oxidación de los ácidos grasos en la mitocondria. Se hereda de forma autosómica recesiva pero produce el mismo fenotipo clínico de los pacientes con defectos en los canales K_{ATP}. La concentración plasmática de hidroxibutirilcarnitina, así como los niveles de 3-hidroxiglutárico en orina están elevados y la actividad de la SCHAD en fibroblastos de piel cultivados muestra una reducción de la misma. A diferencia de otros trastornos de la oxidación de los ácidos grasos, los pacientes con SCHAD-HI no presentan signos de hepatopatía, cardiomiopatía o defectos en el músculo esquelético.

El HIC causado por defectos en la SCHAD puede ser detectado por el análisis de L-3-hidroxibutirilcarnitina en sangre, por exceso de L-3-hidroxibutirato en orina y por la medición de la actividad de la L-3-hidroxiacil-CoA deshidrogenada en cultivos de fibroblastos de la piel. La hipoglucemia puede manifestarse con carácter leve y tardío, pero también en el periodo neonatal y de forma grave y la respuesta al tratamiento con diazóxido es aceptable.

Hiperinsulinismo congénito autosómico dominante

En general presenta grandes diferencias clínicas y genéticas con respecto a la forma recesiva. Tiene una presentación clínica mucho menos grave, los niños no son grandes para su edad gestacional y responden muy bien a la terapia farmacológica.

Hiperinsulinismo debido a mutaciones activadoras de la glutamato deshidrogenada (GDH)

Es la segunda causa más frecuente de HIC. El aumento de actividad de la glutamato deshidrogenasa incrementa la tasa de oxidación del glutamato en las células β pancreáticas, lo que implica un aumento en la secreción de insulina debido al incremento del ratio ATP/ADP[22]. En el hígado, la excesiva actividad de la GDH hace decrecer la concentración de glutamato y consecuentemente, la de N-acetilglutamato, que es un activador alostérico esencial de la carbamoil fosfato sintetasa, primera enzima del ciclo de la urea. Esta enzima es necesaria para el metabolismo de los aminoácidos y el amonio en la célula β, hígado y cerebro y normalmente es activada por la leucina y el ADP, con el GTP y el ATP actuando como inhibidores alostéricos. En la célula β del páncreas, la leucina estimula la secreción de insulina activando la GHD para que aumente la oxidación de glutamato a α-cetoglutarato, lo que da lugar a un aumento de la relación ATP/ADP. De este modo el ciclo está inhibido, con el consiguiente aumento de amonio en plasma. Se han descrito numerosas mutaciones en el gen GDH causantes de hiperinsulinismo congénito dominante con hiperamoniemia.

El HIC causado por mutaciones en la GDH puede ser detectado bioquímicamente por las concentraciones elevadas de amonio en suero o por la respuesta secretora aguda a la leucina y puede tratarse satisfactoriamente con dieta y diazóxido, ya que los canales K_{ATP} son operativos en estos pacientes. En el GDH-HI la hipoglucemia suele ser menos severa que en el K_{ATP}-HI y puede desencadenarse por una comida rica en proteínas.

Hiperinsulinismo por mutaciones de ganancia de función en el gen de la glucocinasa (GCK)

La glucocinasa, una hexocinasa con baja afinidad por la glucosa, controla el paso limitante de velocidad de la glucólisis en la célula β pancreática, y

por tanto, es responsable de la regulación de la secreción de insulina mediada por glucosa. En el caso de que una mutación provocase una ganancia de función de la enzima, la fosforilación de la glucosa se produciría a concentraciones más bajas de glucosa en plasma y, por tanto, habría un aumento en la tasa de glucólisis, produciéndose secreción de insulina a concentraciones más bajas de glucosa, lo que daría lugar a un hiperinsulinismo leve.

Estos casos de HIC responden al tratamiento con diazóxido y no suelen requerir tratamiento quirúrgico. Se ha descrito una mutación de cambio de sentido Y214C en el gen de la GCK que provoca HIC severo que no responde a diazóxido. El paciente con dicha mutación debutó en las primeras 24 horas de vida y persistieron las hipoglucemias incluso después del tratamiento con diazóxido y pancreatectomía subtotal[23].

Las manifestaciones clínicas abarcan desde formas leves con buena respuesta al tratamiento dietético y farmacológico, hasta formas muy graves refractarias al tratamiento. La presentación clínica, así como la edad de diagnóstico del GCK-HI, varia incluso entre personas portadoras de la misma mutación y pertenecientes a la misma familia, de modo que un paciente puede presentar la enfermedad en el momento del nacimiento como una hipoglucemia neonatal, mientras que otros miembros de la misma familia pueden no haber presentado síntomas de hipoglucemia hasta la adolescencia o hasta ya entrada la edad adulta[7,11]. Se debe realizar el estudio genético si existe historia familiar de hipoglucemias, concentraciones normales de amonio plasmático e historia familiar de hipoglucemia que ha evolucionado a diabetes.

Hiperinsulinismo por mutaciones en el gen del receptor de la insulina

En el año 2004, se describe por vez primera un HIC familiar con herencia autosómica dominante causado por la mutación R174Q en el dominio tirosin-cinasa del gen que codifica para el receptor de la insulina[24]. Los síntomas de hipoglucemia aparece únicamente en estado pospandrial, lo que contrasta con las formas recesivas de HIC en las cuales solo se describen hipoglucemias en ayuno.

La hiperinsulinemia parece estar asociada más que a un incremento en la secreción de insulina, a una disminución en la degradación de la secreción, como lo prueba la existencia de niveles elevados de insulina en el ayuno a pesar de la existencia de niveles normales de péptido C, y la reducción en el aclaramiento de la insulina exógena.

OTRAS FORMAS ESPORÁDICAS

Finalmente, el hiperinsulinismo puede ser sindrómico, como el observado en el síndrome de Beckwith-Wiedemann (BWS), síndrome de Perlman y mas raramente en el síndrome de Sotos[25].

El síndrome de Beckwith-Wiedemann es un desorden caracterizado por macroglosia, gigantismo, onfalocele y tendencia a tumores embrionarios como tumor de Wilms, hepatoblastoma, rabdomiosarcoma y carcinoma adrenal. Entre 1/3 y 2/3 de los niños afectados tienen hipoglucemia que se cree asociada a hiperinsulinemia en los primeros días de vida. Está causado por mutaciones en la región 11p15.5 del cromosoma 11, con duplicaciones de la región implicadas en la patogénesis. La hipoglucemia BWS ha sido asociada con la disociación uniparenteral de 11p15 más que a otras anormalidades genéticas, pero los mecanismos patofisiológicos no están todavía aclarados.

DEFICIENCIAS ENDOCRINAS

El cortisol y la hormona de crecimiento estimulan la gluconeogénesis hepática y son antagonistas de la insulina. El panhipopituitarismo es la segunda causa de hipoglucemia neonatal, que se produce en las primeras horas de vida. A veces se etiqueta de transitoria y el diagnóstico se hace tardíamente. Cursa habitualmente con cetonuria y sin respuesta al glucagón por tener los depósitos de glucógeno hepático bajos. La clave diagnóstica es la valoración de GH y del cortisol en el momento de la hipoglucemia[4,5,26].

Insuficiencia corticosuprarrenal primaria: en las formas precoces (aplasia, hemorragia) la deshidratación y el shock se instaura rápidamente, por lo que la hipoglucemia no se manifiesta. Esta es más frecuente en las formas tardías

Otras deficiencias hormonales: hipotiroidismo, déficit de glucagón y la falta de respuesta de la médula suprarrenal son causas raras de hipoglucemia.

ERRORES INNATOS DEL METABOLISMO

A continuación se muestran los errores innatos del metabolismo que pueden producir hipoglucemias en el periodo neonatal[4,5,6].

Deficiencia de fructosa 1-6 fosfatasa

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

Galactosemia

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

Glucogenosis

Cursan con hipoglucemia los tipos I, III, VI y IX. La más frecuente es la tipo I, que puede aparecer en el periodo neonatal, pero es más frecuente su diagnóstico después de los tres meses de edad con hepatomegalía y convulsiones hipoglucémicas e ictericia

Defectos de la β-oxidación de los ácidos grasos

La herencia es autosómica recesiva. La hipoglucemia aparece durante las primeras 72 horas en niños que pueden tener hipotonía, apnea o disnea y rechazo de la alimentación y shock. La hipoglucemia es por la disminución de producción de glucosa por el hígado, asociada a consumo periférico elevado (incapacidad de los tejidos a oxidar los ácidos grasos libres). Cuerpos cetónicos negativos. El cribado neonatal con espectrofotometría de masas en tánden permite la detección simultánea de trastornos que afectan a la beta oxidación de ácidos grasos y al metabolismo de aminoácidos. El tratamiento consiste en evitar el ayuno y las situaciones desencadenantes y si

esto no es posible, proveer energía en forma de carbohidratos para evitar la acumulación de metabolitos intermedios. La carnitina (300 mg/kg/día) puede revertir completamente los síntomas de la deficiencia de transportador de carnitina.

Deficiencias de enzimas hepáticas

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

TRATAMIENTO DE LA HIPOGLUCEMIA

La anticipación y prevención es esencial en el manejo de la hipoglucemia. En los recién nacidos que estén sanos pero que tienen riesgo de desarrollar hipoglucemia se deben medir sus niveles plasmáticos de glucosa en las dos primeras horas de vida y posteriormente establecer controles periódicos de glucemia. Debe iniciarse una alimentación precoz en las dos primeras horas de vida; suero glucosado al 5 o 10% se puede utilizar inicialmente y deben establecerse intervalos de alimentación cada 2-3 horas. El volumen de alimentación enteral administrada en pretérminos y recién nacidos de bajo peso para edad gestacional debe ser al menos de 100 ml/kg/día. Los aportes de glucosa deben se continuos (alimentación enteral continua añadiendo carbohidratos de absorción lenta o intravenosa) y añadir los fármacos necesarios de forma secuencial (Fig. 3 y Tabla 2).

Hipoglucemia no sintomática

En los casos en que los niveles de glucosa estén por debajo de 40 mg/dl, pero no inferiores 30 mg/dl, se puede valorar administrar glucosa al 5-10% por vía oral, repetir en 20-30 minutos el control de glucemia y si se normalizan los valores de glucosa, establecer tomas de alimento cada 2-3 horas y controles de glucemia cada 1-2 hora después de la toma.

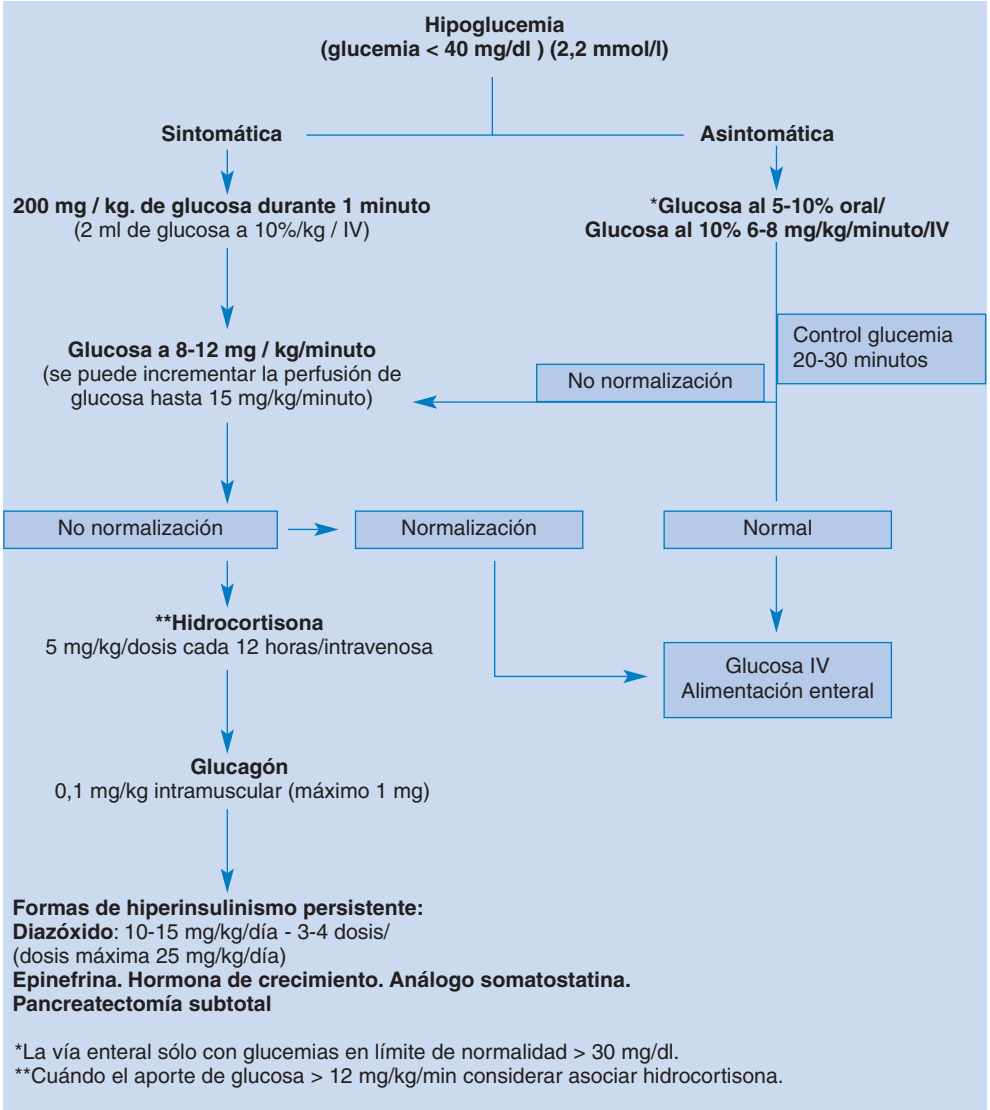


FIG. 3-. Esquema Tratamiento de la Hipoglucemia

En el grupo que no tolera la vía oral o que los valores de glucemia sean inferiores a 30 mg/dl debe emplearse la vía parenteral, administrando glucosa al 10% en perfusión por vía intravenosa (i.v.) a dosis de 6-8 mg/kg/min. y tras la normalización de la glucemia se introducirá progresivamente la alimentación enteral, realizándose controles periódicos de glucemia. Muchas

Tabla 2. – Agentes farmacológicos usados en el tratamiento del HIC

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

hipoglucemias se resuelven en dos o tres días. Requerimientos de más de 8 mg/kg/minuto sugieren incremento de la utilización ligado a hiperinsulinismo.

Hipoglucemia sintomática

En los niños que no toleran alimentación oral, tienen síntomas o que pese a una adecuada alimentación oral no mantienen niveles normales de glucosa es necesario:

a) Glucosa en bolus a dosis de 200 mg/kg/i.v. o 2 ml/kg/i.v. de glucosa al 10% (no debe utilizarse glucosa a mayor concentración por el riesgo de hiperinsulinemia e hipoglucemia de rebote). Si tiene convulsiones se administrará en bolus intravenoso a 4 ml/kg de glucosa y a continuación perfusión continua a 5-8 mg/kg/min. En función de la respuesta en la glucemia se puede incrementar hasta valores de 15 mg/kg/min (máximo 20 mg/kg/min).
b) Hidrocortisona a dosis de 5-10 mg/kg/día en 2 o 4 dosis. La hidrocortisona reduce la utilización periférica de la glucosa, incrementa la gluconeogénesis y aumenta el efecto del glucagón. También se puede utilizar prednisona a dosis de 1 mg/kg/24 horas. Antes de administrar la hidrocortisona, se debe hacer una toma de sangre para niveles de «insulina y cortisol».
c) Glucagón puede utilizarse como medida temporal en aquellos niños que tengan unos adecuados depósitos de glucógeno. La dosis es de 0,1 mg/kg/i.m.
d) Diazóxido a dosis de 10-15 mg/kg/día en tres o cuatro dosis (dosis máxima: 25 mg/kg/día). En terapias largas puede inducir una importante retención de líquidos, por lo que se aconseja asociar un diurético tipo hidroclorotiazida. Los pacientes con HIC-GK, HIC-GDH y HIC-SCHAD responden muy positivamente al diazóxido. Los pacientes con HIC-K_{ATP} presentan poca o ninguna respuesta al diazóxido excepto casos excepcionales.

La epinefrina, la hormona de crecimiento y el análogo de la somatostatina (octreótido) son utilizados muy raramente y solo en formas persistentes de hipoglucemia. En formas de hiperinsulinismo por exceso de secreción pancreática de insulina puede ser necesario realizar una pancreatectomía subtotal.

DIABETES NEONATAL

La hiperglucemia es un hallazgo no infrecuente en los neonatos graves, particularmente en los más inmaduros. En este último grupo la hiperglucemia puede formar parte de la situación conocida como estado hiperosmolar que ocurre, por lo general, en las primeras 48 horas de vida a consecuencia de una pérdida muy importante de agua libre a través de la piel inmadura, lo que determina una disminución excesiva de peso. Se ha co-

municado una incidencia del 45% en los menores de 1 Kg y del 80% en los menores de 750 g.

La diabetes neonatal se define como la aparición de hiperglucemia que precisa tratamiento insulínico al menos durante dos semanas y que se presenta en el primer mes de vida, más comúnmente en las dos primeras semanas, aunque diversos autores amplían dicho periodo hasta el tercer mes[27]. Es un proceso muy poco frecuente: se ha señalado una incidencia de 1/400.000 recién nacidos vivos, aunque datos recientes sugieren una incidencia real de 1/100.000[28]. Desde el punto de vista etiológico, al contrario que la diabetes tipo 1, no tiene una base antoinmune y se asocia en la mayoría de los casos a alteraciones genéticas de tipo monogénico.

Se han descrito clásicamente dos formas clínicas de la enfermedad: a) la diabetes mellitus neonatal transitoria (DNT), con resolución en los primeros 18 meses de vida (duración media de 3-4 meses) y predisposición a diabetes posterior, generalmente al final de la infancia o incluso con un intervalo silente de más de 30 años y desde el punto de vista terapéutico, esta diabetes secundaria sería más fácil de controlar que una diabetes mellitus tipo 1. Representa aproximadamente un 60% de los casos de diabetes neonatal. La edad media de los recién nacidos en el momento del diagnóstico es de tres días. En la mayoría de los casos, existe un retraso de crecimiento intrauterino, afectándose más el peso que la talla, sin otras anomalías del desarrollo; esto parece indicar que la secreción de insulina disminuye principalmente durante la última fase del embarazo[29]; a veces también presentan macroglosia y b) diabetes mellitus neonatal permanente (DNP), en la que no existe remisión y se necesita insulinoterapia indefinidamente. Por la forma de presentación es difícil definir cuál va a ser la evolución posterior; quizá las que tienen un comienzo más tardío son las que perdurarán y precisarán tratamiento de por vida. No suelen presentar retraso de crecimiento intrauterino y, cuando lo presentan, éste afecta tanto al peso como a la longitud.

Mecanismos moleculares

La mayor parte de las diabetes neonatales se han asociado con alteraciones monogénicas. Se han implicado diferentes genes relacionados con la diferenciación o la función de la célula β pancreática[30]. La mayoría de los pacientes con DNT presentan alteración en el brazo largo del cromosoma 6 (6q24) y diversos estudios realizados en niños han puesto de manifiesto

que éstos presentan duplicación o doble carga genética de los genes codificados en 6q24. Este hecho puede deberse a pérdida de la impronta en el alelo materno, duplicación no balanceada de la región 6q de origen paterno o isodisomía paterna. Aunque se conoce que la duplicación del 6q24 se asocia a DNT, se desconocen los genes exactos implicados. Se ha propuesto el gen ZAC/PLAGL1 como posible candidato. Así, la sobrexpresión del ZAC podría alterar la función pancreática.

En los últimos años se ha observado que mutaciones activadoras en los genes que codifican para la subunidad Kir6.2 o para la subunidad SUR1 se asocian con la diabetes neonatal. Aproximadamente el 50% de los pacientes con DNP presentan mutaciones activadoras en el gen KCNJ11, aunque estas mutaciones también se han asociado a DNT. Más recientemente, se han descrito también casos de diabetes neonatal causadas por mutaciones en el gen ABCC8, codificador para la subunidad SUR1. Los pacientes con mutaciones activadoras en el ABCC8 presentan más frecuentemente la forma transitoria, al contrario que los pacientes con mutación en el KCNJ11[31]. Dado que los canales de K_{ATP} son la diana de las sulfonilureas, estos fármacos se están utilizando con éxito en sustitución de la insulina para el tratamiento de la diabetes neonatal debida a mutaciones en cualquiera de las dos subunidades de los canales[32]. Las mutaciones en homocigosis del gen glucocinasa (GCK) se asocian a DNP, que se manifiesta en el primer día de vida y se acompaña de un grave retraso de crecimiento intrauterino.

Síndromes asociados a la diabetes neonatal permanente

En 1997, Stoffers y cols. demostraron una mutación en homocigosis (Pro63fsdelC) del gen IPF1 (cromosoma 13) en un recién nacido que presentaba una diabetes neonatal permanente e insuficiencia pancreática exocrina debida a agenesia pancreática[33]. El IPF1 codifica una proteína reguladora del gen de la insulina que es esencial para el desarrollo del páncreas endocrino y exocrino.

El síndrome de Wolcott-Rallison se transmite de forma autosómica recesiva y se caracteriza por diabetes neonatal y displasia espondiloepifisaria con osteoporosis. Puede acompañarse de otras manifestaciones orgánicas, en particular, disfunción hepática y renal, insuficiencia medular e insuficiencia pancreática exocrina[50]. El gen responsable del síndrome de Wolcott-Rallison es el EIF2AK3, que codifica una cinasa que se expresa ampliamente en el páncreas e interviene en la regulación de la síntesis protéica.

Existen varias observaciones familiares de diabetes neonatal permanente asociada a trastornos inmunitarios y a una diarrea incoercible con agenesia de los islotes de Langerhans en la autopsia. Esta alteración se transmite de forma ligada al cromosoma X por mutación del gen FOXP3. Además de la diabetes, las manifestaciones autoinmunes de este síndrome incluyen diarrea intratable, anemia hemolítica autoinmune, hipotiroidismo autoinmune, eczema y inmunodeficiencia grave.

En 1999, Hoveyda[34] y cols., describieron una nueva forma de DN de herencia autosómica recesiva asociada con hipoplasia cerebelosa. Los tres niños presentaban rasgos dismórficos (facies triangular, pie zambo, rigidez articular y orejas de implantación baja), junto con diabetes neonatal, microcefalia, ataques recurrentes de apnea y ausencia de tejido cerebeloso. Se ha identificado el gen responsable, el PTF1A, que codifica para una proteína esencial en el desarrollo normal del páncreas y cerebelo.

Otros síndromes menos frecuentes son: 1) mutaciones en el factor de trascripción GLIS3 en pacientes que presentan diabetes neonatal junto con hipotiroidismo, glaucoma, quistes renales y fibrosis quística, 2) las mutaciones en el gen SLC2A2, que codifica para el transportador de glucosa de la célula (GLT2), producen un síndrome autosómico recesivo caracterizado por alteraciones del metabolismo de la glucosa y la galactosa, acumulación del glucógeno en hígado y riñones y disfunción tubular proximal (síndrome de Fanconi-Bickel) y 3) alteración del transportador de tiamina de la membrana plasmática THTR1, codificado por el gen SLC19A2.

BIBLIOGRAFÍA

1. Cornblath M, Hawdon JM, Williams AF, Aynsley-Green A, Ward-Platt MP, Schwartz R. Controversies regarding definition of neonatal hypoglycemia: suggested operational thresholds. Pediatrics 2000;105:1141-1145.
2. Sperling MA, Menon RK. Differential diagnosis and management of neonatal hypoglycaemia. Pediatr Clin N Am. 2004;51:703-723.
3. Schwartz RC. Neonatal Hypoglycenia: how low is too low ¿ J Pediatr 1997;131:171
4. Borrás Pérez MV, López Siguero JP. Diagnóstico diferencial de la hipoglucemia en el niño. Endocrinol Nutr. 2006;53(8):493-509.
5. Camberos M.C., Abdenur J.E., Cresto J.C. Hipoglucemia. En: Pombo M(Eds). Tratado de Endocrinología Pediátrica (Tercera Edición). McGraw-Hill. Interamerícana 2002, pp. 1102-1121.
6. Stanley CA. Hypoglycemia in the neonate. Pediatr Endocrinol Rev. 2006 Dec:4 Suppl 1:76-81.
7. Cuesta Muñoz AL, Cobo Vuilleumir. Hiperinsulinismo monogénico. Avances en Diabetología 2007;23(5):350-357.

8. Aynsley-Green A, Hussain K, Saudubray JM, Nihoul-Fekete C, De Lonlay P, Brunelle F, Otonkoski T, Thornton P, Lindley KJ. Practical management of hyperinsulinism in infancy. Arch Dis Child Fetal Neonatal 2000 Ed 82:f98-f107.
9. Giurgea I, Bellanné-Chantelot C, Ribeiro M, Hubert L, Sempoux C, Robert JJ, et al. Molecular mechanisms of neonatal hyperinsulinism. Horm Ress 2006;66:289-296.
10. Stanley CA, Lieu YK, Hsu BY, Burlina AB, Greenberg CR, Hopwood NJ, et al. Hyperinsulinism and hyperammonaemia in infants with regulatory mutations of the glutamate dehydrogenase gene. N Engl J Med. 1998:338:1352-1357.
11. Glaser B, Kesavan P, Heyman M, Davis E, Cuesta A, Buchs A, et al. Familial hyperinsulinism caused by an activating glucokinase mutation. N Engl J Med. 1998;338:26-30.
12. Clayton PT, Eaton S, Aynsley-Green A, Edginton M, Hussain K, Krywawych S, Datta V, et al. Hyperinsulinism in short-chain L-3-hydroxyacyl-coA dehydrogenase deficiency reveals the importance of beta-oxidation in insulin secretion. J Clin Invest 2001;108:457-465.
13. Hussain K. Insights in congenital hyperinsulinism. Endocr Dev. 2007;11:106-121.
14. Fernández-Marmiesse A, Salas A, Vega A, Fernández-Lorenzo JR, Barreiro J, Carracedo A. Mutation spectra of ABCC (gene in Spanish patients with hyperinsulinism of infancy (HI). Human Mutation 2006;27(2):214.
15. Stanley CA: Advances in diagnosis and treatment of hyperinsulinism in infants and children. J Clin Endocrinol Metab 2002;87:4857-4859.
16. De León DD, Staley ChA. Mechanisms of disease: advances in diagnosis and treatment of hyperinsulinism in neonatos. Nat Clin Pract End Metb. 2007;3:59-68.
17. Suchi M, MacMullen CM, Thornton PS, Adzick NS, Ganguly A, Ruchelli ED, et al. Molecular and immunohistochemical analyses of the focal form of congenital hyperinsulinism. Mod Pathol. 2006;19(1):122-9.
18. Giurgea I, Sempoux C, Bellanné Chantelot C, Ribeiro M, Hubert L, Boddaert N, Saudubray JM, et al. The Knudson's two-hit model and timing of somatic mutation may account for the phenotypic diversity of focal congenital hyperinsulinism. J Clin Endocrinol Metab 2006,91:4118-4123.
19. Hussain K, Seppänen M, Näntö-Salonen K, Adzick NS, Stanley CA, Thornton P, et al. The diagnosis of ectopic focal hiperinsulinism of infancy with [^{18}F]-dopa positron emission tomography. J Clin Endocrinol Metab 2006;91:2839-42.
20. Ardí OT, Hernandez-Pampoloni M, Saffer JR, Suchi M, Ruchelli E, Zhuang H, et al. Diagnosis and localization of focal congenital hyperinsulinism by 18-Ffluorodopa PET scan. JPediatr. 2007;150(2):140-145.
21. Dunne MJ, Cosgrove KE, Shepherd RH, Aynsley-Green A, Lindley KJ. Hyperinsulinism in infancy: from basic science to clinical disease. Physiol Rev 2004;84:239-275.
22. Pi J, Gil A, Álvarez P, Ruiz E, Castillo L, De la Maza L. Hipoglucemia por síndrome de hiperinsulinismo-hiperamoniemia: a propósito de un caso diagnosticado en la edad adulta. Endocriol Nutr. 2006;53(10):612-615.
23. Cuesta-Muñoz AL, Huopio H, Otonkoski T, Gomez-Zumaquero JM, Nanto-Salonen K, Rahier J, López-Enrique S, García-Gimeno MA, Sanz P, Soriguer FC, Laakso M. Severe persistent hyperinsulinemic hypoglycemia due to de novo glucokinase mutation. Diabetes 2004;53:2164-2168.
24. Hojlund K, Hansen T, Lajer M, Henriksen JE, Levin K, Lindholm J, et al. A novel syndrome of autosomal-dominant hyperinsulinemic hypoglycaemia linked to a mutation in the human insulin receptor gene. Diabetes 2004;53:1592-1598.
25. Baujat G, Rio M, Rossignol S, Sanlaville D, Lyonnet S, Le Merrer M, et al. Paradoxical NSD1 mutations in Beckwith-Wiedemann syndrome and 11p15 anomalies in Sotos syndrome. Am J Hum Genet 2004;74:715-720.

26. Bell JJ, August GP, Blethen S, Baptista J. Neonatal hypoglycaemia in a growth hormone registry : incidence and pathogenesis. J. Pediatr Endocrinol Metab 2004;17:629-635
27. Barbetti F. Diagnosis of neonatal and infancy-onset diabetes. Endocr Dev 2007;11:83-93.
28. Sperling MA. ATP-sensitive potassium channels: neonatal diabetes mellitus and beyond. N Engl J Med 2006:355:507-510.
29. Rica I, Luzuriaga C, Perez de Nanclares G, Estalella I, et al. The majority of cases of neonatal diabetes in Spain can be explained by known genetic abnormalities. Diabet Med 2007;24:707-713.
30. Flechtner I, Vaxillaire M, Cavé H, Froguel P, Polak M. Neonatal diabetes: a disease linked to multiple mechanisms. Arch Pediatr. 2007:14:1356-1365.
31. Patch AM, Flanagan SE, Boustred C, Hattersley AT, Ellard S. Mutations in the ABCC8 gene enconding the SUR1 subunit of the KATP channel cause transient neonatal diabetes, permanent neonatal diabetes or permanent diabetes diagnosed outside the neonatal period. Diabetes Obes Metab 2007;9:28-39.
32. Stanik J, Gasperikova D, Paskova M, Barak L, Javorkova J, Jancova E, et al. Prevalence of permanent neonatal diabetes in Slovakia and successful replacement of insulin with sulfonylurea therapy in KCNJ11 and ABCC8 mutation carriers. J Clin Endocrinol Metab 2007; 92:1276-82.
33. Stoffers DA, Ferrer J, Clarke WL et al. Early-onset type-II diabetes mellitus (MODY4) linked to IPF1. Nat Genet, 1997;17:138-139.
34. Hoveyda N, Shield JP, Garret C, Chong WK, Beardsall K, Bentsi-Enchill E, et al. Neonatl diabetes mellitus and cerebellar hypoplasia/diabetes mellitus and cerebellar hypoplasia/agenesia:report of a new recessive syndrome. J Med Genet 1999;36:700-704.

6

Alteraciones del calcio durante el periodo perinatal

R. DÍAZ

HOMEOSTASIS DEL CALCIO

El calcio interviene de manera fundamental en procesos fisiológicos tan variados e importantes como la mineralización ósea, la excitabilidad de las neuronas, la contracción muscular y la cascada de la coagulación. El metabolismo mineral mantiene unos niveles estables de calcio extracelular mediante un equilibrio dinámico entre la absorción intestinal, el nivel sanguíneo y su excreción intestinal y renal. Esta homeostasis está estrechamente regulada por hormonas calciotrópicas que mantienen la concentración del calcio sérico dentro de unos limites muy estrechos, normalmente entre 2,20 y 2,65 mmol/l (8,8 y 10,6 mg/dl). La hormona paratiroidea (PTH) y la forma activa de la vitamina D, 1,25-dihidroxicolecalciferol (1,25 OHD) tiene una función central en esta regulación.

La PTH es secretada por las glándulas paratiroides y regula los niveles de calcio extracelular mediante su acción ósea y renal. Las glándulas paratiroideas son capaces de detectar los niveles séricos de calcio y responden con un aumento de la secreción de PTH cuando los niveles de calcio descienden. En el riñón, la PTH estimula la reabsorción tubular de calcio, inhibe la reabsorción renal de fosfato y aumenta la producción de 1,25 OHD en el túbulo proximal. A su vez la 1,25 OHD estimula la reabsorción de calcio y fosfato en la mucosa intestinal. En el tejido óseo, la PTH aumenta el intercambio mineral por medio de un aumento de la actividad osteoclástica. Como resultado, el calcio sérico se eleva sin aumento concomitante de

los niveles de fosfato (Fig. 1). La acción de la PTH sobre los órganos efectores está mediada por la unión a receptores específicos situados en la membrana de las células diana y por la activación de una vía de transducción que implica a una proteína G acoplada con el sistema de la adenilciclasa.

La calcitonina es producida por las células C parafoliculares del tiroides y parece tener también una función hormonal dirigida a la modulación de los niveles de calcio. La hipercalcemia activa su secreción y tiene efectos contrarios a la PTH en hueso y riñón, sin tener ninguna acción a nivel intestinal. Sin embargo, en situaciones donde existe una deficiencia de producción de calcitonina, como en el caso de una tiroidectomía total, la regulación de los niveles extracelulares de calcio no se ve afectada.

Una de las características que distingue la regulación hormonal del calcio sérico de otros sistemas de regulación endocrinos es la capacidad de los tejidos para percibir y responder a los cambios en la concentración de calcio extracelular[1]. Este proceso es mediado por el sensor de calcio (CaR)[2], una proteína miembro de la familia de receptores acoplados a proteínas G. Se ha detectado su expresión en diferentes tejidos que incluyen las glándulas paratiroides, células C tiroideas, epitelio gástrico e intestinal, pulmón, células gliales y neuronales, así como, fibroblastos y diversas células del tejido óseo. El CaR es activado por cationes polivalentes con mayor afinidad por el calcio, pero también por iones magnesio, así como una variedad de policationes orgánicos e inorgánicos. En las células paratiroideas, el CaR media los efectos

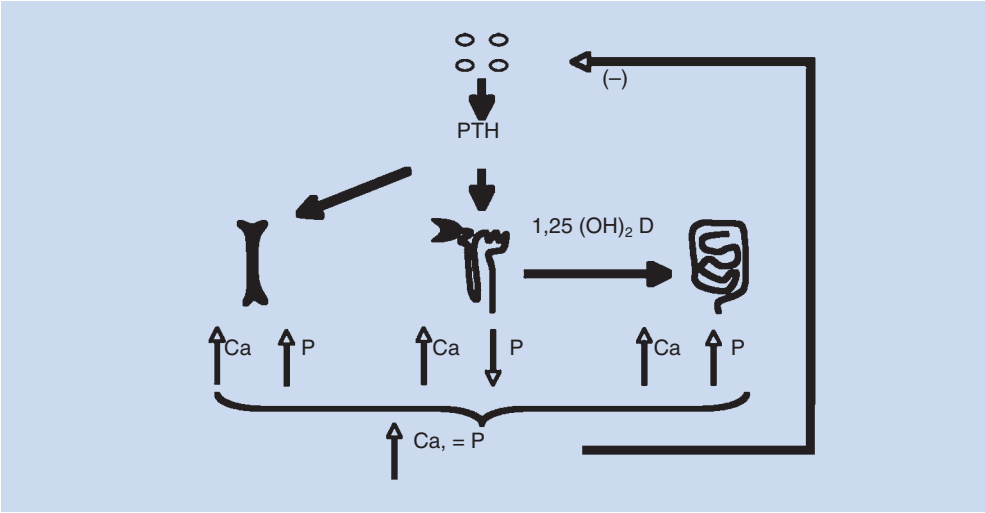


FIG. 1-. Homeostasis del metabolismo del calcio

inhibitorios de la hipercalcemia sobre la síntesis y secreción de la PTH, mientras que en las células C, el CaR estimula la secreción de calcitonina. El receptor es expresado a lo largo de la nefrona. Mientras que el CaR promueve la excreción de calcio cuando sus niveles se encuentran elevados, la PTH promueve su reabsorción en estados de hipocalcemia. En el túbulo colector, el CaR interviene en la reducción de la reabsorción de agua regulada por la vasopresina en presencia de una concentración luminal de calcio elevada[3]. Esto pudiera disminuir el riesgo de formación de cálculos, como mecanismo compensador, cuando la excreción renal de calcio es elevada.

REGULACIÓN DURANTE EL PERIODO PERINATAL

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

REGULACIÓN FETAL

El esqueleto fetal atiende dos funciones: de forma metabólica es una importante fuente de calcio y proporciona un marco protector de los tejidos fetales. Durante la gestación normal, el feto recibe calcio por transporte activo placentario. El 80% del contenido total de calcio corporal es adquirido durante el tercer trimestre cuando el feto diariamente añade 200 mg de calcio a su esqueleto. El transporte transplacentario de calcio se caracteriza por seguir una dirección (materno-fetal), ya que el flujo fetal-materno es menor que el 1%[4]. Desde antes de las 15 semanas de gestación, las concentraciones totales de calcio sérico y particularmente de calcio iónico, se mantienen elevadas en

relación a la circulación materna. Esa relativa elevación se mantiene independientemente de los niveles maternos, ya que no se observa a pesar que la madre presente una hipocalcemia severa debido a restricción en la dieta, deficiencia de vitamina D o paratiroidectomía. En parte, la hipercalcemia fetal es mantenida por transporte activo materno-fetal a través del sincitiotrofoblasto placentario donde la PTHrP, producida por las glándulas paratiroides fetales, placenta, amnios, corion y cordón umbilical mantiene el gradiente de concentración. Aunque la secuencia protéica de la región aminoterminal de la PTHrP tiene homología con la misma región de PTH y activa los receptores de PTH, es la región media la que ejerce este efecto directamente en el tejido placentario, por mecanismos aún desconocidos[5]. Los niveles de PTHrP fetal se mantienen elevados durante toda la gestación y se han detectado en el cordón tan altos como los hallados simultáneamente en la madre en el momento de llegar a término. Aunque la capacidad sintetizadora de PTH por las glándulas paratiroideas se incrementa con la gestación, los niveles elevados de calcio extracelular inhiben su secreción y los niveles de esta hormona se mantienen reducidos durante toda la gestación. Sin embargo, su función reguladora es importante ya que en modelos murinos que no desarrollan glándulas paratiroideas los niveles de calcio sérico fetal son mucho más bajos[6]. Es posible que esta función reguladora este mediada por el CaR dado que estudios de experimentación con fetos de ratones en los cuales el CaR ha sido eliminado, las concentraciones séricas de calcio se encuentran elevadas[7]. Los niveles de fosfato fetales son más altos que los niveles maternos, esto sugiere que éste puede ser activamente transportado a través de la placenta. En resumen, la evidencia sugiere que las glándulas paratiroides fetales son capaces de sintetizar PTH y participan en la regulación fosfocálcica fetal pero los niveles de calcio levemente elevados son mayoritariamente determinados por la función de PTHrP en el transporte placentario de calcio. En consecuencia, los niveles de PTH séricos se han encontrado bajos al final de la gestación al tiempo que los niveles fetales de calcio se encuentran altos.

REGULACIÓN NEONATAL

Los niveles de calcio en el cordón umbilical se correlacionan con la edad gestacional y exceden los valores maternos por 1 a 2 mg/dl, como resultado de la bomba activa de calcio placentaria. Cuando el neonato es rápidamente removido de la infusión materna de calcio, las concentraciones tanto de calcio total como iónico descienden de igual manera en las primeras 6 horas después del

parto, alcanzando valores incluso por debajo de 8,5 mg/dl a las 24 horas de vida (Fig. 2). En respuesta a este descenso repentino, los niveles de PTH empiezan a incrementarse el primer día de vida, alcanzando valores pico a las 48 horas seguido por el incremento de las concentraciones de calcitriol y un descenso lento de los valores de calcitonina. En las primeras 2 a 4 semanas después del nacimiento, la absorción intestinal de calcio esta mediada por medios de transporte pasivos e independientes de la vitamina D[8]. Los niveles de vitamina D en el neonato se correlacionan con los niveles maternos y en casos donde la madre ha tenido una carencia de vitamina D, los depósitos neonatales pueden ser insuficientes para mantener una adecuada absorción de calcio y fosfato a medida que la absorción intestinal empieza a ser vitamina D-dependiente.

PREMATURIDAD

La transición a la regulación neonatal de los niveles de calcio extracelular en casos de prematuridad no aparenta ser muy diferente a recién naci-

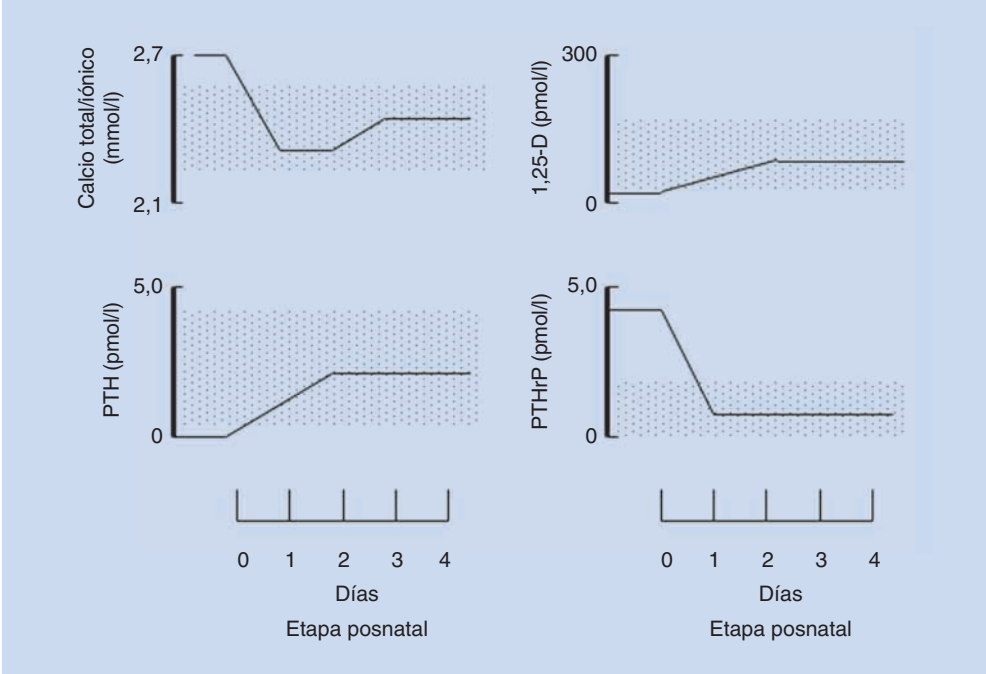


FIG. 2-. Representación esquemática de los cambios que ocurren en los niveles de calcio y hormonas calciotrópicas durante el periodo neonatal

dos que llegan a término. Cabe destacar que la inmadurez de los órganos implicados en la homeostasis de calcio pueden alterar la capacidad de respuesta a las hormonas calciotrópicas. La habilidad de las glándulas paratiroideas para secretar PTH en respuesta a la hipocalcemia asociada al periodo perinatal mejora con la edad gestacional y normalmente se establecen niveles normales de calcio en las dos primeras semanas de vida. El sistema renal aparenta ser receptivo a PTH en niños prematuros[9], sin embargo, la capacidad del riñón a deshacerse de un exceso de calcio representa un importante mecanismo de regulación y si el importe de calcio proveniente del intestino o hueso excede la capacidad excretora del riñón inmaduro, el balance positivo puede causar una hipercalcemia. Por otro lado, la prematuridad está normalmente asociada a una pérdida excesiva de minerales en la orina. Estas pérdidas son superiores si el prematuro es tratado con glucocorticoides o diuréticos. Finalmente, condiciones intestinales como la enterocolitis necrotizante pueden limitar la absorción de minerales y comprometer un abastecimiento adecuado de calcio.

Los niveles de vitamina D no están comprometidos en prematuros a menos que la madre haya padecido una deficiencia de vitamina D durante el embarazo. En casos con trastornos hepáticos o el prematuro es tratado con antiepilépticos como fenobarbital, los niveles de vitamina D pueden verse reducidos por una activación de enzimas hepáticas. Una monitorización y suplementación de vitamina D es recomendable en estas situaciones.

Durante el desarrollo fetal, sobre unos 20-30 gramos de calcio se acumulan en hueso y más del 80% de esta deposición mineral ocurre en el tercer semestre. La prematuridad compromete este proceso ya que la cantidad de calcio y fósforo disponible en la leche materna y en leches comerciales no es suficiente para aproximar los niveles disponibles al feto en el periodo intrauterino y predispone al neonato a desarrollar raquitismo. La disponibilidad de leches con un contenido mineral más elevado ha ayudado a disminuir el impacto negativo de la prematuridad sobre el metabolismo óseo.

TRASTORNOS DEL METABOLISMO DEL CALCIO

Hipocalcemia

Manifestaciones clínicas. En el recién nacido con hipocalcemia aguda, espasmos, irritabilidad e hiperacusia son síntomas comunes que pueden pro-

gresar a una convulsión generalizada o focal. Un bloqueo auriculoventricular puede ocurrir con más frecuencia en prematuros. Un electrocardiograma es recomendado en neonatos con bradicardia. Otros síntomas en el periodo neonatal incluyen apnea, cianosis, edema y vómitos. Sin embargo, no es infrecuente la detección de la hipocalcemia después de una analítica y en ausencia de síntomas.

Hipocalcemia transitoria. Tradicionalmente, las diferentes causas de hipocalcemia en el periodo neonatal se agrupan con respecto a su presentación temporal. La hipocalcemia neonatal precoz normalmente ocurre en los primeros cuatro días de vida y representa una exageración de la caída normal de los niveles de calcio durante las primeras 48 horas de vida. Se detecta con más frecuencia en niños prematuros, recién nacidos de bajo peso por la edad gestacional y en hijos de madres diabéticas o con toxemia. También se pueden asociar con una historia de estrés respiratorio o asfixia en el periodo perinatal. El niño prematuro tiene una depresión de los niveles de calcio exagerada y los niveles de calcio pueden caer por debajo de 7 mg/dl. Cuando los niveles de fosfato se presentan elevados, una insuficiencia paratiroidea suele ser la causa más frecuente. También se ha demostrado que una inadecuada o retrasada respuesta del efecto fosfatúrico mediada por la PTH con una hiperfosfatemia correspondiente puede causar una reducción de los niveles de calcio. En niños prematuros una elevación de la secreción de calcitonina puede tener un efecto contribuyente[10]. Una forma más severa de hipoparatiroidismo transitorio neonatal ocurre en neonatos expuestos a una hipercalcemia maternal. Hipercalcemia intrauterina suprime la actividad paratiroidea y aparentemente resulta en una supresión de la respuesta de la glándula paratiroidea a la hipocalcemia posnatal. En general estas presentaciones de hipocalcemia asociadas a una insuficiencia paratiroidea son transitorias y sólo requieren tratamiento por un periodo corto que no se extiende por más de uno o varios meses.

La hipocalcemia neonatal tardía se detecta normalmente entre los 5-10 días de vida y es más común en recién nacidos a término que en prematuros y frecuentemente no está asociada a una historia de asfixia o trauma durante el parto. Una de las causas más frecuentes es la deficiencia de vitamina D en las madres. La única fuente de vitamina D en el neonato deriva de la madre durante el periodo intrauterino. A medida que el intestino empieza a depender de la presencia de vitamina D para la absorción de calcio, la presencia de niveles bajos comprometen la disponibilidad de calcio.

Hipocalcemia asociada a una deficiencia de magnesio puede manifestarse como una hipocalcemia tardía. Una hipomagnesemia severa (niveles < 0,8 mg/dl) puede ocurrir en defectos congénitos de absorción intestinal

de magnesio o reabsorción tubular en el riñón. Parece que la hipomagnesemia bloquea la secreción de PTH pero, en casos muy severos, la acción de la PTH es también bloqueada ya que la respuesta renal y ósea de estos pacientes a una infusión de PTH es deficiente[11]. La hipocalcemia asociada a una hipomagnesemia severa no responde a tratamiento sustitutivo a menos que se normalicen los niveles de magnesio.

Hipocalcemia persistente. Entre las causas genéticas más comunes de hipocalcemia en el periodo neonatal, predominan defectos asociados a una falta de desarrollo o función de la glándula paratiroidea que causan hipoparatiroidismo. La deficiencia de secreción o resistencia a la acción de la PTH puede ser esporádica o hereditaria, transitoria o permanente. De forma característica, el síndrome de Di George, como parte de anomalías velocardiofaciales vinculada al cromosoma 22 (específicamente el locus 22q11.2), está asociada con fascie típica (hipertelorismo, micrognatia, hipoplasia malar, baja implantación de las orejas), hipoplasia de las glándulas paratiroides llevando a hipocalcemia, aplasia o hipoplasia del timo con producción defectuosa de infocitos T y respuesta inmune celular y anomalías cardiacas[12]. Estos niños desarrollan hipocalcemia transitoria o permanente debido a hipoparatiroidismo, aproximadamente en el 70% de los casos. El síndrome de Di George es usualmente esporádico, pero puede también ser transmitido como rasgo autosómico dominante con penetrancia variable, más frecuente de la madre que del padre. En algunos casos, presentaciones similares han sido vinculados a microdeleciones en el locus 10p13[13]. Dado que el hipoparatiroidismo en pacientes con el síndrome de Di George puede ser transitorio en la edad infantil, todos ellos tienen que ser examinados exhaustivamente para valorar la presencia de defectos físicos y genéticos.

Otras causas de hipoparatiroidismo incluyen formas de hipoparatiroidismo congénito autosómico dominante, autosómico recesivo y formas ligadas al cromosoma X. Menos comunes son defectos en la síntesis o secreción de PTH. El hipoparatiroidismo está presente en más del 50% de pacientes con el síndrome de Kenny-Caffey, caracterizado por talla baja, osteoesclerosis, calcificaciones de los ganglios basales y defectos oftálmicos. Junto al síndrome de Sanjad-Sakati también de transmisión autosomal recesiva y con hipoparatiroidismo como presentación variable parecen estar asociados a defectos del gen TBCE[14]. El síndrome de Barakat, hipoparatiroidismo con hipoacusia y nefrosis, está asociado con mutaciones autosomales dominates del gen GATA3 ubicado en 10p14. Presentaciones congénitas de hipoparatiroidismo pueden ser una de las manifestaciones de varias enfermedades metabólicas y neuropatías mitocondriales como el síndrome de Kearns-Sayre.

Formas de hipoparatiroidismo aislado han sido vinculados a defectos en la formación de glándulas paratiroideas, la producción de PTH o su secreción. Recientemente se ha descrito una familia con una mutación recesiva del factor de transcripción GCMB, vinculado al desarrollo de las glándulas paratiroideas durante el periodo embrionario[16]. Defectos en el gen de PTH son poco comunes y mutaciones han sido descritas sólo en tres familias. La hipocalcemia causada por resistencia periférica a la acción de PTH y asociada a varios síndromes genéticos de pseudohipoparatiroidismo y que pueden tener como manifestación una hipocalcemia no suelen tener una presentación neonatal.

Con la descripción molecular del sensor de calcio, presentaciones de hipocalcemia e hipercalcemia en el periodo neonatal han podido ser atribuidas a alteraciones de la función de CaR. Las mutaciones activadoras del CaR en las glándulas paratiroides y riñón, causan hipocalcemia autosómica dominante[17]. La presencia de sólo un alelo afectado es suficiente para causar un incremento en la sensibilidad de las células paratiroideas hacia los niveles de calcio extracelular y mantienen el umbral de concentración en un rango bajo. La característica predominante es la presencia de hipocalcemia leve o moderada, aunque se han descrito casos con hipocalcemia severa (4-6 mg/dl). Algunos niños con este desorden experimentan síntomas leves mientras que otros pueden presentar convulsiones (en la primera semana de vida), parestesias, calambres musculares y laringoespasmo. Los niveles de PTH permanecen en la parte baja de la normalidad. Estos niveles inapropiadamente bajos son debido a la sensibilidad excesiva de la paratiroides a los niveles de calcio. Los niños afectados, al igual que en el hipoparatiroidismo clásico, presentan hiperfosfatemia. Los niveles de magnesio se encuentran en la parte baja de la normalidad. Los niveles de 1,25 OHD han sido medidos en pocos casos y suelen estar normales. El diagnóstico se sospecha cuando existe una hipercalciuria desproporcionada en presencia de hipocalcemia y niveles normales-bajos de PTH, reflejando la falla del CaR renal para responder a la reducción de los niveles de calcio sérico con el incremento de la reabsorción tubular o filtración de calcio. Una historia familiar de transmisión dominante de hipoparatiroidismo incrementa la sospecha que la causa sea una mutación activadora de CaR.

Diferencias en el manejo del calcio renal, pueden ayudar a diferenciar la hipocalcemia causada por mutaciones activadoras del CaR del hipoparatiroidismo. Así, en los casos de hipoparatiroidismo primario, la presencia de mutaciones activadoras del CaR, particularmente en el túbulo distal, elevan los niveles de calciuria por encima del que generalmente se presenta en el

hipoparatiroidismo. Estos niveles de calciuria producen un riesgo sustancial de nefrolitiasis y nefrocalcinosis. La distinción de hipocalcemia por mutaciones activadoras del CaR del hipoparatiroidismo clásico aislado es clínicamente importante por el daño renal que puede ocurrir en el seguimiento de una corrección agresiva de la hipocalcemia. Una ayuda diagnóstica es la presencia de hipocalcemia en otros miembros de la familia con un patrón estable de herencia autosómica dominante y suele estar acompañada por hipomagnesemia.

El tratamiento debe estar indicado para eliminar los síntomas asociados con hipocalcemia. Las opciones terapéuticas son similares a las usadas en el tratamiento del hipoparatiroidismo primario e incluye suplementos de calcio y vitamina D. Individuos con hipocalcemia autonómica dominante, usualmente son susceptibles a desarrollar marcada hipercalciuria y complicaciones renales. El calcio debe ser incrementado sólo lo suficiente para erradicar los síntomas de la hipocalcemia y/o mantenerlos en los niveles bajos de la normalidad, para disminuir el riesgo de hipercalciuria[18]. El uso de diuréticos tiazídicos ha sido usado con éxito en algunos casos para evitar la hipercalciuria.

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

Tratamiento de la hipocalcemia. El tratamiento de la hipocalcemia en la edad neonatal se inicia cuando el calcio total es menor de 6 mg/dl o el calcio ionizado está por debajo de 0,75 mM. El tratamiento del paciente sintomático debe realizarse con una infusión endovenosa de gluconato cálcico al 10% (9,3 mg Ca/ml) a 0,2 ml/Kg en más de diez minutos para evitar alteraciones del ritmo cardiaco con monitorización del electrocardiograma. Posteriormente se debe mantener la normocalcemia con aportes de calcio elemental de 20-40 mg/Kg/día de forma continua (preferiblemente ya que los bolus se asocian a una mayor pérdida de calcio por orina) o en bolus cada 4-6 horas. Si el paciente está asintomático y la hipocalcemia no es grave, es mejor la vía oral (calcio elemental 50-100 mg/Kg/día) cada 4-6 horas. Se debe intentar conseguir un nivel de calcio que no produzca síntomas al niño evitando la hipercalcemia, la excesiva hipercalciuria y los depósitos en articulaciones o tejido blando de fosfato cálcico (mantener un producto de calcio × fosfato < 70). En el pe-

riodo neonatal sería conveniente introducir el uso de leches bajas en contenido de fosfato.

El rol de la vitamina D en el tratamiento de la hipocalcemia neonatal, sobre todo si es transitoria, es menos claro. La absorción intestinal de calcio no depende de la vitamina D en este periodo y si la evidencia sugiere que la hipocalcemia no es debida a un hipoparatiroidismo severo, la recomendación sería iniciar tratamiento con calcio solo. Si la hipocalcemia es persistente y se confirma una diagnosis de hipoparatiroidismo, la introducción de calcitriol (0,01-0,05 mcg/Kg/día), la forma activa de vitamina D, es recomendable. Suplementación de vitamina D, 400-800 unidades/día, a niños prematuros sirve de prevención para evitar una deficiencia de Vitamina D.

Tabla 1. – Causas de hipocacelmia neonatal

- **Hipocalcemia transitoria**
  - *Hipocalcemia neonatal temprana (1-4 días)*
    - Enfermedades maternas
      - Diabetes Mellitus
      - Toxemia
      - Hiperparatiroidismo
    - Enfermedades neonatales
      - Prematuridad
      - Retraso de crecimiento intrauterino
      - Asfixia
      - Distrés respiratoria
      - Sepsis
  - *Hipocalcemia neonatal tardia (5-10 días)*
    - Deficiencia de vitamina D
    - Hipomagnesemia
    - Hipoparatiroidismo transitorio
- **Hipocalcemia persistente**
  - *Hipoparatiroidismo congénito*
    - Síndrome de Di George/síndrome velocardiofacial/CATCH 22
    - Agénesis de las glándulas paratiroideas
    - Mutaciones activadoras del CaR
  - *Síndromes metabólicos*
    - Kenny-Caffey
    - Barakat
    - Kearns-Sayre

Hipercalcemia

Manifestaciones clínicas. La hipercalcemia leve o moderada (11,0-12,5 mg/dl) es normalmente asintomática en el periodo neonatal. Una hipercalcemia severa suele estar asociada con un fallo de medro en esta edad. Hipotonía, anorexia, deshidratación, hipertensión, apnea y distrés respiratorio pueden ser otros signos asociados. Una hipercalcemia severa que no sea detectada puede tener consecuencias graves ya que conlleva una morbilidad y mortalidad elevada.

Hipercalcemia iatrogénica. En niños prematuros una de las causas más prevalentes de hipercalcemia es la hipofosfatemia funcional durante las primeras semanas de vida. La hipofosfatemia es el estímulo más potente de la activación de vitamina D que promueve la absorción intestinal y la resorción ósea de calcio. La oxigenación extracorpórea está asociada con hipercalcemia en una proporción elevada de prematuros. La intoxicación con vitamina D, el uso excesivo de suplementos de calcio o de diuréticos tiazídicos también pueden causar hipercalcemia.

Hipercalcemia PTH-independiente. La necrosis grasa subcutánea es una condición transitoria asociada a un parto dificultoso o traumático. La hipercalcemia en esta condición parece estar asociada a la producción de calcitriol por granulocitos presentes en el tejido necrótico que es independiente de los niveles de PTH y fosfato. La pérdida de calcio y prostaglandina E del tejido necrótico agrava la condición y se ha descrito hasta un 15% de mortalidad cuando la presentación es severa.

El síndrome de Williams está asociado a hipercalcemia en un 15% de los casos. La hipercalcemia puede detectarse en el periodo neonatal y típicamente se normaliza entre los 2 y 4 años de edad. La secreción de PTH está suprimida o es inapropiadamente normal y la hipercalciuria es muy común incluso cuando no se ha detectado hipercalcemia. Nefrocalcinosis y la calcificación en tejidos blandos pueden estar presentes. El síndrome suele tener asociado un fallo en el crecimiento, una fascies característica, anormalidades cardiovasculares (estenosis aórtica supravalvular o estenosis pulmonar periférica) y retraso mental y psicomotor. La etiología de la hipercalcemia no es conocida. Estos pacientes muestran una exagerada respuesta a dosis farmacológicas de vitamina D y una reducida respuesta de calcitonina a un estímulo de calcio. El síndrome de Williams está asociado a la pérdida de material genético en 7q11.13 de forma esporádica y seguramente representa la deleción de un área contigua al gen elastina que permite su diagnosis por FISH[19]. El rol de este gen en defectos estructurales como los cardiacos se puede inducir, pero su vincula-

ción en el metabolismo de calcio no es conocido. Una serie de pacientes han sido descritos con el mismo perfil bioquímico presentes en el síndrome de Williams sin las otras características físicas o genéticas. Este grupo entra dentro de la categoría de hipercalcemia infantil idiopática.

Otras causas de hipercalcemia incluyen la deficiencia de lactosa y sucrosa-isomaltosa congénita. La etiología de la hipercalcemia no está definida pero se plantea que está causada por la acidosis metabólica y/o el incremento de la absorción de calcio en el intestino por la presencia elevada de azúcares complejos. La hipofosfatasemia severa infantil es una trastorno autosomal recesivo asociado con una marcada deficiencia de la fosfatasa alcalina, desmineralización, deformación ósea e hipercalcemia. Endocrinopatías que pueden tener asociada hipercalcemia incluyen la insuficiencia adrenal, hipotiroidismo congénito severo y la tirotoxicosis.

TABLA 2. – Causas de hipercalcemia neonatal

Hipercalcemia iatrogénica
Hipofosfatemia
Exceso de vitamina D
Oxigenación extracorpórea
Suplementación excesiva de calcio
Tiazidas
Hipercalcemia PTH-independiente
Necrosis grasa subcutánea
Síndrome de Williams
Hipercalcemia infantil idiopática
Errores congénitos del metabolismo
Deficiéncia de lactasa
Deficiencia de disacaridasa
Hipofosfatasemia
Endocrinopatías
Insuficiencia adrenal
Hipotiroidismo congénito
Tiroideotoxicosis
Hiperparatiroidismo
Hipocalcemia maternal
Mutaciones inactivadoras de CaR
Hipercalcemia hipocalciúrica familiar
Hiperparatiroidismo neonatal severo
Condrodisplasia metafisaria de Jansen
Excesiva secreción de PTHrP

Hiperparatiroidismo neonatal. El hiperparatiroidismo neonatal está caracterizado por unos niveles muy altos de PTH y calcio, hipofosfatemia y niveles normales o elevados de fosfatasa alcalina. Al nacer puede haber evidencia de deformidades óseas debidas a una pobre mineralización e incluso fracturas múltiples. Si la caja torácica está implicada pueden haber dificultades respiratorias. Hepatoesplenomegalia y anemia pueden estar presentes. Una de las causas más frecuentes de esta presentación cuando es transitoria es la historia de una madre hipocalcémica que provoca un hiperparatiroidismo secundario severo en el feto durante el embarazo. En madres con hipocalcemia causada por una tubulopatía renal, hipoparatiroidismo o pseudohipoparatiroidismo, dependiendo de la severidad de su condición, la viabilidad del feto está comprometida.

Una causa poco frecuente pero muy severa de hipercalcemia neonatal es debida a mutaciones inactivadoras del CaR en familias portadoras de Hipercalcemia Hipocalciúrica Familiar (HHF)[21-23]. La presencia de mutaciones inactivadoras disminuye la sensibilidad del receptor a calcio extracelular y consecuentemente incrementa el umbral de su concentración en un rango más elevado, sugiriendo que el receptor mutado ejerce un efecto dominante en su función celular. Cuando sólo un alelo está afectado la hipercalcemia es frecuentemente leve. A pesar de la evidencia de hipercalcemia, los síntomas y complicaciones características de otros trastornos hipercalcémicos en neonatos (anorexia, reflujo gastroesofágico y emesis, letargia o irritabilidad, hipotonía o convulsiones) no son comunmente obtenidos en los individuos afectados. Incluso en familias con HHF con altos niveles séricos de calcio, los individuos afectados son generalmente asintomáticos. El grado de elevación de las concentraciones séricas del calcio en HHF es similar al hallado en pacientes con hiperparatiroidismo primario de leve o moderada intensidad. La hipercalcemia está típicamente presente desde el nacimiento y persiste a lo largo de la vida, una característica que diferencia la HHF de formas familiares de hiperparatiroidismo primario, en el cual los miembros de la familia afectada usualmente no desarrollan la hipercalcemia hasta la adolescencia. Los niveles de fosfato generalmente permanecen en niveles bajos dentro del rango de la normalidad. Las concentraciones séricas de magnesio pueden estar en los niveles altos dentro del rango de la normalidad o discretamente elevados. De forma contraria al hiperparatiroidismo primario, existe una correlación positiva entre la calcemia y la magnesemia en la HHF, así la hipermagnesemia puede ser más común en familias con hipercalcemia más severa. Los niveles de 25 OHD y 1,25 OHD en pacientes con HHF están usualmente entre el

rango normal mientras que se encuentran frecuentemente elevados en el hiperparatiroidismo primario. Otro rasgo característico de los pacientes con HHF es la excesiva avidez en la reabsorción tubular renal de calcio y magnesio a pesar de la hipercalcemia concomitante, proceso causado por una disminución de la acción calciúrica del receptor inactivado en el túbulo renal. Esta peculiaridad se mantiene posteriormente a una paratiroidectomía total, indicando que existe un desbalance independiente entre la captación y la conducción del calcio. El diagnóstico de HHF requiere la presencia documentada de hipercalcemia dependiente de PTH en combinación con hipocalciuria relativa que exhiba un patrón de herencia autosómica dominante. El análisis directo de las mutaciones puede ser de utilidad en la diferenciación de HHF e hiperparatiroidismo primario.

La presencia de mutaciones inactivadoras en ambos alelos del CaR, causan una forma severa denominada Hiperparatiroidismo Neonatal Severo (HNS)[23], aunque también se han descrito neonatos con presentación clínica similar, que exhiben mutaciones inactivadoras severas de forma heterocigoto. Otro contexto que puede contribuir al desarrollo de HNS es la exposición del feto a una mutación aislada del CaR del padre con HHF y una madre con niveles de calcio normales. En el caso de una madre sana se expondrían las glándulas paratiroideas fetales a la captación de los niveles de calcio como hipocalcemia relativa debido a la presencia de una mutación del CaR de HHF expresada en estas glándulas. La estimulación exagerada de las paratiroides fetales, causan grados adicionales de hiperparatiroidismo fetal/neonatal secundario a la imposición anormal en los niveles de calcio ya presentes en las paratiroides como resultado de la mutación de HHF hereditaria. En el periodo posnatal, el hiperparatiroidismo secundario se resolvería gradualmente en un periodo de varios meses, retornando a características bioquímicas y clínicas de HHF. Está claro, que la mayoría de los niños nacidos con HHF de madres normales no han tenido complicaciones debidas a su hipercalcemia.

Los síntomas frecuentes de presentación incluyen constipación, anorexia, fallo de medro, hipotonía y distrés respiratorio[24]. Asociado a estas características clínicas podemos encontrar deformidad de la pared costal, fascie dismórfica, craneotabes, fístula rectovaginal. En estudios radiológicos del esqueleto de niños afectados es frecuente observar reducción de la mineralización ósea acompañada de fracturas de huesos largos y costillas, ensanchamiento de las metáfisis, erosiones subperiósticas y ocasionalmente raquitismo. En el estudio histológico óseo se evidencia una típica osteítis fi-

brosa quística, en los casos severos. Así mismo, en las glándulas paratiroides se describe principalmente una hiperplasia celular. En contraste con HHF, los niveles de PTH séricos son usualmente elevados, la hipercalcemia es severa (> 14 mg/dl), y niveles tan altos como 30,8 mg/dl han sido registrados. A pesar de esta marcada hipercalcemia, algunos casos han presentado hipocalciuria relativa, en ausencia de historia familiar de HHF. Las concentraciones de magnesio han estado en algunas ocasiones elevadas sobre el rango de la normalidad.

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

La condrodisplasia metafiseal de Jansen se asemeja al hiperparatiroidismo primario en muchos aspectos pero en este caso los niveles de PTH están suprimidos. Este síndrome poco común esta caracterizado por mutaciones heterocigóticas del receptor de PTH que causan su activación independiente del ligando de forma constitutiva. Esta activación de la señalización del receptor promueve la resorción de calcio de los huesos causando hipercalcemia y bloquea la diferenciación de condrocitos en las placas de crecimiento que causan un enanismo posnatal de las extremidades. Estos niños tienen una aparencia normal al nacimiento pero una evaluación radiológica claramente mostraría un raquitismo e irregularidades en las metáfisis. El crecimiento de estos niños está retrasado.

Tratamiento de la hipercalcemia. La primera línea de terapia es la hidratación y el aumento de la excreción de sodio urinario mediante diuréticos. En los casos graves (p. ej. en pacientes comatosos), la hemodiálisis debe ser considerada. Cuando la hipercalcemia no responde a estas medidas o cuando se debe a un aumento del recambio óseo, puede usarse la calcitonina, aunque su empleo de forma continuada disminuye su efecto por taquifilaxia. En casos de hipercalcemia por movilización de calcio desde el hueso ya sea por malignidad, hiperparatiroidismo grave o inmovilización, se han usado bisfosfonatos. En los casos causados por aumento de vitamina D, los glucocorticoides pueden ser efectivos ya que inhiben la 1-α-hidroxilasa, la enzima que produce la forma activa de vitamina D, y la absorción intestinal de calcio.

RESUMEN

Cambios fisiológicos en el metabolismo fosfocálcico durante el periodo perinatal son susceptibles a alteraciones ambientales y genéticas que pueden causar estados de hipocalcemia o hipercalcemia transitoria o permanente. En adición a causas genéticas que afectan el desarrollo de las glándulas paratiroides, existen alteraciones en moléculas involucradas en la regulación de la función paratiroidea como el Receptor-sensor del calcio que están asociadas a condiciones donde tanto la hipercalcemia (mutaciones inactivadoras) como la hipocalcemia (mutaciones activadoras) pueden detectarse en el periodo neonatal. La detección de estas anormalidades no es siempre fácil y su tratamiento dependerá en gran parte en la etiología responsable por la variación patológica.

BIBLIOGRAFÍA

1. Brown EM, MacLeod RJ. Extracellular calcium sensing and extracellular calcium signaling. Physiol Rev. 81:239-297,2001.
2. Brown EM, Gamba G, Riccardi D, et al. Cloning and characterization of an extracellular Ca(2+)-sensing receptor from bovine parathyroid. Nature 366:575-80,1993.
3. Sands JM, Flores FX, Kato A, et al. Vasopressin-elicited water and urea permeabilities are altered in IMCD in hypercalcemic rats. Am J Physiol. 274:F978-85,1998.
4. Kovacs CS, Kronenberg HM: Maternal-fetal calcium and bone metabolism during pregnancy, puerperium, and lactación. Endocr Rev 18:832-872,1997.
5. Kovacs CS, Manley NR, Moseley JM, et al. Fetal parathyroids are not required to maintain placental calcium transport. J Clin Invest. 107:1007-15,2001.
6. Kovacs CS, Chafe LL, Fudge NJ, et al. PTH regulates fetal blood calcium and skeletal mineralization independently of PTHrP. Endocrinology. 142:4983-93,2001.
7. Kovacs CS, Ho-Pao CL, Hunzelman JL et. al. Regulation of murine fetal-placental calcium metabolism by the calcium-sensing receptor. J Clin Invest. 101:2812-20,1998.
8. Senterre J, Salle B. Calcium and phosphorus economy of the preterm infant and its interaction with vitamin D and its metabolites. Acta Paediatr Scand Suppl. 296:85-92,1982.
9. Mallet E, Basuyau JP, Brunelle P et al. Neonatal parathyroid secretion and renal receptor maturation in premature infants. Biol Neonate. 33:304-8,1978.
10. Venkataraman PS, Tsang RC, Chen IW et al. Pathogenesis of early neonatal hypocalcemia: studies of serum calcitonin, gastrin, and plasma glucagon. J Pediatr. 110:599-603,1987.
11. Rude RK, Oldham SB, Sharp CF et al. Parathyroid hormone secretion in magnesium deficiency. J Clin Endocrinol Metab. 47:800-6,1978.
12. Driscoll DA, Budarf ML, Emanuel BS. A genetic etiology for DiGeorge syndrome: consistent deletions and microdeletions of 22q11. Am J Hum Genet. 50:924-33,1992.
13. Daw SC, Taylor C, Kraman M et al. A common region of 10p deleted in DiGeorge and velocardiofacial syndromes. Nat Genet. 13:458-60,1996.

14. Parvari R, Hershkovitz E, Grossman N et al. Mutation of TBCE causes hypoparathyroidism-retardation-dysmorphism and autosomal recessive Kenny-Caffey syndrome. Nat Genet. 32:448-52.
15. Barakat AY, D'Albora JB, Martin MM et al. Familial nephrosis, nerve deafness, and hypoparathyroidism. J Pediatr. 91:61-4,1977.
16. Ding CL, Buckingham B, Levine MA. Familial isolated hypoparathyroidism caused by a mutation in the gene for the transcription factor GCMB. J Clin Invest. 108:1215-20,2001.
17. Pearce SH, Williamson C, Kifor O, et al. A familial syndrome of hypocalcemia with hypercalciuria due to mutations in the calcium-sensing receptor. N Engl J Med 335:1115-22,1996.
18. Lienhardt A, Bai M, Lagarde JP, et al. Activating mutations of the calcium-sensing receptor: management of hypocalcemia. J Clin Endocrinol Metab 86:5313-23,2001.
19. Meng X, Lu X, Li Z et al. Complete physical map of the common deletion region in Williams syndrome and identification and characterization of three novel genes. Hum Genet. 103:590-9,1998.
20. Martin ND, Snodgrass GJ, Cohen RD et al. Vitamin D metabolites in idiopathic infantile hypercalcaemia. Arch Dis Child. 60:1140-3,1985.
21. Law WM Jr, Heath H 3rd. Familial benign hypercalcemia (hypocalciuric hypercalcemia). Clinical and pathogenetic studies in 21 families. Ann Int Med 105:511-19,1985.
22. Marx S, Spiegel A, Brown E, et al. Divalent cation metabolism. Familial hypocalciuric hypercalcemia versus typical primary hyperparathyroidism. Am J Med 65:235-42,1978.
23. Pollak MR, Brown EM, Chou YH et. al. Mutations in the human Ca(2+)-sensing receptor gene cause familial hypocalciuric hypercalcemia and neonatal severe hyperparathyroidism. Cell. 75:1297-303,1993.
24. Waller S, Kurzawinski T, Spitz L, et. al. Neonatal severe hyperparathyroidism: genotype/phenotype correlation and the use of pamidronate as rescue therapy. Eur J Pediatr. 163:589-94, 2004.
25. Schipani E, Langman CB, Parfitt AM et al. Constitutively activated receptors for parathyroid hormone and parathyroid hormone-related peptide in Jansen's metaphyseal chondrodysplasia. N Engl J Med. 335:708-14,1996.

7

Valoración del recién nacido con rasgos dismórficos

J. SÁNCHEZ

INTRODUCCIÓN

En los últimos veinte años se ha producido una eclosión de las enfermedades genéticas, incluyéndose dentro de ellas las enfermedades de base malformativa, entre las que se encuentran los síndromes.

Estas enfermedades son aún grandes desconocidas, al ser una especialidad nueva, con poco peso dentro de los programas de pregrado; y aún con escaso reconocimiento en los programas de postgrado. Estas enfermedades se incluyen dentro del grupo de enfermedades raras, entendidas como tales aquellas cuya frecuencia es menor de 1 cada 2.000 habitantes[1]. Aunque individualmente son raras, en conjunto la frecuencia global de enfermedades raras en la población es de aproximadamente un 8%[2], aproximadamente un 3% de los recién nacidos (RN) presentan defectos congénitos mayores y entre un 5-7% de los RN presentan defectos menores significativos.

Esta nueva especialidad que se puede denominar como sindromología o dismorfología, es una especialidad esencialmente pediátrica y su importancia está incrementándose al haber adquirido mayor auge las unidades de diagnóstico prenatal y sobre todo al haberse ampliado de una manera espectacular la posibilidad de diagnóstico genético de muchas de estas enfermedades. Es imprescindible para mejorar el rendimiento diagnóstico de los estudios genéticos, una buena orientación clínica de cada sospecha diagnóstica; siendo de ayuda para otras unidades pediátricas que trabajan con este tipo de enfermos: neonatología, neurología y distintas especialidades quirúrgicas pediátricas.

A medida que se ha ido desarrollando esta especialidad, se ha adelantado el momento de diagnóstico y de estudio de estas enfermedades; muchas de ellas ya se manifiestan y se detectan en periodo prenatal.

CONCEPTOS BÁSICOS EN DISMORFOLOGÍA[3,4]

Para poder valorar adecuadamente al recién nacido con dismorfias es imprescindible conocer una serie de conceptos generales en este campo, entre los que se incluyen los conceptos de malformación, deformación, disrupción y displasia.

Malformación: es un defecto morfológico de órgano, parte de órgano o región corporal más grande resultado de un proceso de desarrollo **intrínsecamente** anormal.

Deformación: es un defecto morfológico de órgano, parte de órgano o región corporal más grande causada por fuerzas **mecánicas no disruptivas** (extrínsecas o intrínsecas).

Disrupción: es un defecto morfológico de órgano, parte de órgano o región corporal más grande resultante de una **interrupción o interferencia con proceso de desarrollo** originariamente normal. La causa de esta interrupción puede ser un proceso vascular, infeccioso, tóxico o bridas amnióticas.

Displasia es una organización anormal de las células en los tejidos, originando las anomalías morfológicas consiguientes; entre las displasias se incluyen: hemangiomas múltiples, nevus pigmentados, etc.

Otros grupos de conceptos incluyen los de malformación mayor, malformación menor, variantes de la normalidad y equivalentes malformativos. Para evitar equívocos con el concepto real de malformación, este término podría ser sustituido por dismorfia. Desde este punto de vista, se definiría **malformación o dismorfia** como la desviación comprobada del curso del desarrollo a nivel microscópico o macroscópico.

Malformación o dismorfia mayor es aquella que requiere atención médica o quirúrgica inmediata o demorada y que suele dejar secuelas.

Malformación o dismorfia menor es aquella que no requiere obligada atención médica o quirúrgica y a lo sumo ocasiona problemas estéticos menores.

Variantes de la normalidad: Se definen en este grupo:

- Aquellas variaciones en tamaño situados en + 1-2 DE.
- Malformaciones presentes en al menos 4% de población control (variantes étnicas, etc.).

– Algunas de las malformaciones presentes al nacimiento que pueden considerarse periodos transitorios de adaptación (fimosis, obstrucción lacrimal, criptorquidia).

Equivalentes malformativos: Se incluyen en este grupo:
– Los síntomas o signos clínicos que pueden acompañar o formar parte de cuadros malformativos, siempre que se descarten otra causas.
– Alteraciones morfológicas que puedan deberse a causas tanto genéticas como adquiridas (microcefalia, catarata), siempre que se hayan descartado de manera razonable las causas adquiridas.

Los equivalentes malformativos mas reseñables son: retraso psicomotor, crecimiento intrauterino retardado, talla baja prenatal y/o posnatal, hipercrecimiento, hipotonía y otros.

Las malformaciones pueden ser simples o complejas entre las que se incluyen los conceptos de: secuencia, defectos de campos de desarrollo.

Secuencia: es un patrón de anomalías o malformaciones múltiples derivados de una anomalía o malformación primaria presumida o conocida. Hay secuencias malformativas (Pierre-Robin); aunque también las hay deformativas (torticolis congénita) o disruptivas (bandas amnióticas).

Defectos de campo de desarrollo: los campos de desarrollo son unidades embrionarias en las que el desarrollo de estructuras complejas derivadas de ella están sincronizadas de manera temporal y espacial; una alteración de estas estructuras embrionarias origina una serie de malformaciones derivadas de las mismas (p. ej., malformaciones del primer arco branquial afecta al pabellón auricular y a la mandíbula, al párpado inferior.)

A su vez las malformaciones pueden estar aisladas o asociadas. Dentro de las malformaciones asociadas o patrón de malformaciones múltiples encontramos: las asociaciones, los síndromes y los patrones malformativos no encuadrables.

Asociación: es la incidencia de malformaciones múltiples no aleatorias en dos o mas individuos que no son secuencia, ni defectos de campos de desarrollo, ni síndromes, en las que no puede establecerse un nexo común patogénico y podría comprenderse mejor como patrón de anomalías múltiples derivadas de la blastogénesis y que afecta de manera primordial a estructuras derivadas de la línea media, la mayor parte de las asociaciones se definen por acrónimos (VATER, CHARGE, MURCS).

Síndrome: es un patrón de anomalías múltiples que se cree patogénicamente relacionado y que no representa una secuencia o un defecto de campo de desarrollo.

Hay también ***patrones de malformaciones múltiples no encuadrables***, que no cumplen las características de un síndrome específico; o que tras una búsqueda cuidadosa en base de datos no puede ser incluido en un grupo específico. Aunque no se dé un diagnóstico concreto, se pueden realizar aproximaciones diagnósticas mediante la delineación del síndrome o patrón malformativo.

POBLACIÓN SUSCEPTIBLE DE ESTUDIO

Un porcentaje cada vez mayor de malformaciones se detecta durante el embarazo debido a los grandes avances que se han producido en diagnóstico prenatal. La detección de malformaciones ha aumentado de manera significativa con la ecografía; asimismo la frecuencia de seguimiento en consultas de alto riesgo en embarazadas con familiares de 1º y 2º grado afectos de algún síndrome malformativo, cromosomopatía o enfermedad genética ha aumentado la frecuencia de diagnósticos prenatales.

Las malformaciones graves son una causa frecuente de abortos espontáneos, muerte fetal intraútero y morbilidad y mortalidad posnatal. Diagnosticados durante el plazo legal es una de las causas admitidas de IVE (interrupción voluntaria del embarazo) lo cual implica una serie de repercusiones legales respecto a la seguridad diagnóstica y a la información que se ha de transmitir a la pareja. El diagnóstico prenatal es útil para asesoramiento respecto a este punto y también para, en los casos en que el embarazo llegue a término, planificar la asistencia médica o quirúrgica de las malformaciones que presente el feto. En algunos casos se podrá iniciar el tratamiento intraútero y en otros, el conocer el diagnóstico, permitirá iniciar el tratamiento desde el paritorio o ser enviado a un centro en el que puedan disponer el tratamiento médico o quirúrgico adecuado.

El diagnóstico neonatal[5] mejorará el seguimiento clínico y el tratamiento desde el principio, evitando así exploraciones o intervenciones innecesarias; permitirá la adaptación de la familia a la nueva situación generando expectativas realistas e iniciando terapias precoces en las alteraciones del desarrollo o en las correcciones quirúrgicas que mejoren la evolución del proceso. Respecto a los patrones malformativos que queden sin diagnosticar, una aproximación diagnóstica reflejada en una delineación del patrón malformativo, donde queden señalados los problemas más importantes que aquejen al RN puede ayudar en la planificación de

los cuidados y el seguimiento posterior. La búsqueda en diferentes base de datos nos permitirá aproximarnos a un síndrome específico y esto será una herramienta valiosa para que el genetista realice y agote todos los procedimientos para llegar a un diagnóstico genético específico. Este diagnóstico es importante para mejorar el conocimiento de dicho síndrome, permitirá el diagnóstico prenatal e informar a la pareja de los riesgos de recurrencia de dicho síndrome. Debido a las enormes implicaciones que conlleva dar un diagnóstico, es preferible la ausencia de éste a uno erróneo.

ESTUDIO DEL RECIÉN NACIDO DISMÓRFICO

La valoración del RN con dismorfias se basa en los puntos clásicos: historia clínica, exploración y pruebas complementarias.

En la **historia clínica**[6] indagaremos sobre el estado de salud materno-fetal, si ha sido un embarazo deseado o no; si el embarazo ha sido controlado; si la madre ha mantenido tratamientos preventivos encaminados a disminuir el riesgo de malformaciones como puede ser el tratamiento con ácido fólico, (previene los defectos de cierre del tubo neural), vitaminas, yodo; si se ha realizado el despistaje mediante serologías de posibles infecciones connatales. La presencia de metrorragias o amenaza de parto prematuro son mas frecuentes en los embarazos de niños dismórficos. Asimismo deberemos investigar los antecedentes de tóxicos entre los que incluimos el tabaco, el alcohol y otras drogas; la presencia de medicamentos con potencial efecto teratógeno (anticonvulsivantes, antitiroideos, etc.) o la existencia de exposición a agentes físicos como las radiaciones, productos químicos, etc. La ganancia ponderal materna. La existencia en el embarazo de infecciones, procesos febriles, diabetes, HTA y otras enfermedades maternas que hayan podido interferir en el desarrollo del embrión y posteriormente en el feto.

La salud fetal se investigará valorando la aparición de los primeros movimientos fetales, la intensidad de los mismos (muy disminuidos en los niños con hipotonía y/o afectación neurológica). La valoración del crecimiento fetal mediante seguimiento ecográfico; la presencia de malformaciones mayores o de marcadores de posibles malformaciones: oligo o polihidramnios, etc. Lesiones placentarias. También se indagará sobre las posibles causas disruptivas o deformativas responsables de las distintas dismorfias.

En la historia clínica también se recogerán los datos del parto. Durante muchos años, al parto y a las circunstancias perinatales se las ha responsabilizado como la principal causa de retraso mental; en la actualidad sólo se puede establecer como causa si hay un correlato clínico de encefalopatía hipóxico-isquémica en periodo neonatal. En general, muchos partos complicados son consecuencia de un daño prenatal preexistente; muchos niños con hipotonía severa o malformaciones cerebrales tienen mayor incidencia de anomalías de presentación, de partos estacionados y de registros fetales patológicos que condicionan mayor frecuencia de partos instrumentales o cesáreas y suelen precisar reanimaciones más profundas. Es importante recoger todas las características del parto (EG, APGAR, reanimación) y la somatometría del RN (peso, talla, perímetro craneal). Es importante señalar como la frecuencia de malformaciones aumenta de manera significativa en los RN de bajo peso[7,8] y en los CIR (crecimiento intrauterino retardado) sobre todo en los tipos I o CIR fetales. Recogeremos también en los antecedentes familiares la presencia de abortos o mortinatos en familiares de 1º y 2º grado; el despistaje de malformaciones similares a las del RN en familiares de 1º, 2º y 3º grado; también la presencia de otras malformaciones, retrasos y enfermedades genéticas en familiares; así como los datos de crecimiento y desarrollo puberal en familiares de 1º grado. Recogeremos los datos de vida posnatal, las posibles complicaciones y síntomas clínicos derivadas de la malformación.

Realizaremos una **exploración completa** y exhaustiva del RN reseñando todas las alteraciones morfológicas especialmente del área craneofacial, miembros, genitales externos y también del estado neurológico, respiratorio y cardiovascular del paciente. Según los datos de la exploración realizada solicitaremos análisis complementarios y pruebas de imagen (ecografía abdominal y cerebral, ecocardiografía, RMN craneal, serie ósea) que nos permitan descartar o confirmar otras malformaciones (cerebrales, renales, cardiacas, etc.).

Solicitaremos cariotipo[6] en:

- Recién nacido (RN) con dos o más malformaciones mayores.
- RN con una malformación mayor y/o bajo peso/pequeño para la edad gestacional.
- RN con rasgos dismórficos (dos o mas malformaciones menores) y bajo peso/pequeño para la edad gestacional.
- RN con hipotonía o alteración neurológica y alguna malformación mayor o varias malformaciones menores.

– Feto muerto que presente cualquier anomalía, tanto a la exploración física como en la historia obstétrica (polihidramnios, crecimiento intrauterino.

ESTRATEGIA DIAGNÓSTICA. VALORACIÓN DE MALFORMACIONES

Tras la recogida de los datos de la historia clínica, exploración y pruebas complementarias, el siguiente paso será valorar las distintas malformaciones o dismorfias; si éstas son disrupciones, deformaciones o malformaciones reales. Entre las causas de disrupciones[4] están: factores vasculares, hipoxia, infecciones, agentes físicos y químicos, tóxicos, enfermedades maternas, bridas amnióticas. El grado de alteración dependerá del momento en que actúe la noxa, de la intensidad de dicha noxa y de los mecanismos defensivos materno-placentario-fetales. Uno de los mecanismos disruptivos mas importantes son las causas de origen vascular que se especifican en la tabla 1.

TABLA 1. – Mecanismos de disrupción vascular

DISRUPCIÓN PLEXOS CAPILARES EMBRIONARIOS
– Secuencia de disrupción amniótica precoz
– Defectos de pared-miembros
– Anomalías de reducción de miembros

PERSISTENCIA VASOS EMBRIONARIOS
– Anomalía estructural miembros. Aplasia aislada radial, tibial, etc.

ABLACIÓN PREMATURA VASOS EMBRIONARIOS
– Síndrome Poland, Síndrome Klippel-Feil, gastrosquisis

FALLO MADURACIÓN VASOS
– Hemangiomas capilares, fístulas.

OCLUSIÓN DE VASOS por
– *Compresión externa:* anomalías relacionadas con miomas, útero bicorne,
– *Trombosis, embolia de vasos:* anomalías en partos gemelares.

ALTERACIONES HEMODINÁMICAS
– Anomalías asociadas con cocaína materna.

TABLA 2. – Factores predisponentes a las malformaciones

MECÁNICAS
- Útero y musculatura abdominal constreñida
- Madre pequeña, pelvis y/o útero pequeño.
- Útero unicorne/bicorne/leiomiomas uterinos.
- Lugar implantación inusual, posición fetal inusual.
- Encajamiento pélvico precoz de cabeza fetal
- Pérdida crónica de líquido amniótico/oligoamnios
- Fetos gemelares/grandes/malformados.

MALFORMATIVAS
- Malformaciones neurológicas espina bífida y otras → escasa movilidad
- Malformaciones renales → agenesia renal/hipoplasia renal → oligoamnios
- Riñón poliquístico/atresia uretral

FUNCIONAL
- Trastornos neurológicos, musculares, o de tejido conectivo.

Los procesos disruptivos suelen darse con mayor frecuencia en las estructuras cuyo periodo morfogénico es más largo como el sistema nervioso central, los órganos de los sentidos (ojo, oído) y los órganos hematopoyéticos.

Las circunstancias que favorecen un proceso deformativo[4] se describen en la tabla 2. Las deformaciones van a manifestarse generalmente en el área craneofacial y en miembros predominantemente expuestos a la compresión mecánica; las principales deformaciones se expresan en tabla 3.

Las diferencias entre malformación, deformación y disrupción[4] se expresan en tabla 4 y la evolución espontánea en el tiempo permitirá en muchos casos diferenciar a las deformaciones, de las disrupciones y malformaciones.

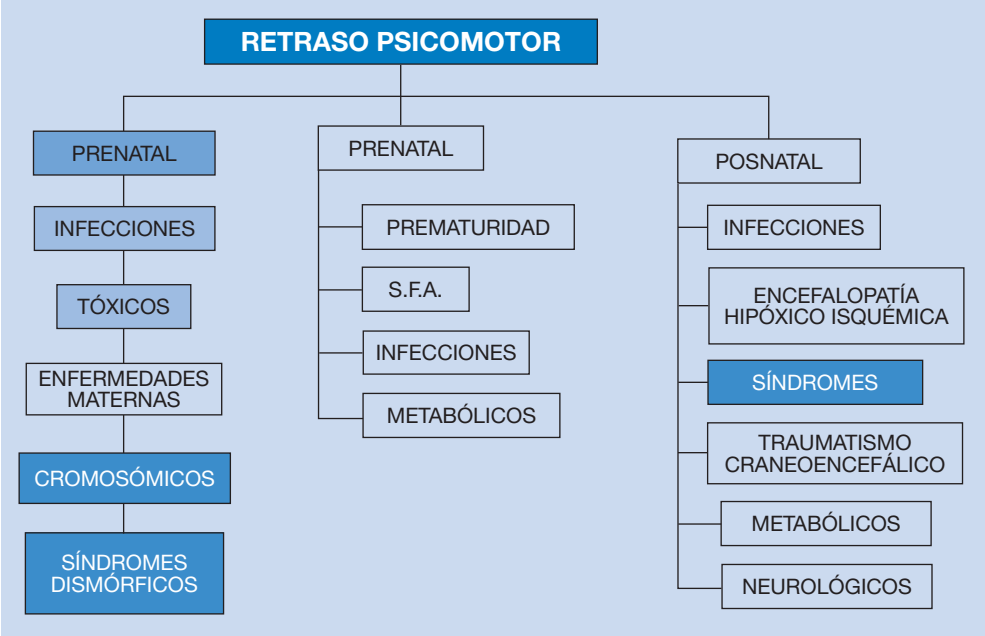
Hay que resaltar que una de las causas más importantes que conducen al estudio de un RN es la presencia de un equivalente malformativo mayor como suelen ser los síntomas neurológicos; entre ellos el retraso psicomotor, cuya manifestación mas precoz suele ser los trastornos del tono (hipotonía e hipertonía) y/o las convulsiones. Las distintas causas de retraso psicomotor se desarrollan en el cuadro 1. Otros equivalentes malformativos más señalados son la talla baja y el retraso de crecimiento intrauterino (las causas de talla baja se desarrollan en el cuadro 2). Estos equivalentes mal-

TABLA 3. – Tipos de deformaciones congénitas

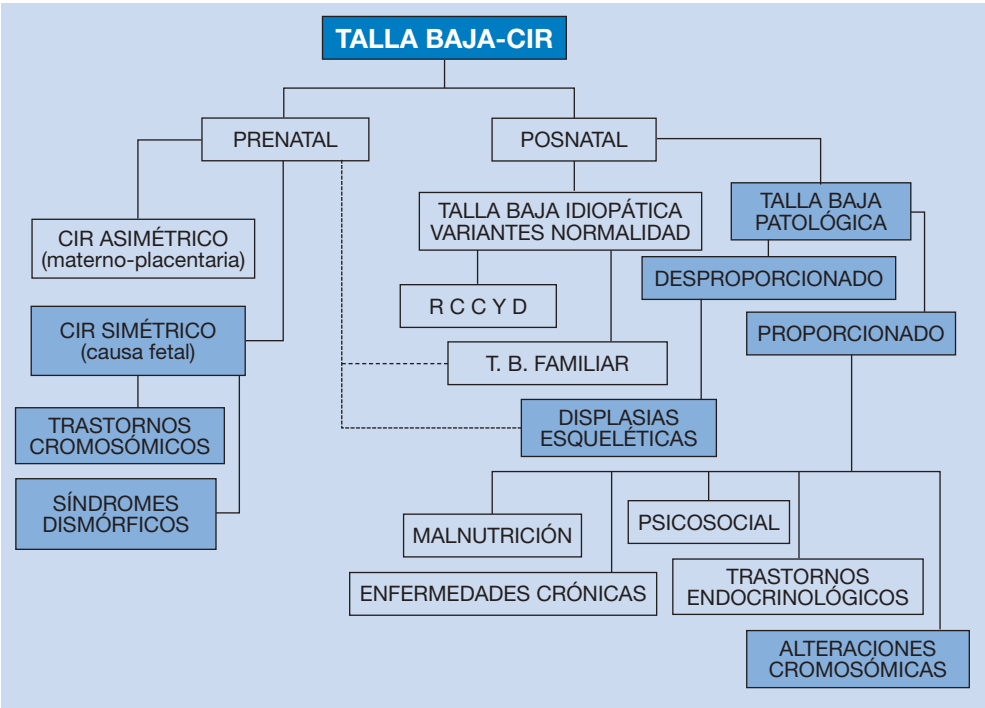
Craneofacial	**Miembros**
Moldeado vertex	Cabeza radial dislocada
Asimetría mandibular	Parálisis radial por constricción
Dolicocefalia deformativa	Luxación de caderas
Plagiocefalia deformativa	Genu recurvatum
Plagiocefalia por tortícolis	Torsión tibial
Craneosinostosis por constricción	Parálisis nervio ciático por compresión
Facies Potter	Artrogriposis
Parálisis facial por compresión	Talipes calcáneo valgo/equino-varos
Deformación nasal	Pies metatarso-adductos
Deformación auricular	Deformidad de los dedos
Micrognatia	**Tronco**
Craneotabes	Pectus carinatum
Tortícolis	Pectus excavatum
	Escoliosis torácica
	Hipoplasia pulmonar inducida por constricción

TABLA 4. – Diferencias entre malformación, deformación y disrupción

Hallazgos	**Malformación**	**Deformación**	**Disrupción**
Tiempo de ocurrencia	Embrionario	Fetal	Embrionario/fetal
Nivel del trastorno	Órgano	Región	Área
Mortalidad perinatal	+	–	+
Variabilidad clínica de una anomalía dada	Moderado	Leve	Extremo
Causas múltiples de una anomalía dada	Muy frecuente	Menos común	Menos común
Corrección espontánea	–	+	–
Corrección por postura	–	+	–
Corrección por cirugía	+	±	+
Tasa de recurrencia	Mayor	Menor	Extremadamente bajo
Frecuencia aprox. en RN	2-3%	1-2%	1-2%



CUADRO. 1-. Causas de retraso psicomotor.



CUADRO. 2-. Causas de talla baja.

formativos tienen mayor importancia en el diagnóstico cuando se asocian a malformaciones mayores y menores.

La importancia de las **malformaciones menores** estriba en que en muchos de los síndromes cromosómicos (Down) o dismórficos (Williams), conducen al diagnóstico. Tienen mayor significación si no están presentes en otros miembros de la familia; hay que diferenciarlas de las variantes de la normalidad. Dentro de las malformaciones menores se incluyen generalmente las deformaciones, aunque también las malformaciones, disrupciones y displasias pueden incluirse. Aproximadamente un 15% de los RN tienen una malformación menor[4] y este grupo tiene un porcentaje de malformaciones mayores similares a la población control; un 6% de los RN tienen 2 malformaciones menores y este grupo tiene 5 veces mayor frecuencia de malformaciones mayores; y un 1% de los RN tienen 3 malformaciones menores y en este grupo un 90% tiene malformaciones mayores.

Las **malformaciones mayores** son las que marcan el pronóstico y la morbimortalidad. La mayoría se origina por mecanismo malformativo o disruptivo y raramente por mecanismo deformativo. La incidencia de malformaciones mayores se especifican en tabla 5.

Las malformaciones mayores más frecuentes (20-30%) son las del sistema nervioso central (SNC) y se recogen en tabla 6. Al tener un periodo morfogénico muy largo (desde la 2ª semana de gestación hasta los 3 años de vida posnatal), es muy vulnerable a los procesos disruptivos. En la tabla 7 se recogen las lesiones del SNC, que con mayor frecuencia son disruptivas o malformativas.

TABLA 5. – Incidencia de malformaciones mayores

Malformaciones de SNC: 20-30%
Malformaciones cardiacas: 20-25%
Malformaciones genitourinarias: 15-25%
Malformaciones digestivas: 5-10%
Malformaciones óseas: 5-10%
Malformaciones craneofaciales: 5-10%
Otras (torácica, pulmonar, ocular): 15-30%

Tabla 6. – Malformaciones neurológicas (20-30%) (ECEMC 1997)

Frecuencia (× 10^4 Emb.)	Malformación	Aislada	Secundaria	Polimalformada	?
1,64	Anencefalia	89,4%	0,3%	**9,2%**	1,1%
0,84	***Encefalocele***	47,3%	0%	**30%**	22,7%
3,83	*Espina bífida*	76,7%	0%	**18%**	5,3%
4,98	***Hidrocefalia***	23,2%	23,4%	**34%**	19,4%
0,66	***Holoprosencefalia***	31,3%	5%	**60%**	8,4%
	Agenesia vermis				
	Malformación Dandy-Walker				
	Malformación Arnold-Chiari				
	Lisencefalia (agiria, paquigiria, polimicrogiria)				

El segundo lugar en cuanto a frecuencia (20-25%) lo ocupan las malformaciones cardiacas (Tabla 8). Las que más frecuentemente se asocian con los distintos síndromes malformativos[9] son los defectos septales. Aproximadamente un 45,7% de estos defectos, tienen malformaciones asociadas. La frecuencia con la que las distintas malformaciones cardiacas se presen-

Tabla 7. – Lesiones del SNC disruptivas o malformativas

Disruptivas	Malformativas
Calcificaciones intracraneales	Holoprosencefalia
Infartos cerebrales	Encefalocele
Porencefalia	Malformación Dandy-Walker
Hidranencefalia	Malformación de Arnold-Chiari
Hidrocefalia	*Agenesia/ disgenesia cuerpo calloso*
Leucomalacia multiquística	Agenesia vérmix cerebeloso
Atrofia cerebral. Microcefalia	*Lisencefalia (paquigiria, polimicrogiria)*
Mielia transversa	

TABLA 8. – Malformaciones cardiacas: 20-25% (Toledo/Murcia)

	Aisladas	Asociadas
TOTAL	67,5%	**32,5%**
Defectos Septales	54, 5% (74,3%)	**45,5% (25,7%)**
CIA, CIV, Canal A-V		
Ductus arterioso	90%	**10%**
Anomalías valvulares	73,3%	**23,6%**
TGV	88%	**12%**
Fallot	90%	**10%**
Otros	55%	**45%**
Truncus arterioso/coartación de aorta/miocardiopatía prolapso mitral/dilatación raíz aórtica		

TABLA 9. – Síndromes con alta incidencia de cardiopatía[10,11]

Síndrome de Down: Defectos septales (CAV, CIA, CIV,TF)
Síndrome de Turner (Pterigium/Neonatal): Válvula aórtica bicúspide/ coartación de Aorta
Síndrome de Williams: Estenosis aórtica supravalvular/ estenosis de ramas pulmonares
Síndrome de Noonan: Estenosis pulmonar/ miocardiopatía hipertrófica/CIA
Síndrome de Marfan: Dilatación raíz aórtica/prolapso valvular
CATCH-22: Defectos cono-truncales (Di George)/defectos septales (VCF)
Síndrome de Heteroataxia: Cardiopatías cianosantes (DVAP)

tan aisladas o asociadas se especifican en tabla 8. Se han descrito 641 patrones malformativos[10] asociados a defectos septales; las cardiopatías que más frecuentemente se asocian a determinados síndromes se desarrollan en las tablas 9 y 10. La frecuencia de otras malformaciones mayores se especifican en la tabla 5 y la frecuencia en que estas malformaciones mayores se encuentran aisladas o asociadas se reflejan[11,12] en la tabla 11.

Tabla 10. – Principales cardiopatías asociadas a síndromes[10,11]

Defectos septales: CIV/CIA/Canal A-V/DAP (641)
Síndrome Holt-oram; Smith-Lemli-Opitz; Rubinstein-Taybi; cromosomopatías

Cardiopatía congénita cianosante (291)
Comosomopatías/síndrome Coffin-Siris/CATCH22/Ivemark

Atresia-estenosis pulmonar/ hipoplasia cavidades derechas (243)
Síndrome Noonan/Acro-calloso/Alaguille/Cromosomop./Rubeola/Anticonvulsiv.

Coartación Aórtica (164)
Turner/BPES/Kabuki/cromosomopatías

Estenosis Aórtica (150)
Turner/Williams/síndrome Weil-Marchesani

Dilatacion raiz Aórtica (155)
Ehlers-Danlos/cutis laxa/fibrinilopatías

Tabla 11. – Frecuencia de otras malformaciones mayores

ECEMC (1980-99)	Aislada	Secundaria	Polimalform.	?
Anoftalmía/microftalmía (261)	9,6%	0,8%	**56,3%**	33,3%
Anotia/Microtia con alt. (183)	55,2%	–	**35%**	9,8%
Labio leporino ± fisura pal. (736)	71,2%	0,3%	**17,8%**	10,7%
Fisura Palatina (591)	46,7%	16,9%	**24%**	12,4%
Atresia/Estenosis Esófago (255)	51%	–	**37,3%**	11,7%
Onfalocele (170)	41,8%	–	**37,6%**	20,6%
Gastrosquisis (55)	92,7%	–	**7,3%**	0%
Atresia/estenosis ano (274)	40,5%	2,2%	**47,4%**	9,9%
Hernia diafragmática (286)	66,4%	–	**28,3%**	5,3%
Hipospadias (2.144)	90,7%	–	**7,5%**	1,8%
Agenesia renal bilateral (72)	27,8%		**65,3%**	6,9%

Una vez recogidos todos los datos se deben clasificar como malformaciones, deformaciones o disrupciones. Las malformaciones a su vez pueden estar aisladas o asociadas y pueden ser malformaciones simples o complejas agrupándose éstas, como secuencias o defectos de campos de desarrollo.

Los patrones de malformaciones múltiples podrán dirigirnos a un síndrome específico conocido o formar parte de una asociación o no poder ser encuadrado en un síndrome específico. Dado que el número de síndromes descritos ha ido aumentando (el número de síndromes que pueden presentar retraso mental sobrepasa el millar en las distintas bases de datos), es casi imposible conocerlos todos; por lo que es necesario realizar una aproximación diagnóstica[4] consultando las bases de datos disponibles informáticas (POSSUM[10], BDIS[13], London database, OMIM, Orpha.net) y confirmándolo con otros textos (libros o revistas de la especialidad). En los patrones de malformaciones múltiples realizaremos la búsqueda[4] a partir de la malformación o malformaciones-guía mas importantes o significativas. Nuestro caso índice será comparado con estos posibles síndromes atendiendo a los criterios diagnósticos mayores de cada síndrome[13]. Para ser tenido en cuenta un determinado diagnóstico es necesario que se cumplan el o los signos patognomónicos si los hubiere y al menos el 50% de las malformaciones que se presenten habitualmente en dicho síndrome. El diagnóstico clínico del síndrome, dependiendo de la seguridad que tengamos respecto a datos objetivos se incluirá en las siguientes categorías[4]: diagnóstico cierto, diagnostico probable y diagnóstico posible o dudoso. Los **diagnósticos presuntamente ciertos y probables** obligan a realizar los estudios genéticos si están disponibles, para confirmar el diagnóstico. Los **diagnósticos posibles y dudosos** obligan en primer lugar a seguir buscando un probable diagnóstico clínico, y requerirían estudios genéticos en determinadas situaciones.

Tabla 12. – Cribado para delecciones subteloméricas

	0 puntos	1 punto	2 puntos
Retraso mental	CI > 85	CI: 60-85	**CI < 60**
Antecedentes familiares de retraso mental	No	Si (2º-3º grado)	Si (1ºgrado)
Retraso crecimiento prenatal/posnatal	No	Si (Pre o post)	Si (ambos)
Dismorfias faciales	No	≤ 2	+ de 2 (1 mayor)
Malformaciones congénitas no craneofacial	No	< 2 (M. Mayor)	≥ 2 (M. May.)
Si 4-5 o más puntos solicitar estudio de reordenaciones subteloméricas sobre todo si CI < 60			

realizado a partir de artículos de De Vries[15,16]

TABLA 13. – *Screening* de síndrome de X frágil para población infantil (Giangreco y cols.)[17]

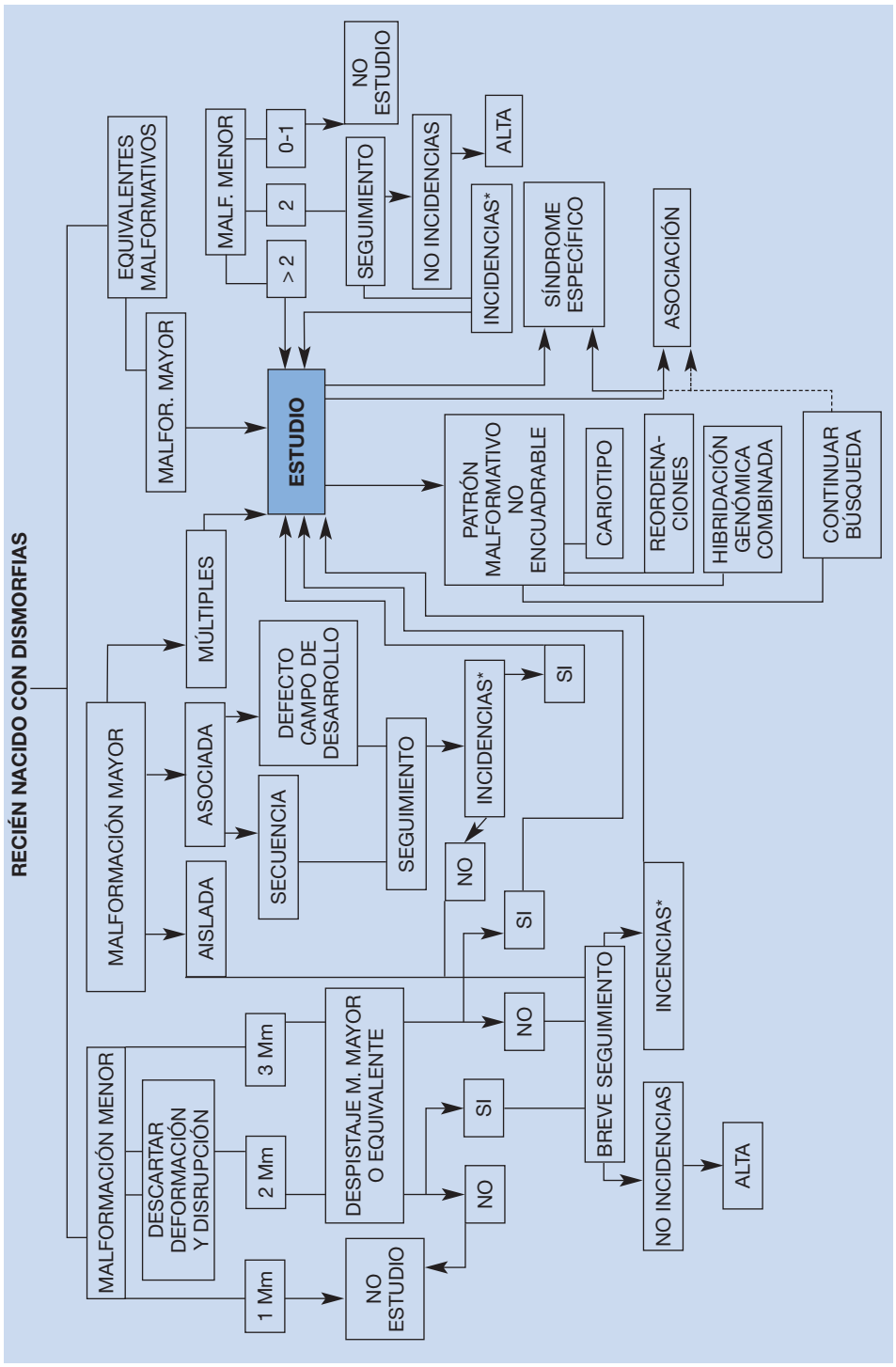
	0 puntos	1 punto	2 puntos
Retraso mental	CI > 85	CI 70-85	CI < 70
Historia familiar	Ninguna	Mujer en la familia con trastorno psiquiátrico	Retraso mental ligado-X en familia materna
Facies alargada	NO	Posible	Presente
Orejas grandes	NO	Posible	Presente
Déficit atención/hiperactividad	NO	Posible	Presente
Conducta autista:	NO	Al menos un patrón de conducta presente	Más de un patrón de conducta presente
↓			
Actitud defensiva al tacto	Aversión a tocar		
Lenguaje perseverativo			
Palmoteo de manos			
Pobre contacto visual.			

* Si 5 o más puntos hacer estudio FRAXA, tanto a niños como a niñas. (En la experiencia de Giangreco y cols. con este test se eliminarían un 60% de estudios negativos)

En las alteraciones neurológicas y del desarrollo psicomotor asociadas a malformaciones mayores y/o menores es recomendable realizar el cariotipo de alta resolución y si es negativo, sería útil realizar otras técnicas como la técnica de reordenaciones subteloméricas o hibridación genómica comparada (CGH). Para mejorar el rendimiento de los estudios genéticos es preciso utilizar métodos de cribado clínico que aumenten los resultados positivos, y minimicen el riesgo de que se escapen casos positivos. Para la técnica de reordenaciones subteloméricas hemos desarrollado un sistema de puntaje tomando los datos del artículo sobre reordenaciones de De Vries y cols.[13,14] (Tabla 12).

Una de las causas de retraso mental más frecuente en población masculina después del síndrome de Down es el síndrome de X frágil, para mejorar el rendimiento diagnóstico es preciso seguir las indicaciones del cribado de Giangreco y cols[17]. (Tabla 13).

Los pasos a seguir con el recién nacidos con dismorfias se desarrolla en el siguiente cuadro



(*) Aparición en evolución de equivalente malformativo, malformación o complicación significativa. Mm: malformación menor

BIBLIOGRAFÍA

1. SIERE (sistema de información de enfermedades raras en español). Boletín electrónico. Instituto de investigación de enfermedades raras. http//iier.isciii.es.
2. Orphanet. Definición de enfermedad rara. www.orpha.net.
3. Goodman Richard M.; Gorlin Robert J. «The Malformed infant and child an illlustrated guide». Ed. Oxford university press. 1983.
4. Cohen MM «The child with múltiple defects» Ed. Oxford university press. 1997.
5. Del Campo Casanelles M., García-Muñoz Rodrigo, F., Reyes Suarez D., y García-Alix Pérez A.- Enfoque diagnóstico del niño dismórfico. Protocolos y diagnósticos y terapéuticos en Pediatría. Protocolos de Neonatología. Pags. 111-117.
6. Pérez Aytés A. «Actitud ante el recién nacido con malformaciones congénitas» Protocolos diagnósticos y terapéuticos en Pediatría. Protocolos de Genética 2000. Págs 19-22.
7. E.Doménech Martínez, P. Fuster Jorge, C. León Quintana., C. Cortabarría Bayona, J.R.Castro Conde y A. Méndez Pérez Hosp. Univ. Canarias. Universidad de La Laguna. Tenerife. «Morbilidad y mortalidad de RN según patrón de crecimiento intrauterino» An Esp Pediatr 2005;vol. 63(4):300-306.
8. 3. ML Martínez-Frías, E Bermejo Sánchez, E. Rodríguez Pinilla, A. Villa. Bajo peso al nacimiento como una indicación más para el estudio cromosómico. An Esp Pediatr 1997;46:593-6.
9. JM Guia, E Guillén, FJ Castro, J Ibáñez, M Gracián y V Bosch Síndromes polimalformativos y cardiopatías congénitas. Estudio en la comunidad Autónoma de Murcia en 1216 niños (1978-1990). Rev Esp Pediatr 2000; Vol 56. Nº 334. Págs 314-320.
10. Agnes Bankier and Catherine M. Rose. Et als. (Drs. Ségolène Aymé, Juan Chemke, David M. Danks, Dian Donnai, Robert J. Gorlin, Kazimierz Kozlowski, Hartmut Menger, Pierre Maroteaux, David B. Pitt, John G. Rogers, Maureen Rogers, David O. Sillence, Jörgen Spranger, Ravi Savarirayan. POSSUM Web. Murdoch Childrens Research Institute, Royal Children's Hospital, Melbourne, Australia. 1984-2004 Murdoch Childrens Research Institute, www.possum.net.au.
11. E. Bermejo Sánchez, M.L. Martínez Frías «Vigilancia epidemiológica de anomalías congénitas en España en el periodo 1980-1999». BOLETÍN DEL ECEMC. Revista de Dismorfología y Sindromología. Serie IV, nº 5,2000. Págs: 27-98.
12. E. Bermejo Sánchez, M. L. Martínez-Frías «Vigilancia epidemiológica de anomalías congénitas en España en los últimos 21 años» (Periodo 1980-2000). BOLETÍN DEL ECEMC: Revista de Dismorfología y Epidemiología. Número especial: 25 años (1976-2001) Pág. 47-119.
13. Birth Defects Encyclopedia. Edited by M. L. Buyse. Dover, MA: The Center for Birth Defects Information Services, Inc., and Blackwell Scientific Publications, 1990.
14. OMIM® is authored and edited at the McKusick-Nathans Institute of Genetic Medicine, Johns Hopkins University School of Medicine, under the direction of Dr. Ada Hamosh http://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim/.
15. de Vries BB, White SM, Knight SJ, Regan R, Homfray T, Young ID, Super M, McKeown C, Splitt M, Quarrell OW, Trainer AH, Niermeijer MF, Malcolm S, Flint J, Hurst JA, Winter RM (2001) Clinical studies on submicroscopic subtelomeric rearrangements: a checklist. J Med Genet 38:145-150.
16. de Vries BB, Winter R, Schinzel A, Ravenswaaij-Arts C. Telomeres: a diagnosis at the end of the chromosomes. J Med Genet (2003)40:385-398.
17. Giangreco CA, Steele MW, Aston CE, Cummins JH, Wenger SL. A simplified six-item checklist for screening for fragile X syndrome in the pediatric population. J Pediatr. 1996 Oct;129(4):611-4.

8

Panhipopituitarismo en el recién nacido

F. MORENO, C. NAVARRO, R. VERDEGUER, V. ALBIACH

INTRODUCCIÓN

El hipopituitarismo se define como la insuficiencia parcial o completa de la secreción hormonal hipofisaria por afectación de la hipófisis o del hipotálamo. Cuando se afecta la secreción de todas las hormonas recibe el nombre de panhipopituitarismo. Las distintas causas varían en función de la edad, pudiendo deberse a factores genéticos hereditarios, alteraciones anatómicas adquiridas, inflamación, neoplasias o lesiones vasculares[1,2].

En los niños la deficiencia múltiple de hormonas hipofisarias es rara, con una incidencia inferior a 3 casos por millón y año.

La hipófisis es una glándula que está situada en la base del cerebro por debajo del hipotálamo, en una depresión del hueso esfenoides llamada silla turca. Está formada por una región anterior, o adenohipófisis, que se divide en pars distalis, pars intermedia y pars tuberalis; y una posterior, o neurohipófisis, formada por la pars nervosa o lóbulo posterior y el infundíbulo (tallo y eminencia media). Ambas regiones tienen orígenes embriológicos distintos:

- La adenohipófisis deriva de la evaginación de la placa ectodérmica del techo de la cavidad oral. A partir de la migración de estas células de la línea media se formará la bolsa de Rathke que se dirigirá hacia el suelo del diencéfalo, lo cual ocurre aproximadamente en la tercera semana de gestación. La bolsa de Rathke pierde su conexión con la cavidad bucal en el segundo mes de gestación[1,2].

- La neurohipófisis consiste en tejido neural que desciende desde el suelo del tercer ventrículo hasta unirse con la bolsa de Rathke. Las células de la evaginación diencefálica dan lugar a las células de la glia mientras que las fibras nerviosas crecen desde los núcleos supraóptico y paraventricular hacia la neurohipófisis. (Fig. 1).

En la adenohipófisis se distinguen cinco tipos de células que se encargan de sintetizar y liberar hormonas a la circulación sistémica[3,4]:

– Células somatotropas: hormona de crecimiento (GH).
– Células corticotropas: hormona adrenocorticotropa (ACTH).
– Células tirotropas: hormona estimuladora del tiroides (TSH).
– Células gonadotropas: hormona luteinizante (LH) y hormona folículo-estimulante (FSH).
– Células lactotropas: prolactina (PRL).

La regulación de la adenohipófisis depende de una serie de neuropéptidos estimuladores e inhibidores que se producen en el hipotálamo. Estas hormonas reguladoras son transportadas a la adenohipófisis a través del sistema de circulación portal que une el hipotálamo con la hipófisis y son:

– GHRH (estimulante de GH).
– CRH (estimulante de ACTH).

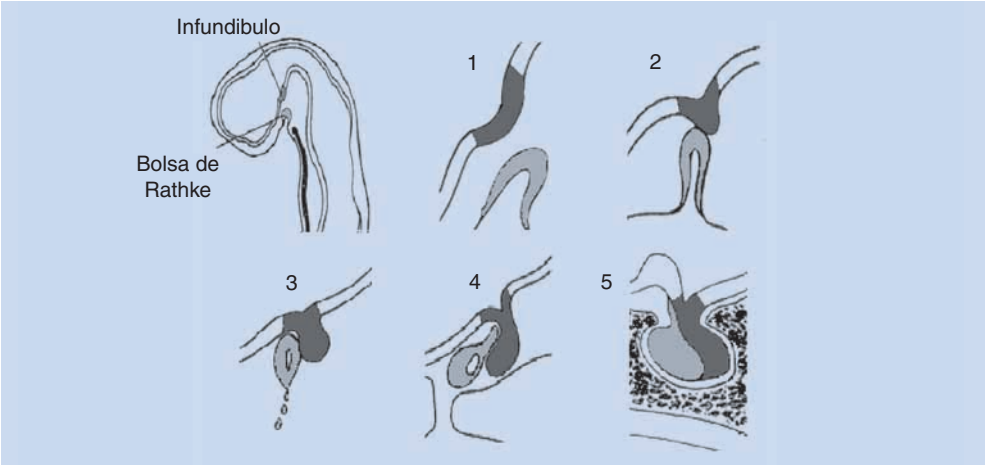


FIG. 1-. Desarrollo embriológico de la hipófisis.

– TRH (estimulante de TSH).
– GnRH (estimulante de gonadotrofinas).

Además existen otros péptidos que pueden tener acciones reguladoras, como es el caso de la hormona antidiurética (ADH), que actúa sinérgicamente con la CRH para promover la secreción de ACTH.

La secreción de PRL se regula por la dopamina, que actúa inhibiendo su liberación al torrente sanguíneo.

Así mismo, se producen mecanismos de retroalimentación negativa, de tal modo que las hormonas liberadas en las glándulas diana inhiben la secreción de sus respectivos factores reguladores hipotalámicos e hipofisarios.

Desde la neurohipófisis se secreta la hormona antidiurética arginina vasopresina (ADH) y la oxitocina. Ambas se sintetizan en el hipotálamo y se transportan a lo largo del tallo neurohipofisario hasta la hipófisis posterior. La secreción de estas hormonas ocurre en respuesta a estímulos neurohipofisarios. (Fig. 2.)

Cualquier afectación de la hipófisis, disrupción del tallo hipofisario o afectación del hipotálamo puede provocar un defecto de producción de las hormonas hipofisarias.

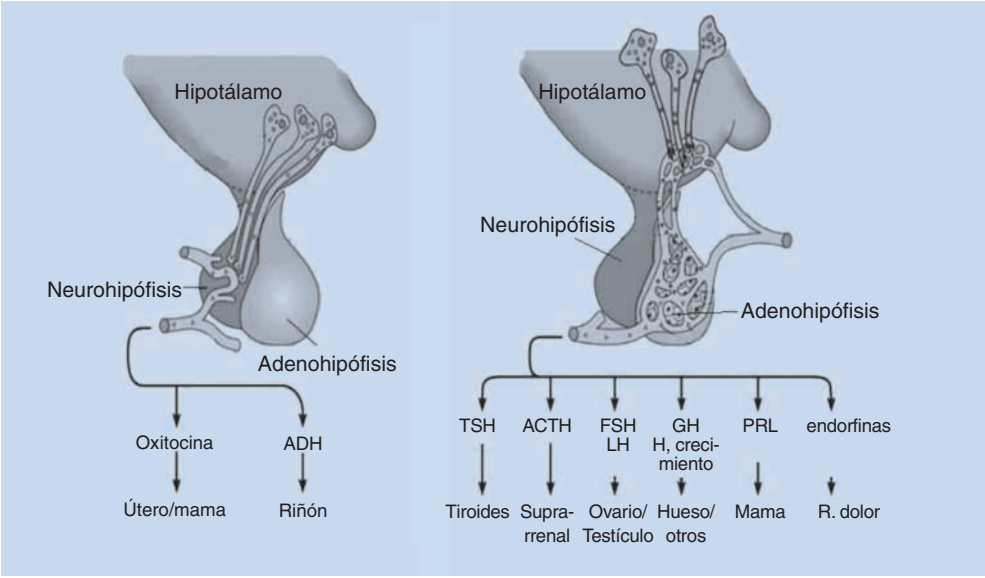


FIG. 2-. Secreción hormonal hipotálamo-hipofisaria.

La presentación clínica del hipopituitarismo varía bastante en función de la edad del paciente, del déficit específico de hormona que se produzca y del tiempo de instauración[5]. Como regla general, ante el diagnóstico de déficit de una única hormona hipofisaria se debe estudiar el resto de los ejes hormonales.

Aunque la morbilidad depende de la causa subyacente, el diagnóstico y el establecimiento de un tratamiento sustitutivo adecuado y precoz disminuyen considerablemente sus índices.

ETIOLOGÍA

El déficit múltiple o combinado de hormonas hipofisarias en el periodo neonatal pueden ser causados por:

- Accidentes perinatales: Expulsivo traumático, asfixia perinatal, parto de nalgas, etc.[1] El hipopituitarismo secundario a traumatismo puede manifestarse años después de la lesión.
- Alteraciones genéticas. Pueden producir:
  - Déficit en la producción de hormonas hipofisarias o hipotalámicas.
  - Inadecuado reconocimiento de las hormonas reguladoras por parte de los receptores. Los trastornos a nivel del receptor o del posreceptor ocasionan un cuadro clínico similar al producido por el déficit hormonal en cuestión. La diferencia radica en que en este caso la hormona estará presente con niveles superiores a lo normal[4].
  - Síntesis de hormonas anómalas.
  - Defecto en los factores de trascripción que regulan la diferenciación embriológica y maduración de las células del hipotálamo y de la hipófisis. Los factores de trascripción suelen controlar el desarrollo de varias células de la hipófisis, por lo que las mutaciones en estos factores generalmente producirán déficit múltiple de hormonas hipofisarias. En algunos casos, estos factores controlan además el desarrollo de otros tejidos diferentes de la hipófisis, y se pueden observar alteraciones asociadas de otros órganos[4,5]. El mecanismo de transmisión puede ser autosómico recesivo, autosómico dominante o ligado al cromosoma X[4].
- Alteraciones en el desarrollo del SNC:
  - Anencefalia.
  - Holoprosencefalia.
  - Otras.

- Aplasia o hipoplasia hipofisaria:
  - Sección del tallo hipofisario: Puede ser secundaria a un traumatismo craneal pero en ausencia de complicaciones perinatales, con hipoplasia hipofisaria, tallo no descendido y neurohipófisis ectópica, se puede considerar que existe una agenesia del tallo[6].
  - Neurohipófisis ausente o ectópica: La ausencia congénita de la hipófisis es muy rara. Las alteraciones en la formación del cerebro, los defectos en el cuerpo calloso, el labio leporino, el hipertelorismo y la hipoplasia del nervio óptico se pueden asociar con grados variables de displasia y aplasia de la hipófisis[1].

ALTERACIONES GENÉTICAS QUE PRODUCEN DÉFICIT MÚLTIPLES ADENOHIPOFISARIOS (TABLA 1)

Déficit múltiple de hormonas de la hipófisis sin afectación de otros órganos

*PIT-1 o POU1F1 (MIM*173110)*

El gen *PIT-1* también se conoce como *GHF1* (GH factor 1), y ha sido designado como *POU1F1* (dominio POU, clase 1, factor de trascripción 1). El *POU1F1* es un factor de trascripción de 290 aminoácidos que se expresa en la adenohipófisis durante el desarrollo fetal y a lo largo de la vida. Se encuentra localizado en el cr3p11[1]. Esta proteína se expresa exclusivamente en los núcleos de las células lactototropas, somatotropas y tirotropas, que representan el 80% de la adenohipófisis[7].

Las mutaciones en *POU1F1* fueron las primeras en describirse como causantes de un déficit hormonal múltiple de la hipófisis.

El primer caso con déficit hipofisario múltiple en el hombre, secundario a mutación del gen POU1F1, fue descrito por primera vez por Tatsumi en 1992[8].

Se han descrito varias mutaciones en este gen, cada una asociada a un fenotipo clínico característico. La mayoría tienen un patrón de herencia recesivo[8]; entre las autosómicas dominantes la más común es la mutación de Arg271Trp[4] descrita por Redovick en 1992[8].

Las mutaciones en este gen producen hipoplasia de la adenohipófisis, con déficit de GH, PRL, y TSH[3], pero no de LH, FSH o ACTH[4]. Se caracteriza por un crecimiento fetal casi normal con una afectación severa del crecimiento posnatal[4]. La respuesta de la GH al estímulo con GHRH es nula[7].

Tabla 1. – Mutaciones humanas causantes de desarrollo y función anormales del eje hipotálamo-hipófisis

1– Deficiencia combinada de hormonas hipofisarias (DCHH)

Gen	Déficit hormonal	Anomalía asociada
PIT-1 o POU1F1 Cr. 3p11	GH, PRL y TSH	AH: Pq o Nr
PROP-1 Cr. 5q35	LH, FSH, GH, PRL y TSH, y a veces ACTH	AH: Pq, Nr o Au

2- Síndromes específicos

Gen	Síndrome asociado	Anomalía asociada
HESX1 Cr.3p21	Displasia septo-óptica	Ausencia de infundíbulo y agenesia del cuerpo calloso. AH hipoplásica y NH ectópica
LHX3 Cr.9q34	DCHH (GH, FSH, LH, TSH y PRL)	AH: Pq, Nr o Au. Cuello corto y rotación cervical limitada
LHX4 Cr.1q25	DCHH (GH, TSH y ACTH)	AH: Pq. NH ectópica y alteraciones en el cerebelo
SOX3	IGHD	AH hipoplásica, hipoplasia infundibular y NH ectópica. Retraso mental
GL12 Cr.2q14	Déficit variables	Holoprosencefalia y déficit múltiples de la línea media
GL13		Síndrome de Pallister-Hall
PitX2	GH, ± PRL.	Síndrome de Rieger

Adenohipófisis: AH. Neurohipófisis: NH. Pequeña: Pq. Normal: Nr. Aumentada: Au.

El tamaño de la glándula es normal al nacimiento, pero en la edad adulta disminuye a un tercio de la normalidad. No se ha encontrado relación entre el tamaño de la hipófisis y el tipo de mutación[7].

*PROP-1 (Prohept ot Pit1) (MIM*601358)*

Este gen se localiza en el cr5q y codifica una proteína que se expresa en las células encargadas de secretar GH, PRL y TSH. Es la causa hereditaria más frecuente de deficiencia múltiple de hormonas de la adenohipófisis, y se encuentran mutaciones en el 50% de los pacientes afectos de déficit múltiple[1].

Las mutaciones se heredan generalmente con un patrón autosómico recesivo, y se han descrito hasta ocho tipos de mutaciones[1].

Las mutaciones inactivantes del PROP-1 producen hipoplasia de la adenohipófisis, con déficit parcial o completo de LH, FSH, GH, PRL y TSH, con función de la ACTH preservada. El fenotipo varía mucho de unas personas a otras, incluso presentando la misma mutación, aunque en general depende del tipo de mutación y de la edad del paciente. La respuesta al test de estimulación con GHRH es variable, y no parece depender del tipo de mutación[1,3,7].

En general, a pesar de la variabilidad individual, predomina un fenotipo hipogonadal. La pubertad con frecuencia se retrasa o está ausente, con una respuesta muy disminuida de la LH y la FSH al test de GnRH. Algunos inician la pubertad de forma espontánea, y desarrollan después características de hipogonadismo central simulando una causa adquirida[1,8,9].

Aunque la hipófisis es de tamaño normal o pequeña, se han descrito casos con glándulas hipofisarias muy hiperplásicas, con lesiones quísticas que obligan a la realización del diagnóstico diferencial con procesos tumorales y que suelen posteriormente involucionar hasta el desarrollo posterior de una silla turca vacía. La neurohipófisis no es ectópica[1,4,7].

La afectación del eje corticotropo se desconoce si es secundaria a un desgaste de las células corticotropas o si es el resultado de la degeneración de la adenohipófisis que se produce tras su hipertrofia ya que PROP-1 no se expresa en células corticotropas[7,10].

La disminución de la velocidad de crecimiento suele ser patente a partir de los 3 años, con un crecimiento fetal normal, y normalmente no iniciarán la pubertad. Presentan importante desviación de la talla, de hasta –10 DE, con proporciones eunucoides[1].

El motivo de sospecha suele ser la talla baja (80%), y con menor frecuencia será el hipotiroidismo (20%), o el hipogonadismo y la insuficiencia adrenal[1].

*Autosómico recesivo (MIM*241540)*

Déficit de hormonas estimulantes del hipotálamo y a veces diabetes insípida. Las pruebas de imagen muestran un tallo hipofisario pequeño y neurohipófisis ectópica[4].

*Ligado al cromosoma X (MIM*312000)*

Gen localizado en Xq25-q26. Se asocia con déficit de GH, TSH, LH, FSH y ACTH[4].

Déficit múltiple de hormonas de la hipófisis con afectación de otros órganos

*HESX1 (MIM*601802)*

También llamado RPX (RathKe's pouch homeobox)[8,9].

Sus anomalías se transmiten con carácter autosómico recesivo[4]. El gen se localiza en el cr3p21.2 y juega un papel importante en el desarrollo de los nervios ópticos así como de la hipófisis[7].

Se trata de un marcador de trascripción que aparece temprano en la hipófisis primitiva y que disminuye coincidiendo con la aparición de células específicas de la misma, hasta desaparecer en la adenohipófisis madura[1]. Su expresión es anterior a las de PROP-1 y más extendida, se puede encontrar en múltiples órganos, como hígado y cerebro[7].

Produce un fenotipo complejo, con hipoplasia de la adenohipófisis, déficit de hormonas del hipotálamo y en ocasiones diabetes insípida. Se asemeja a la displasia septo-óptica con anoftalmia o microftalmia y asocia anomalías del cuerpo calloso y del septo pelúcido. En los estudios de imagen se observa un tallo hipofisario pequeño con una adenohipófisis pequeña, y neurohipófisis ectópica[1,3,4,7].

Displasia septo-óptica o síndrome de De Morsier

Descrito por primera vez por Reeves en un niño de 7 meses con ausencia de septo pelúcido y alteraciones del nervio óptico[8].

El síndrome incluye hipoplasia del nervio óptico, defectos neurorradiológicos de la línea media (agenesia del cuerpo callosos y ausencia del septo pelúcido) e hipoplasia hipofisaria con hipopituitarismo[8]. También se ha visto asociado a diabetes insípida. La combinación de diabetes insípida y displasia septo-óptica es sugestivo de defecto hipotalámico que resulta en deficiencia de hormonas estimulantes hipotalámicas y ADH[6].

Se relaciona con el gen HESX1, aunque la mayoría de los casos de displasia septo-óptica acaban siendo esporádicos, sin llegar a aislarse una causa genética[3].

El 91% de los pacientes presentan déficit de GH, y el 64% déficit de múltiples hormonas. La diabetes insípida central aparece en el 10-16% de los casos, y normalmente se asocia con déficit múltiple de hormonas. La pubertad suele ser normal, aunque puede que se adelante. Además suelen presentar niveles de PRL basales y tras estímulo elevados[7,11].

*PITX2 (RIEG1) (MIM*180500)*

Las mutaciones de este gen son de transmisión autosómica dominante y asocian displasia del iris, microcórnea, estenosis del ano, hipodontia, hernia umbilical, hipospadias y retraso mental con déficit variables de hormonas de la adenohipófisis (síndrome de Rieger)[4,9].

*LHX3 (MIM*600677)*

Factor de trascripción con gen localizado en Cr 9q. Las mutaciones a este nivel tienen una transmisión autosómica recesiva[4] y producen panhipopituitarismo con función de la ACTH intacta[8]. Además asocian defectos en la rotación del cuello, como consecuencia de una columna cervical rígida[1,4]. En las pruebas de imagen se observa una adenohipófisis que puede ser de tamaño variable.

SOX 3 (OMIM 313430)

Mutaciones de este gen dan fenotipos variables con déficit de hormonas hipofisarias incluida ACTH, retraso mental y dismorfias faciales[8].

GL13 (OMIM 165240). Sdr Pallister- Hall

Autosómico dominante con expresión variable. Asocia hamartoma hipotalámico, polidactilia, displasia renal, cardiopatía congénita, ano imperforado, 4º metacarpiano corto, displasia de uñas y grados variables de déficit hormonales de la hipófisis anterior y posterior. Puede cursar con pubertad precoz (Tabla 2).

PRESENTACIÓN CLÍNICA

Depende de la edad, la etiología, el déficit de hormona que exista y el tiempo de instauración[1,3,5]. Puede que la presentación sea insidiosa e inespecífica[3]. Los hipopituitarismo de causa genética producen los fenotipos más severos, aunque también se pueden observar síntomas tardíos, como ocurre en las mutaciones de PROP-1[1].

No todos los déficit están presentes al diagnóstico y pueden ir apareciendo secuencialmente de ahí la importancia de examinar periódicamente todos los ejes cuando se detecta un déficit hormonal hipofisario.

La presentación típica es un recién nacido a término, adecuado a la edad gestacional, que presenta un cuadro de hipoglucemia, ictericia prolongada, historia de un curso neonatal complicado, hiponatremia o hipogenitalismo.

La asociación de hipogenitalismo e hipoglucemia es muy sugestiva de hipopituitarismo congénito y deberá realizarse un estudio endocrinológico y resonancia magnética cerebral[12].

- Los signos de hipoglucemia, frecuentes en las primeras 24 horas de vida, pueden ser inespecíficos e incluyen letargia, inactividad, mal estado general, palidez, cianosis, apneas, distrés y convulsiones.
- La ictericia puede ser secundaria a hiperbilirrubinemia indirecta (como en el déficit de TSH) o directa (como en el déficit de GH o ACTH). Se caracteriza por ser prolongada y con una respuesta pobre a la fototerapia. También puede estar presente una ictericia colestásica con hepatomegalia. En biopsias hepáticas efectuadas a estos pacientes se ha objetivado hepatitis de células gigantes[14]. Se ha relacionado con el déficit de cortisol aunque el mecanismo fisiopatológico exacto es desconocido.
- La hiponatremia sin hipovolemia no responde a la restricción de fluidos. Al contrario de la hiponatremia que aparece en el déficit de 21-hidroxilasa, se caracteriza por asociar potasio bajo o dentro de los límites de referencia.

- El hipogenitalismo es secundario al déficit de gonadotropinas y/o de GH. El micropene al nacimiento indica que el hipopituitarismo debe haber empezado temprano en la vida fetal[12].
- El déficit de ACTH da lugar a los síntomas de mayor gravedad. Cuando se establece de forma aguda dará lugar a un cuadro de hipotensión, shock, vómitos, hipoglucemia e hiponatremia dilucional[1].
  Cuando se sospeche por la clínica un déficit de ACTH se deberá iniciar tratamiento con glucocorticoides previa determinación de los niveles de ACTH y cortisol.
- La diabetes insípida se ha asociado con hipopituitarismo idiopático en pacientes con una historia de trauma al nacimiento o parto de nalgas, y la etiología puede ser una sección del tallo hipofisario al nacimiento.

TRATAMIENTO

Corrección de la hipoglucemia

- Iniciar alimentación, aumentar la frecuencia y/o el volumen de la misma.
- Si precisa, se administrará glucosa intravenosa, inicialmente con bolus de 2 ml/Kg de glucosado al 10% y si no fuera suficiente se administrará perfusión de glucosa a 5-6 mg/Kg/min (si precisa aportes > 8 mg/Kg/min se sospechará hiperinsulinismo) hasta que se establezca un tratamiento hormonal sustitutivo que permita mantener la glucemia por encima de 50 mg/dl[10].

Tratamiento sustitutivo de los déficit hormonales.

- Hidrocortisona[5]: 8-10 mg/m^2/día en 2-3 dosis.

En caso de enfermedad intercurrente la dosis de mantenimiento se deberá duplicar o triplicar, o incluso administrar de forma parenteral. En caso de crisis adrenal se precisarán dosis más altas. Se deberá volver a la dosis de mantenimiento tan pronto como el cuadro del paciente lo permita. Se debe instruir a los padres para realizar de forma adecuada las modificaciones del tratamiento y consultar en caso de no ser posible la administración oral del fármaco o en situaciones de estrés importante.

- Levotiroxina: 8-10 µg/Kg/día.

La TSH no se encuentra elevada en los casos de hipotiroidismo secundario, de modo que no se puede usar como referencia para ajustar el tratamiento[1]. En el caso de déficit combinado de TSH y ACTH se debe iniciar el tratamiento con hormona tiroidea siempre después de haber iniciado los glucocorticoides, ya que la hormona tiroidea en sujetos con hipotiroidismo aumenta las necesidades de glucocorticoides en situaciones de estrés[1].

- Propionato de testosterona: 25 mg/mes i.m. (3 dosis).

La administración de testosterona intramuscular en pauta corta de tres dosis para el tratamiento del micropene parece ser más efectiva en los primeros 6 meses pero puede retrasarse hasta el año de edad.

- GH: 0'2 mg/día s.c.

En la mayoría de los casos el tratamiento con GH no se iniciaba de forma precoz, sin embargo, su inicio puede estar indicado antes para mantener unos adecuados niveles de glucemia, y mejorar la calidad de vida.

- DDAVP: diluida 1:10 en suero fisiológico.
  - Intranasal 0'25 µg/12 h. aumentando gradualmente (máx. 5-20 µg/12 h).
  - Subcutánea: 0'02 µg/12 h aumentando gradualmente según respuesta.

En casos de diabetes insípida la dosis de desmopresina es muy variable y dependerá de la osmolaridad, balance hídrico, diuresis, iones, etc. Se puede precisar la administración de vasopresina en perfusión continua i.v., diluida en suero salino y con dosis inicial de 1 mU/Kg/h (dosis normal: 0'5-2 mU/Kg/h).

El tratamiento adecuado del hipopituitarismo disminuye la morbimortalidad de estos pacientes presentando un buen pronóstico a largo plazo.

BIBLIOGRAFÍA

1. Melmed S, Kleinberg D. *Anterior Pituitary*. En: William's textbook of Endocrinology. Ed.: Saunders. Philadelphia, 2003:177-279.
2. Hamilton B, Salzman K, Osborn A, et al. *Anatomic and pathologic spectrum of pituitary infundibulum lesions*. Am J Roentgenol 2007;188:223-32.
3. Wu W, Rosenfeld M G. *Development of the pituitary*. En: Endocrinology: 291-308.
4. Parks J S. *Genetic forms of hypopituitarism*. En: Saunders manual of Pediatric Practice. Ed.: Saunders. Philadelphia: 840-2.

5. Valero M A, Martin I. *Manual de diagnóstico y terapéutica en Endocrinología y Nutrición*. Servicio de Endocrinología Hospital Ramón y Cajal. 2004:66-70.
6. Yagi H, Nagashima K, Miyake H et al. *Familiar congenital hypopituitarism with central diabetes insipidus*. J Clin Endocrinol Metab 1994;78:884-9.
7. Parks J S, Brown M R, Hurley D L et al. *Heritable disorders of pituitary development*. J Clin Endocrinol Metab 1999;84:4362-70.
8. Kelberman D, Dattani M T. *Hypothalamic and pituitary development: novel insights into the aetiology.* European Journal of Endocrinology 2007;157:S3-S14.
9. Coohen L E, Redvick S. *Molecular Basis of Combined Pituitary Hormone Deficiencie*s. Endocrine Reviews 2002;23(4):431-42.
10. Mehta A, Dattani M T. *Congenital disorders of the hypothalamic-pituitary axis.* En: Brook's. Clinical Pediatric Endocrinology. Ed.: Blackwell Publishing. Oxford, 67-89.
11. Kaplan S. *Neonatal Hypopituarism*. En: Saunders manual of Pediatric Practice. Ed.: Saunders, Philadelphia: 843-4.
12. Nagasaki K, Ohashi T, Hiura M et al. *Neonatal identification of congenital hypopituitarism with an invisible pituitary stalk and pituitary aplasia: usefulness of early growth hormone replacement*. Clin Pediatr Endocrinol 2005;14(Suppl 24):93-96.
13. Mitchell E. Geffner, M D. *Hypopituitarism in Chilhood*. Cancer Control 2002; vol. 9 nº 3: 212-22
14. Choo-Kang L R, Sun C J, Counts D R. *Cholestasis and hypoglycaemia: manifestations of congenital anterior hypopituitarism*. Clin Endocrinol Metab 1996:2786-9.

9

Diagnóstico genético y bioquímico de la HSC en el periodo perinatal

B. EZQUIETA, B. CATÓN, B. FERREIRO, B. HUIDOBRO, L. SANTOMÉ

ASPECTOS GENERALES DE LA CUANTIFICACIÓN DE ESTEROIDES NEONATALES. TÉCNICAS DISPONIBLES Y LIMITACIONES. INTERFERENCIAS Y PURIFICACIÓN/ SEPARACIÓN PREVIA

La hiperplasia suprarrenal congénita (HSC) comprende un conjunto de desórdenes endocrinos hereditarios, que son consecuencia del déficit específico de alguna de las enzimas, o de las proteínas auxiliares y de transporte, que participan en la biosíntesis suprarrenal de cortisol y/o aldosterona. Como consecuencia, se produce una elevación en los niveles del metabolito previo al bloqueo enzimático. Cada uno de estos intermediarios esteroidogénicos puede ser considerado como marcador bioquímico específico para cada déficit enzimático y su determinación se emplea en el diagnóstico diferencial de la HSC. Sin embargo, la determinación de niveles de metabolitos esteroideos, apoyada normalmente en inmunoensayos, plantea ciertos retos que son necesarios comprender previamente. El conocimiento de los fundamentos de las pruebas del laboratorio, proporcionará al clínico las herramientas necesarias para una mejor interpretación y una detección precoz de posibles errores.

El inmunoensayo es la metodología aplicada con más frecuencia para las determinaciones hormonales ya que aglutina la especificidad del anticuerpo con la sensibilidad analítica del marcaje fluorescente, radiactivo o enzimático. Recientemente, la técnica de espectrometría de masas se ha introdu-

cido en el ámbito del cribado neonatal de desórdenes hereditarios y va desplazando a los inmunoensayos que, sin embargo, aún permanecen en la mayoría de los laboratorios tradicionales. Existen básicamente dos tipos de inmunoensayos: los competitivos y los no-competitivos o inmunométricos.

En los **inmunoensayos competitivos**, se añade a la muestra que contiene el analito a determinar, un anticuerpo anti-analito y un analito marcado (trazador, radiactivo en RIA o quimioluminiscente en CLIA). Ambos compiten por la unión al anticuerpo que está en concentración limitante. El fundamento de los ensayos competitivos está en que la cantidad de señal detectada es **inversamente proporcional** a la cantidad de analito. Por ello si existe algún elemento que interfiera en la unión anticuerpo-trazador (diferente al analito a determinar, como drogas o anticuerpos endógenos) se producirá una disminución en la señal detectada, que se traducirá en un falso aumento de la concentración del analito.

En los **inmunoensayos no competitivos o inmunométricos**, el anticuerpo anti-analito está marcado y por lo tanto la señal detectada será **proporcional** a la concentración de analito. El más utilizado en determinaciones hormonales es el **«tipo sandwich»**, en el que el analito a cuantificar se une a un anticuerpo inmovilizado en un soporte (anticuerpo de captura). Después se añade un segundo anticuerpo marcado (anticuerpo de detección), que se une a un epítopo diferente del analito y es el que genera una señal analítica. La señal puede ser radioactiva (IRMA), enzimática (ELISA) o quimioluminiscente (ICMA). Con este tipo de ensayo se **incrementa la especificidad** ya que se requieren dos uniones específicas del analito. En estos ensayos, la interferencia producida por los autoanticuerpos endógenos (como los antitiroglobulina citados anteriormente), produce una disminución de la señal que se refleja en una falsa disminución del resultado. Aparte del «**efecto prozona**» que produce resultados falsamente disminuido si la concentración de analito es tan elevada que los anticuerpos de captura y detección se unen por separado a estas moléculas y sólo afecta a los no competitivos, las interferencias por **anticuerpos endógenos** afectan a ambos sistemas, positiva o negativamente según se trate de uno u otro método.

Estos efectos citados pueden ser importantes para analitos de naturaleza peptídica, pero los **esteroides**, que ahora nos ocupan, están sujetos a otro tipo de problemática derivada especialmente de la **baja inmunogenicidad** de estas hormonas que son moléculas pequeñas. Son habituales las **reacciones cruzadas** entre la molécula a determinar, sus conjugados y otros esteroides estrechamente relacionados detectando estos ensayos un número elevado de falsos positivos. Esta **especificidad limitada** es clínicamente re-

levante cuando la concentración de la hormona a cuantificar está en baja proporción respecto al interferente. En este caso serán necesarias **extracciones y purificaciones** en columna cromatográfica para conseguir aislar este compuesto y evitar la reacción cruzada con esteroides presentes en concentraciones mucho mayores. Por ejemplo: 17-OH-progesterona frente a DHEA, cortisol o 17-OH-pregnenolona.

La **espectrometría de masas** es una técnica de detección física de compuestos químicos ionizables cuya sensibilidad analítica es comparable a los inmunoensayos pero tiene una especificidad analítica más alta ya que identifica a cada compuesto por su **particular relación carga/masa**. Con esta tecnología se puede, además, incrementar el número de metabolitos detectados con una cantidad mínima de muestra. La espectrometría de masas requiere un proceso de separación previo que normalmente consiste en una cromatografía de gases o de líquidos (de elección para esteroides). Esta técnica ya se ha implementado como herramienta de segundo nivel en el cribado neonatal de HSC y recientemente se está empezando a utilizar en el diagnóstico de desórdenes hormonales como la HSC. Su principal virtud está en la **gran especificidad** con la que permite obtener el perfil de esteroides suprarrenales, característico de cada déficit enzimático pero no está exenta de limitaciones. De hecho, su enorme especificidad hace que se puedan detectar las diferentes isoformas de algunas hormonas (GH o LH) y están por establecerse las clínicamente relevantes, al igual que los protocolos, guías de trabajo y recursos educativos necesarios para su correcta implementación.

Las determinaciones del laboratorio clínico no están exentas de errores, que pueden aparecer a lo largo de todo el proceso analítico. Los **errores preanalíticos** surgen antes de comenzar el ensayo, por problemas inherentes al paciente (postura, ejercicio físico, ingestión de alimentos o fármacos, etc.) o a la extracción de la muestra de sangre (hemólisis, contaminaciones, etc.). Los **errores analíticos** proceden fundamentalmente de interferencias inherentes a los ensayos o a las muestras en sí mismas como el **efecto matriz** que hace que un ensayo optimizado para un tipo de muestra no deba ser utilizado con otro tipo de muestra. Los **errores postanalíticos**, surgen en el proceso de generación y comunicación de los resultados (cálculos, informes, unidades de medida, etc.).

Previo a su uso en el ámbito clínico, los test de laboratorio deben validarse analíticamente, en un proceso que asegure un correcto funcionamiento de la «mecánica» del ensayo, a través de la evaluación de sus propiedades analíticas: sensibilidad, especificidad y reproducibilidad. La

sensibilidad analítica hace referencia a cómo se comporta el test a bajas concentraciones del analito. La **concentración mínima detectable** (nivel de analito que estadísticamente difiere de cero) y **límite de cuantificación o sensibilidad funcional** (mínima concentración de analito a la que se consigue un coeficiente de variación inter-ensayo menor del 20%) son diferentes métodos estadísticos para determinar el funcionamiento de la técnica cuando la concentración del analito se aproxima a cero. La **especificidad analítica** describe la capacidad de un test de detectar el analito de interés, evitando otras sustancias interferentes, constituye un importante escollo para las determinaciones de esteroides cuyos ensayos comerciales se basan generalmente en inmunoensayos. La baja inmunorreactividad de los esteroides obliga al uso anticuerpos policlonales contra distintos epítopos de la molécula o contra sus proteínas transportadoras, que tienen reactividad cruzada con otras moléculas. El empleo de anticuerpos monoclonales tampoco parece ser la solución ideal puesto que muchas hormonas presentan isoformas con actividad biológica. La **reproducibilidad analítica** se puede medir a través de los coeficientes de variación (CV) tanto intraensayo como interensayo. El CV es mínimo en la región central del rango de medida y máximo en los extremos y este aspecto debe considerarse para la elección del método que mejor se ajuste en función de los valores de analito que se van a medir.

Los ensayos clínicos para evaluar pruebas de laboratorio permiten objetivar si un test en particular proporciona la información deseada en la situación clínica planteada. Tras el proceso de **validación clínica** se pasa a obtener una estimación de las propiedades diagnósticas del test en su aplicación a dichas patologías. La **sensibilidad diagnóstica** (tasa de verdaderos positivos entre el conjunto de enfermos) y la **especificidad diagnóstica** (tasa de verdaderos negativos entre el conjunto de sanos), son **probabilidades *a priori*** del test y por lo tanto, no deben emplearse como criterios en el proceso diagnóstico porque en ese momento (prediagnóstico) aún se desconoce el verdadero estatus del paciente. En este caso son mucho más útiles los **valores predictivos**, tanto negativos como positivos, que nos indican la probabilidad de que un individuo esté sano (o enfermo) si el resultado del test es normal (o patológico). Debe puntualizarse que estas **probabilidades *a posteriori*** son altamente **dependientes de la prevalencia** (probabilidad a priori de la patología). Por ejemplo: la 17-OH-progesterona como prueba de cribado neonatal para la HSC en población general (baja prevalencia) es muy sensible. Sin embargo, aunque es relativamente específica, su positividad no confirma la enfermedad, para lo cual, se necesita de una prueba aún más específica (estudio molecular o prueba funcional). Cuando se aplica

un test a un grupo con muy baja prevalencia de la enfermedad, casi todos serán sanos y por lo tanto habrá una alta tasa de falsos positivos. Si el mismo test se emplea en un grupo con una alta prevalencia, la tasa de falsos positivos será necesariamente menor, incrementándose el valor predictivo positivo. Es por ello tan importante que la sospecha clínica se apoye en evidencias suficientes, ya que de esta manera estamos incrementando la probabilidad *a priori* de la patología en nuestro grupo de pacientes.

Para la valoración de las **propiedades clínicas de un test** son útiles la construcción de **curvas ROC**, que describen la capacidad diagnóstica de una prueba en función del punto de corte o límite de decisión empleado, y las **razones de probabilidad** (***Likelihood ratios***), tanto positivas como negativas. La razón de probabilidad positiva estima cuántas veces es más probable encontrar un resultado patológico en un individuo afecto, respecto a uno sano. Ambas integran la información de la sensibilidad y la especificidad, permiten hacer comparaciones entre distintos test y no son dependientes de la prevalencia de la enfermedad. No existe, sin embargo, un criterio óptimo para la elección de un test y cada caso exigirá al clínico (asesorado por el laboratorio) la valoración del impacto que tiene el test en el manejo del paciente y de las repercusiones que los posibles falsos positivos o negativos puedan tener.

La interpretación de los resultados de los test de laboratorio se realiza habitualmente mediante comparación con valores o **intervalos de referencia** (IR) estimados a partir de población sana (Tablas 1 a 10) (Soldin S.J. y cols., 2007) se recogen datos relativos a esteroides. También pueden consultarse las recomendaciones recogidas en Argente, Carrascosa, Gracia, Rodríguez (2000). Los IR, a pesar de ser una herramienta muy práctica, por-

Tabla 1. – Intervalos de referencia de esteroides suprarrenales. Cortisol

	Niño		Niña	
Edad	µg/l	nmol/l	µg/l	nmol/l
5º día	6-156	16-431	6-156	16-431
2-12 meses	20-181	54-499	20-181	54-499
2-13 años	21-181	57-499	21-181	57-499
14-15 años	21-181	57-499	20-274	54-756

Tomado de Soldin SJ. y cols. (2007)

Tabla 2. – Intervalos de referencia de esteroides suprarrenales. Dehidroepiandrosterona (DHEA)

	Niño		Niña	
Edad	µg/dl	nmol/l	µg/dl	nmol/l
0-1 día	320-1100	11-39	400-1200	16-42
1-7 días	90-870	3-30	120-930	4-32
7-28 días	45-580	1,5-20	90-580	3-20
1-12 meses	9-290	0,3-10	17-170	0,6-6
1-4 años	12-90	0,4-3	20-45	0,7-1,6
4-10 años:	**Niño**		**Niña**	
P1	25-300	0,9-10	12-200	0,4-7
P2	50-580	1,8-20	60-1700	2-60
P3	150-640	4,5-22	125-1900	4,4-65
P4	190-730	6,5-25	170-1700	6-60
P5	230-730	8-25	220-810	7,5-28

Tomado de Endocrinology expected values. Esoterix endocrinology. Calabasas Hills (CA) 2002. Esoterix Inc. http://www.esoterix.com

Tabla 3. – Intervalos de referencia de esteroides suprarrenales. Dehidroepiandrosterona sulfato (DHEA-S)

	Niño		Niña	
Edad	µg/dl	µmol/l	µg/dl	µmol/l
0-1 mes	9-316	0,2-4,6	15-261	0,4-7,1
1-6 meses	3-58	0,1-1,6	< 2-74	< 0,1-2
7-12 meses	< 2-26	< 0,1-0,7	< 2-26	< 0,1-0,7
1-3 años	< 2-15	< 0,1-0,4	< 2-22	< 0,1-0,6
4-6 años	< 2-27	< 0,1-0,7	< 2-34	< 0,1-0,9
7-9 años	< 2-60	< 0,1-1,6	< 2-74	< 0,1-2
10-12 años	5-137	0,1-3,7	3-111	0,1-3
13-15 años	3-188	0,1-5,1	4-171	0,1-4,6

Tomado de Soldin SJ. y cols. (2007)

TABLA 4. – Intervalos de referencia de esteroides suprarrenales. Dihidrotestosterona (DHT)

	Niño		Niña	
Edad	ng/dl	pmol/l	ng/dl	pmol/l
Pretérmino	10-53	345-1828	2-13	69-448
Neonato a término	5-60	172-2069	2-15	< 69-517
1-7meses	a	a	b	b
Prepúberes	< 3	< 103	< 3	< 103
Púberes	Niño		Niña	
P1	< 3	< 103	< 3	< 103
P2	3-17	103-586	5-12	172-414
P3	8-33	276-1138	7-19	241-655
P4	22-52	759-1793	4-13	138-448
P5	24-65	828-2241	3-18	103-621

[a]Los niveles disminuyen rápidamente en la primera semana incrementándose hasta 12-85 ng/dl entre 30-60 días.

[b]Los niveles disminuyen durante el primer mes hasta < 3 ng/dl manteniéndose así hasta la pubertad.

Tomado de Endocrinology expected values. Esoterix endocrinology. Calabasas Hills (CA) 2002. Esoterix Inc. http://www.esoterix.com

TABLA 5. – Intervalos de referencia de esteroides suprarrenales. 17- Hidroxiprogesterona (17OHP)

	Niño		Niña	
Edad	ng/ml	nmol/l	ng/dl	nmol/l
< 1 mes	0,53-1,86	1,6-5,6	0,17-2,40	0,5-6,2
1-6 meses	0,35-1,57	1,1-4,8	0,25-1,10	0,8-3,3
7 meses-1año	0,06-0,40	0,2-1,2	0,05-0,47	0,2-1,4
1-3 años	0,02-0,19	0,1-0,6	0,03-0,51	0,1-1,5
4-6 años	0,01-0,34	< 1	0,04-0,34	0,1-1
7-9 años	0,01-0,45	< 1,4	0,04-0,44	0,1-1,3
10-12 años	0,01-0,34	< 1	0,03-0,33	0,1-1
13-15 años	0,23-0,82	0,7-2,5	0,02-0,72	0,1-2,2

Tomado de Soldin SJ. y cols. (2007)

Tabla 6. – Intervalos de referencia de esteroides suprarrenales. Deoxicorticosterona (DOCA)

	Niño/Niña	
Edad	ng/dl	nmol/l
Pretérmino 26-28 semanas	20-105	0,60-3,17
Neonatos a término	a	a
1-12 meses	7-49	0,21-1,46
2-10 años	2-34	0,06-1,03
11-14 años	2-19	0,06-0,57

[a]Niveles elevados hasta 1ª semana

Tomado de Endocrinology expected values. Esoterix endocrinology. Calabasas Hills (CA) 2002. Esoterix Inc. http://www.esoterix.com

Tabla 7. – Intervalos de referencia de esteroides suprarrenales. 11- Deoxicortisol (11DOC)

	Niño/Niña	
Edad	µg/dl	nmol/l
Pretérmino 26-28 semanas	0,110-1,376	3,2-39,6
Pretérmino 31-35 semanas	0,048-0,579	1,4-16,7
Neonato 3 días	0,013-0,147	0,4-4,2
1-12 meses	0,01-0,156	0,3-4,5
Prepúberes	0,02-0,155	0,6-4,5
Púberes	0,012-0,158	0,3-4,6

Tomado de Endocrinology expected values. Esoterix endocrinology. Calabasas Hills (CA) 2002. Esoterix Inc. http://www.esoterix.com

Tabla 8. – Intervalos de referencia de esteroides suprarrenales. Pregnenolona

	Niño/Niña	
Edad	ng/dl	nmol/l
Pretérmino 26-28 semanas	260-2104	8,2-66,4
Neonato 1-7 días	150-2000	4,7-63,1
Prepúberes (a partir del 3º mes)	20-140	0,6-4,4
Púberes	10-150	0,3-4,7

Tomado de Endocrinology expected values. Esoterix endocrinology. Calabasas Hills (CA) 2002. Esoterix Inc. http://www.esoterix.com

TABLA 9. – Intervalos de referencia de esteroides suprarrenales. 17-Hidroxipregnenolona

	Niño/Niña	
Edad	ng/dl	nmol/l
Pretérmino 26-28 semanas	375-3559	11,3-106,9
Pretérmino 31-35 semanas	64-2380	1,9-71,5
Neonato 3 días	10-829	0,3-24,9
1-6 meses	36-763	1,1-22,9
6-12 meses	42-540	1,3-16,2
1-2 años	14-207	0,4-6,2
2-6 años	10-103	0,3-3,1
6-10 años	10-186	0,3-5,6
11-16 años	44-235	1,3-7,1

Tomado de Endocrinology expected values. Esoterix endocrinology. Calabasas Hills (CA) 2002. Esoterix Inc. http://www.esoterix.com

TABLA 10. – Intervalos de referencia de esteroides suprarrenales. Progesterona

	Niño/Niña			
Edad	ng/dl		nmol/l	
Pretérmino 26-28 semanas	18-640		0,57-20,35	
Pretérmino 31-35 semanas	84-1360		2,67-43,25	
1-7días	a		a	
1-10 años	7-52		0,22-1,65	
Púberes	Niño		Niña	
	ng/dl	nmol/l	ng/dl	nmol/l
P1	< 10-33	< 0,32-1,06	< 10-33	< 0,32-1,06
P2	< 10-33	< 0,32-1,06	< 10-55	< 0,32-1,76
P3	< 10-48	< 0,32-1,54	10-450	0,32-14,4
P4	10-108	0,32-3,46	10-1300	0,32-41,6
P5	21-82	0,67-2,62	10-950	0,32-30,4

[a]Niveles elevados en el neonato disminuyendo en la primera semana hasta los niveles prepuberales.
Tomado de Endocrinology expected values. Esoterix endocrinology. Calabasas Hills (CA) 2002. Esoterix Inc. http://www.esoterix.com

que simplifican la valoración de los resultados, presentan una serie de limitaciones a considerar. Se calculan a partir de poblaciones definidas, con un número discreto de individuos (especialmente en neonatos o en ancianos), cuyos límites de referencia estimados llevarán asociados una incertidumbre inversamente relacionada con el número de individuos estudiados. En parámetros con distribución «normal», lo más frecuente es calcular los IR a partir del 95% central de la distribución. Como contrapartida a su sencillez, este método genera un 5% de falsos positivos. Por todo ello los resultados analíticos siempre deben ser interpretados en el contexto clínico del paciente, siendo necesario incluso obviar estos límites si la situación clínica lo requiere.

Los conocimientos de fisiología y genética son especialmente importantes en la valoración de las determinaciones hormonales. Mientras que las variables fisiológicas de las hormonas (edad, sexo, ritmos circadianos, secreción pulsátil, etc.) están bien delimitadas, existen ciertos factores genéticos cuya implicación se ha descubierto más recientemente. Se sabe que el **procesamiento alternativo** de los exones es un mecanismo que origina múltiples isoformas de una misma hormona, así como la existencia de genes relacionados (como la GH). Algunas hormonas se **modifican postraduccionalmente** (glicosilación de gonadotropinas, proteolisis de las pre-prohormonas, etc.), en un proceso que altera su estructura química. Es importante conocer cuáles son las más activas fisiológicamente y cómo afectan esas modificaciones a nuestra capacidad de detectarlas.

Los sistemas endocrinos son altamente dinámicos, con muchas variables implicadas en la liberación de hormonas. Las pruebas de laboratorio nos proporcionan una imagen «estática» del sistema en un momento dado y su interpretación no siempre es sencilla. En ocasiones, será necesario realizar determinaciones adicionales o **pruebas dinámicas** que lleguen más allá del límite fisiológico para conocer el verdadero estatus del paciente. Las hormonas esteroideas suelen circular ligadas a proteínas **transportadoras** y sólo una pequeña proporción está biodisponible. Algunos test son capaces de detectar la fracción libre, mientras que otros detectan la concentración de hormona total, la cual se ve afectada por los niveles de proteína transportadora. Otras hormonas se transforman en sus **metabolitos activos** a nivel de tejidos periféricos, con lo que su concentración sistémica puede no ser un fiel reflejo del estatus clínico del paciente (testosterona a dihidrotestosterona).

Como conclusión, para obtener el máximo rendimiento de los test de laboratorio, es necesario un buen conocimiento tanto de las bases analíticas, como de los aspectos fisiológico-genéticos implicados. Existen una serie de

recomendaciones que el clínico debería estimar previamente a la solicitud del análisis, para evitar una petición indiscriminada:

- ¿Qué test solicitar? Selección en base a sus propiedades diagnósticas (sensibilidad y especificidad).
- ¿Cuál es la probabilidad a priori de la enfermedad? Sospecha clínica apoyada en evidencias que mejoran los valores predictivos del test.
- ¿En qué tipo de muestra? La que presente menor variabilidad.
- ¿Qué volumen de muestra se necesita? Especial importancia en pacientes pediátricos.
- ¿Cuando obtenerla? Existencia de ritmos circadianos, secreción pulsátil.
- ¿Cómo obtenerla? Determinación basal o test dinámico.
- ¿En qué situación clínica está el paciente? Estrés, medicación adicional, etc.
- ¿Cómo afecta el resultado del test al manejo del paciente?

ESTUDIOS GENOTÍPICOS PARA «DESCARTAR» HSC. GENOTIPO CYP21A2 EN POBLACIÓN NORMAL FRENTE A PACIENTES NEONATALES CON ELEVACIONES TRANSITORIAS DE 17OHP EN QUE SE DESCARTA HSC

El diagnóstico molecular dota de gran especificidad al diagnóstico sospechado clínica y bioquímicamente pero por esta misma cualidad será, en muy contadas ocasiones, una buena técnica para «descartar» un diagnóstico. Sólo en los casos en que nos encontremos ante enfermedades altamente monogénicas con una buena correlación genotipo/fenotipo, en las que además la base molecular sea muy homogénea, conocida y abarcable en un elevado porcentaje, podremos mediante genotipado hacer improbable, aunque no «descartar», la sospecha clínica. Por ejemplo, el test de diagnóstico genotípico que ha de emplearse como herramienta de segundo nivel tras el cribado neonatal de la fibrosis quística debe abarcar, al menos, el 80% de las mutaciones (nivel que no se alcanza en nuestro entorno utilizando kits comerciales de 36 mutaciones) para garantizar que, de no existir consanguinidad, un negativo para ambos alelos descarta un 96%.

En el caso de la HSC, afortunadamente, la homogénea base molecular de la enfermedad y la alta cobertura alcanzada con un cribado básico de 12 mutaciones recurrentes (White & Speiser 2000), 10 puntuales, deleciones y conversiones (superior al 90% en formas pierde-sal, descarta 99%) permite utilizarlo como herramienta para reducir notablemente la probabilidad de

la sospecha clínico/bioquímica. Sin embargo, existen dos inconvenientes muy importantes derivados de las propias características del locus de la 21OH (Speiser 2007) que obligan a garantizar la experiencia en su análisis e interpretación: la existencia en tandem de un pseudogén que obliga a garantizar la especificidad de la amplificación génica (Ezquieta y cols. 1995, 1996); y la posibilidad de reordenamientos que obligan a investigar la dosis génica (Ezquieta 2006). Por otro lado, debe disponerse también de una herramienta de análisis complementario para descartar consanguinidad, como el estudio de microsatélites (Ezquieta 1997). La implicación de otros genes no debe tampoco olvidarse (ver más adelante CYP11B1, POR reductasa).

En este sentido, y aparte de los estudios poscribado neonatal que se describen con más detalle en el siguiente apartado, hemos tenido ocasión de analizar el genotipo CYP21A2 en 46 pacientes neonatales de diversos hospitales del ámbito nacional con elevaciones transitorias de 17OHP que presentaban algún signo clínico (pierde-sal, infecciones, hipoglucemias, clitoromegalias, hiperpigmentación) que llevó a sospechar HSC. Los genotipos obtenidos en estos casos han sido los siguientes: en 42 se descartaron mutaciones en ambos alelos, 3 fueron portadores de la mutación leve V281L y uno portador de la variante Gln318Stop en una duplicación del gen (alelo normal) (*véase* más adelante).

Cualquier valoración genotípica en pacientes exige el conocimiento directo del comportamiento de la población normal frente al análisis realizado, más todavía si pretendemos dotar a la prueba del «poder» de descartar la enfermedad. En el caso de los estudios de HSC y en concreto del gen CYP21A2, que son los más frecuentemente realizados, existe una dificultad adicional derivada de las especiales caracterísaticas del locus. Existe una duplicación en tandem y junto al gen funcional se encuentra su pseudogén homólogo que no es «activo» y que al contener la mayoría de las mutaciones que son causantes del déficit, obliga a garantizar la amplificación específica del gen. Por otro lado, además de las mutaciones puntuales, existen alelos que portan híbridos de deleción y conversiones grandes del gen que son alelos no amplificables por PCR, por lo que en heterozigosis y en hemizigosis con mutaciones leves pueden pasar desapercibidos (Ezquieta y cols. 2002, 2008). Por último, hay algunas variantes puntuales no infrecuentes que se estudian en todos los cribados básicos que, de no incorporar un estudio complementario de conversiones y duplicaciones, pueden resultar falsamente leves como la variante leve P30L (que si asocia conversión en 5' es un alelo virilizante) o falsamente severas, como la variante Q318X (que en alelos con duplicación del gen es un alelo normal).

Hemos estudiados 185 individuos que han solicitado consejo genético por ser parejas de pacientes y portadores de HSC (Ezquieta y cols. 2006), en 167 no se había realizado ninguna determinación previa de 17OHP ni existían antecedentes de HSC por lo que resultaban representativos de la población general. Tres de ellos (3/167, 1,5% 1:55) resultaron portadores de mutación grave, de forma similar (p = 0,9) a la prevista en base a la frecuencia de afectos en nuestra población (1:12.000). 19 fueron portadores de la mutación leve V281L lo que confirma la alta prevalencia de esta mutación en nuestro medio (Ezquieta y cols. 2005) y la alta prevalencia de las formas no clásicas en área mediterránea descrita ya anteriormente por New (White y Speiser, 2000). También encontramos tres individuos (1,5%) portadores de la variante Q318X en alelos con duplicación, mostrando una frecuencia similar al total de las mutaciones graves, por lo que no debe ser olvidada y obliga a caracterizar de forma completa todos los alelos que presenten esta variante.

En ocasiones el estudio molecular no descarta la mutación en ambos alelos y debemos tener presente que la detección de portadores en población general es una posibilidad que debe tenerse presente en todas aquellas enfermedades recesivas frecuentes. La caracterización complementaria mediante secuenciación de CYP21A2 puede detectar diversos polimorfismos y variantes de cambio de aminoácido no descritas, cuya valoración clínica puede ser difícil. Los estudios de segregación en otros familiares que pudieran compartir los alelos del caso afecto, podrán también ser de ayuda en la interpretación de las variantes moleculares detectadas. En las enfermedades monogénicas con fuerte relación genotipo/fenotipo la existencia de un familiar sano que comparte ambos alelos con el caso problema es altamente sugerente de ausencia de enfermedad.

Por último y especialmente en lo que se refiere a las formas virilizantes simples no debe olvidarse que, aunque en porcentajes menores, otros genes pueden ser responsables, como CYP11B1, incluso en formas PS con híbridos de deleción de la 11-hidroxilasa y la aldosterona sintetasa en homozigosis (Ezquieta y Luzuriaga 2006) y la recientemente implicada P450 oxidoreductasa (Fluck y cols. 2008) que da patrones bioquímicos que emulan el déficit combinado 17,21. Hemos analizado 20 pacientes y sólo en una ocasión, un síndrome de Antley-Bixler que asociaba alteración de la esteroidogénesis del Hospital Parc Taulí, hemos detectado mutaciones causantes del déficit en heterozigosis compuesta (G539R y un desplazamiento de la fase de lectura en la región de «splicing» intrón2-exón3). Los pacientes restantes presentaron diversas variantes polimórficas, en ocasiones en homo-

zigosis, como la A503V cuya potencial interacción con CYP2A19 y CYP3A4 como potenciales hidroxiladores en posición 21 que compensaran la deficiencia 21OHD (Gomes y cols. 2008). También se han analizado in vitro otras variantes POR en su posible interacción con la funcionalidad de las hidroxilasas en 17 y 21 (Miller y cols. 2008).

Las mutaciones encontradas en pacientes CYP11B1 en nuestro laboratorio han sido: Gly411Arg, Gly379Val, inserción de AG en el exón 7 y el híbrido de deleción mencionado, todas ellas en homozigosis. También se han detectado en heterozigosis una mutación intrónica en un sitio conservado del «splicing» del intrón 3 y las variantes R43Q-A386V-A199T pendientes de segregación en otras pacientes con formas viriliantes neonatales.

El diagnóstico molecular ha permitido detectar pacientes con formas clásicas 21-OHD que habían sido diagnosticados de 11OHD por interferencias bioquímicas de metabolitos intermedios como el 21deoxicortisol, en la determinación de 11 deoxicortisol. No sólo el planteamiento terapéutico y de seguimiento en los pacientes es radicalmente distinto, también el consejo genético a facilitar a los familiares fue muy diferente al evidenciarse la deficiencia de 21-OH ya que la probabilidad de formar pareja con un portador/a de este último déficit es mucho más elevada y ha de considerarse la realización de estudios moleculares para el obligado consejo genético. Cinco pacientes que habían sido diagnosticados de deficiencia de 11-OH presentaron patrón molecular de déficit de 21-OH: tres de ellos de forma pierde-sal con conversiones grandes y deleciones del gen (Conv/Conv, 655G/Conv, 655G/DelB) y dos de forma virilizante simple (Ile172ZAsn/655G, 655G/Arg356Trp). En los primeros casos existieron signos clínicos de deshidratación, más compatibles con el diagnóstico de 21OHD que el estudio molecular había documentado; en el tercer caso se trató de un varón que no presentaba hipertensión.

CRIBADO NEONATAL DE HSC: GENOTIPO CYPP21A2 COMO HERRAMIENTA DE SEGUNDO NIVEL

El cribado neonatal constituye un área de gran interés para la interpretación de los datos bioquímicos neonatales ya que utiliza unos valores de referencia que son exactamente los que nos ocupan en este contexto. Por otro lado, al haber tenido ocasión de genotipar los casos positivos que han pasado a seguimiento clínico en los últimos años, tanto positivos «borderline» como elevaciones francas de 17-OH-progesterona, hemos podido evaluar su capacidad para descartar la enfermedad.

El cribado neonatal para la HSC se realiza en diversos paises y en varias comunidades del ámbito nacional, en concreto la comunidad de Madrid viene realizándolo de forma ininterrumpida desde 1990. En el momento de implementarse dicho cribado a nivel internacional no se conocía la base molecular del déficit por lo que no se podía contemplar el genotipado como herramienta de confirmación y consejo genético. Fueron publicaciones posteriores, Nordestrom y cols. (1999) en Estocolmo y Fitness y cols. (1999) en Nueva Zelanda las que resaltaron el interés del genotipado, pasando éste a ser propuesto como herramienta de segundo nivel en el cribado por parte de Therrell (2001) en Texas. En 1995 tuvimos ocasión de publicar los primeros datos genotípicos de la población española con nuevas aportaciones metodológicas en (Ezquieta y cols. 1995, 1996, 1997, 2006) abordaje no isotópico, marcadores indirectos de tipo microsatélite, estudio de duplicaciones asociadas a Gln318Stop, para mejorar la calidad y disponibilidad de los estudios moleculares.

En 1997 (Rodriguez y cols. 1997) realizamos el primer estudio molecular prenatal de una paciente hermana de un varón afecto de forma PS que había sido detectado en el cribado neonatal. Este aspecto del **consejo genético,** derivado de conocer el genotipo de los niños y niñas afectos detectados en el cribado, tiene en la HSC una dimensión especial ya que existe la posibilidad de ofrecer, de forma informada, consentida y con seguimiento por equipos multidisciplinares de referencia, a las familias el tratamiento que previene la virilización de las niñas afectas. Pero no es la única aportación del genotipado, ya que la confirmación molecular de los positivos verdaderos (con la discriminación de las formas virilizantes y no clásicas), y todavía más importante, el descartado de la enfermedad en los **falsos positivos o elevaciones transitorias**, resulta también de gran utilidad. Este último aspecto resulta muy importante en esta enfermedad en la que el **punto de corte** del cribado ha de ajustarse en un nivel que garantice que no existan **falsos negativos**, como ya en su publicación de 1999, Nordenström y cols. habían señalado. El metabolito que se analiza en el cribado de HSC es la 17-OH-progesterona (17OHP) porque es el marcador de la deficiencia de 21-hidroxilasa y el ajuste que evite falsos negativos ha llevado su punto de corte a **30 nmol/l,** generando un 0,3-0,7% de falsos positivos en las distintas épocas del cribado. Debemos tener en consideración que este dato de concentración se refiere a sangre completa ya que la muestra que se analiza en los programas de cribado es sangre capilar obtenida del talón. Por tanto si consideramos un hematocrito aproximado de los neonatos en un 50%, serían 60nmol/l en plasma o suero y transformado en ng/ml que son

las unidades más frecuentemente utilizadas 20 ng/ml (o 200 mg/dl). Es decir que, en los neonatos, valores inferiores a 20 descartan la HSC. Debe reseñarse que nos estamos refiriendo a los neonatos a término, los prematuros muestran valores más elevados y debe ajustarse el corte teniendo en cuenta las semanas de gestación o el peso al nacimiento que es el parámetro generalmente más disponible.

Aunque el metabolito que se analiza en el cribado de HSC es la 17OHP porque la deficiencia de 21-hidroxilasa que es el déficit más frecuente, 90-95%, en las formas de HSC, curiosamente otros déficit, incluso algunos cuyos enzimas implicados se situan por encima de este metabolito, también han sido detectados mediante esta determinación. Se han descrito sendos casos de déficit 3β HSDH, uno en nuestro pais (Labarta y cols. 2008, SEEP) y otro en Suecia (Nordenström y cols. 2008) detectados en el cribado neonatal. El mecanismo por el que pudiera estar elevada la 17OHP en un déficit de este tipo resulta dificil de establecer y podría también existir una cierta interferencia de los metabolitos precursores intermediarios que en esta técnica que se realiza de forma directa, como hemos comentado en la primera parte del capítulo. De hecho, como comentaremos más adelante, la conclusión clínica del seguimiento de los casos falsos positivos que eran genotipicamente normales y normalizaron 17OHP al cabo de 6-12 meses, las elevaciones transitorias se deberían a inmadurez de la suprarrenal.

En relación con la correlación clínico/bioquímica/molecular, tuvimos ocasión de realizar un estudio preliminar (presentado en el Congreo SEEP 2004) (Ezquieta y cols. 2004) los genotipos de 29 casos neonatales provenientes del cribado neonatal y seguidos en el Hospital Gregorio Marañón. La clasificación de estos casos atendiendo al genotipo (Tabla 11A) y al dato de 17OHP (Tabla 11B) muestra que el genotipo había discriminado más eficientemente los casos afectos, tanto las elevaciones transitorias que tras seguimiento de 1 año resultaron falsos positivos, como las formas más graves pierde-sal de las formas virilizantes y no clásicas, muchas de ellas crípticas en esta etapa neonatal (véase más adelante estudio de seguimiento en 79 pacientes). También observamos como, aunque la mayoría de formas PS mostraban valores de 17OHP superiores a 300 nmol/l (200 ng/ml), dos pacientes se encontraban sólo por encima de 30 y 100 nmol/l. En las figuras 1 y 2 se presentan ejemplos de formas neonatales. El caso 1 A es un varón PS (2.919 en Tabla 12) detectado en el cribado neonatal del Hospital Gregorio Marañón fruto de reproducción asistida con óvulo donado recogido en nuestro estudio (Ezquieta y cols. 2007). En la 1B se trata de una niña virilizada Prader III que se detectó neonatalmente en el Hospital Carlos Haya que forma parte de unos trillizos fruto de

TABLA 11A. – Correlación clínica/bioquímica/molecular en 29 casos detectados en el cribado neonatal HSC (Ezquieta y cols. 2004). Clasificación «molecular»

		Clínica
Sev/Sev	*n* = 11	11PS +1 Q318X/I172N
Sev/I172N	*n* = 4	3 VS (3 varones) +1PS
Sev/Leve	*n* = 4	2 NC (varón y niña) 2 VS (2 varones)
Negativo	*n* = 9	10 no HSC (dados de alta a los 12 meses)
Portador	*n* = 1	

reproducción asistida, cuyos hermanos eran respectivamente, portadora y sano no portador, y para los que recogemos los datos neonatales de 17-OH-progesterona. La figura 1-C corresponde a tres hermanos heterozigotos compuestos para mutación leve (V282L) y severa (deleción), del Hospital Ramón y Cajal detectados en el cribado de Castilla La Mancha. El más pequeño es el detectado en el cribado, momento en el cual se evaluaron clínica y bioquímicamente los dos hermanos mayores y se realizó el estudio molecular. Los hermanos mostraban repectivamente una pubertad precoz y talla alta a los 11,5 años y una

TABLA 11B. – Correlación clínica/bioquímica/molecular en 29 casos detectados en el cribado neonatal HSC (Ezquieta y cols. 2004). Clasificación «bioquímica» (cribado neonatal, 17OHP nmol/l)

		Clínica	Molecular
17OHP > 300	*n* = 12	10 PS 2 N	HOM y HET COMP MUT SEVERAS 1 molecular NEGATIVO 1 portador
17OHP 150-300	*n* = 7	5 VS 1 NC críptica 1 PS	todos HET COMP MUT SEVERAS *Leu281/Del8pb* *Conv/306insT,Leu281*
17OHP 30-150	*n* = 10	8 N 1 PS 1 VS/NC	molecular NEG *DelB/655i2G* *Leu281/655i2G*

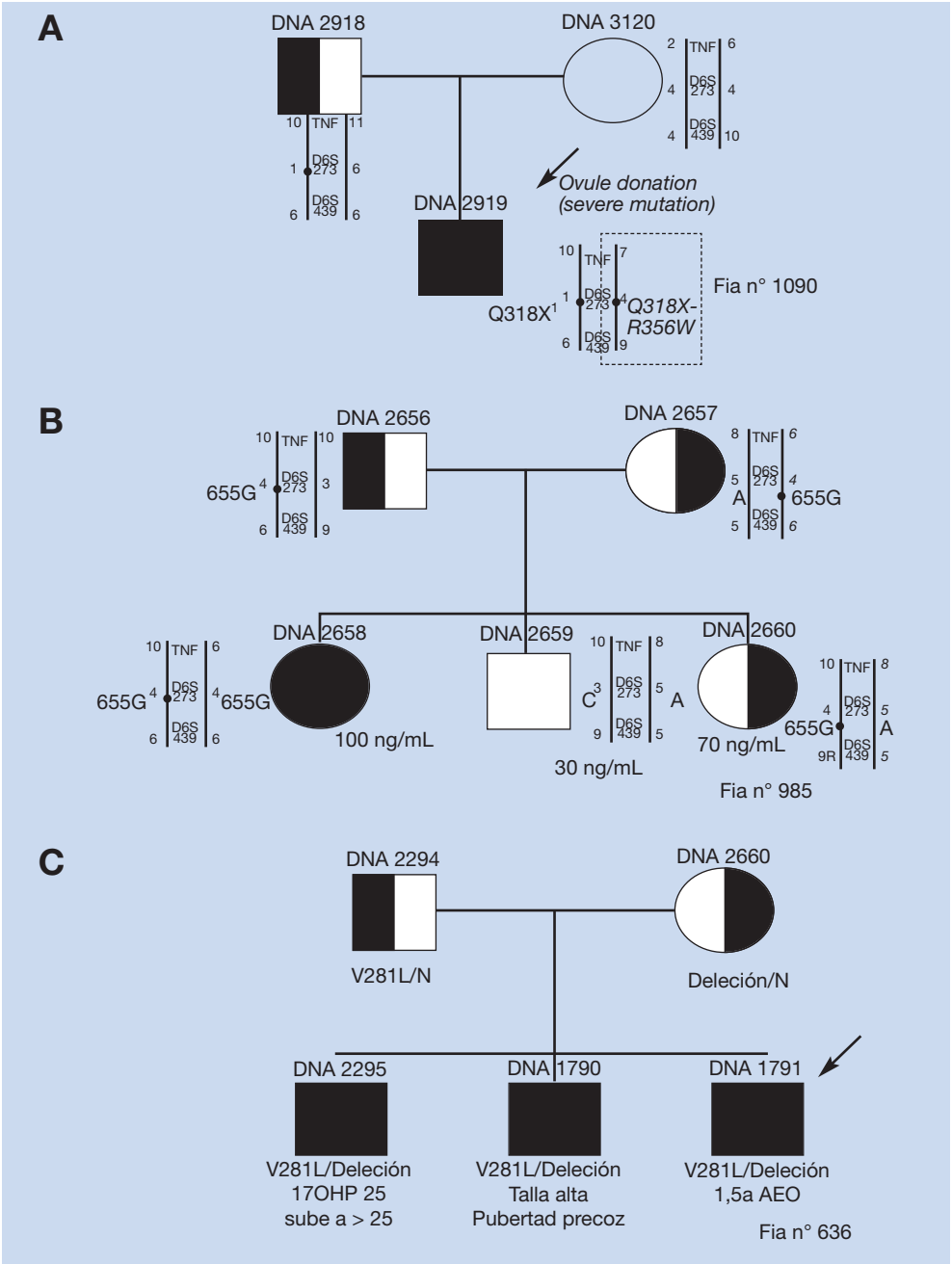


FIG. 1-. Ejemplo de árboles familiares que incluyen casos neonatales de HSC. **A** y **B** son casos con formas clásicas PS, en que los neonatos fueron fruto de técnicas de reproducción asistida, donación de óvulo y fertilización homóloga, respectivamente (Ezquieta y cols. 2006). **C** incluye un caso detectado en el cribado y sus hermanos mayores genotípicamente idénticos, los tres con formas no clásicas de la deficiencia. Todos ellos mostraron mutaciones recurrentes en ambos alelos, incluidas en el cribado básico.

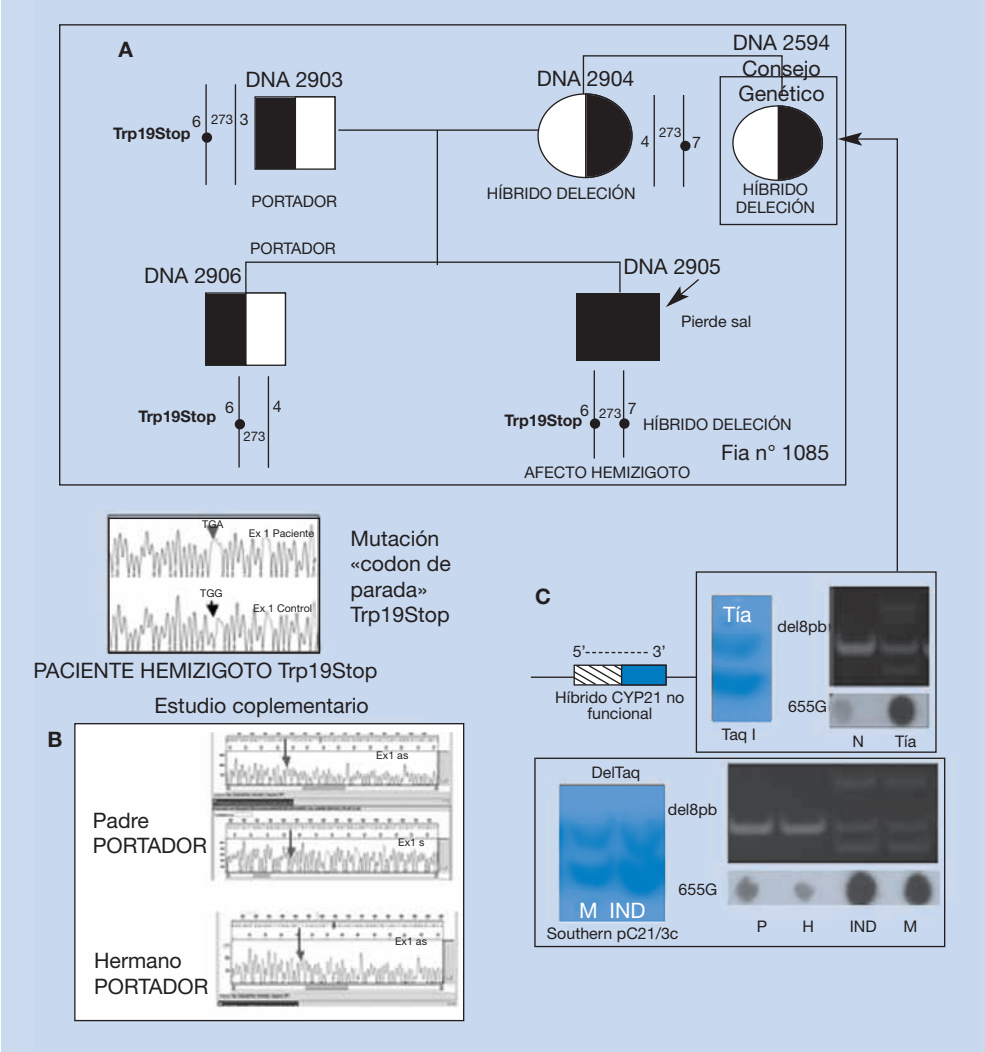


FIG. 2-. Estudio familiar (**A**) de una forma PS heterocigota compuesta para la mutación no descrita Trp19Stop a nivel del exón 1 (**B**) e híbrido de deleción (**C**). Se da la peculiaridad de que el primer familiar estudiado en nuestro laboratorio fue la tía materna (DNA 2594, portadora de la deleción o híbrido con punto de ruptura entre los exones 3 y 4, que incluye las mutaciones 655G y deleción de 8pb), habiendo sido solicitado el estudio del grupo familiar (DNA 2903 a 2906) más adelante. Un estudio inadecuado, dirigido únicamente a las mutaciones puntuales recurrentes, había determinado de forma incompleta una situación de portador para la frecuente mutación 655G del intrón 2 en el caso índice.

basal de 17OHP de 25ng/ml y 160cm a los 19 años. En la figura 2 presentamos un varón PS del Hospital Niño Jesús de Madrid, en el que curiosamente fue el estudio de su tía afecta, motivado por el consejo genético solicitado, el que documentó que era portadora del híbrido de deleción y llevó

a que nos fuera solicitado también el estudio del caso índice. El paciente resultó hemizigoto (deleción en el segundo alelo) para la mutación de codón para el exón 1 Trp19Stop, que no había sido documentada con anterioridad. Un estudio previo de este varón en otro laboratorio había informado que se trataba de un portador de la mutación frecuente 655G del intrón 2, lo que resalta el hecho de la importancia de un correcto estudio del gen CYP21A2. Cuando el estudio cribado detecta una mutación severa en un caso neonatal con clínica grave, el estudio se complementa con la secuenciación del gen (Tabla 12).

En un estudio más reciente y completo que incluye 78 casos del seguimiento realizado por la unidad de seguimiento del Hospital Gregorio Marañón se han evaluado 57 varones y 21 niñas, 33 casos fueron HSC, 22 formas PS y 8 formas «crípticas neonatales», virilizantes en varones y no clásicas en ambos sexos. Resalta el hecho de una mayor representación de varones, debida probablemente a que las niñas por ser su clínica de virilización aparente ya han sido detectadas clínicamente y no requieren de la detección neonatal del cribado. De hecho, como recogen Nordenström y cols. (2005), en países en que no existe cribado neonatal de HSC la frecuencia de varones afectos es menor. Esto lleva a los autores a concluir que el cribado garantiza la supervivencia de los varones al evitar fallecimientos neonatales. Los genotipos de los 30 casos HSC analizados a nivel molecular se presentan en la tabla 12. Todos los pacientes presentan dos alelos mutados segregados. Resalta la alta informatividad del estudio molecular básico en todas las formas, especialmente las PS. También debe notarse que las hemizigosis por deleciones y conversiones (algunas no amplificables) no son infrecuentes 7/30, y que la segregación de alelos es ineludible (ver dobles microconversiones y conversiones de dos o más exones 11/30). También debe resaltarse la buena correlación genotipo/fenotipo y el hecho de que la situación neonatal poscribado es especial en cuanto a la denominación «críptica», ya que tanto las formas VS en varones como las tardías en ambos sexos no tienen expresividad clínica en esta etapa.

Los 45 casos positivos restantes fueron finalmente (tras 12 meses de seguimiento y dosificación seriada de 17OHP) etiquetados como elevaciones transitorias o falsos positivos para HSC. Todos estos pacientes resultaron negativos en el estudio básico molecular, 44 negativos en ambos alelos y uno positivo en un alelo, es decir portador para una mutación severa. Tres de ellos habían presentado deshidratación leve, y otros dos, aspecto distrófico y un Prader II respectivamente. La normalización de las determinaciones seriadas de 17OHP se alcanzó a los 6 meses en el 50% de ellos y en el 100% al año.

TABLA 12. – Genotipos en 30 casos HSC detectados y seguidos clínicamente en el cribado neonatal HSC

DNA	Paciente	Alelo 1	Alelo 2
216	Pierde sal	Conv (4-7)	655G
217	Pierde sal	Conv (4-7)	655G
1412	Pierde sal	306insT+Val281Leu	Conv PCR (3-4)
1445	Pierde sal	655G+Val281Leu	Conv (3-4)
1487	Pierde sal	Deleción 8pb	Deleción gen funcional
1540	Pierde sal	655G	Deleción gen funcional
1672	Pierde sal	306insT+Val281Leu	Arg356Trp
1841	Pierde sal	655G	306insT+Val281Leu
1844	Pierde sal	655G	Gln318Stop
1889	Pierde sal	Conv hemizigosis	655G
1911	Pierde sal	Ile172Asn+Val281Leu	Arg426His
1960	Pierde sal	Gln318Stop	655G+Val281Leu
1983	Pierde sal	Conv (3-4)	655G
2011	Pierde sal	655G	Deleción gen funcional
2053	Pierde sal	Ile172Asn+Gln318Stop	Arg356Trp
2132	Pierde sal	Arg356Trp	Gln318Stop
2919	Pierde sal	Gln318Stop-Trp356	Gln318Stop
3380	Pierde sal	306Inst	DelB (3-4)
3429	Pierde sal	655G	DelB (3-4)
4233	Pierde sal	DelB (3-4)	Conv (3-4)
4784	Pierde sal	Triple mut puntual exón 6	Gln318Stop
4822	Pierde sal	Arg356Trp	655G
773	Críptica neonatal*	Deleción 8pb	Val281Leu
919	Críptica neonatal VS**	Ile172Asn	Conv B (3-4)
1129	Críptica neonatal*	655G	Val281Leu
1137	Críptica neonatal*	Ile172Asn	Val281Leu
1885	Críptica neonatal*	Pro453Ser	Pro30Leu
1981	Críptica neonatal*	Arg356Trp	Val281Leu
2260	Críptica neonatal*	Deleción gen funcional	Ile172Asn
2975	Críptica neonatal VS**	Ile172Asn	Asp287His

• *formas tardías (genotipos que incluyen al menos un alelo leve, V281L o P453S) y virilizantes simples en varones que resultan crípticas en el periodo neonatal.
• ** varones cuyo genotipo presenta mutaciones graves incluyendo la mutación grave con actividad residual virilizante simple I172N

También hemos tenido ocasión de analizar 10 pacientes en que constaba que procedían del cribado neonatal de otras comunidades, 5 resultaron negativos en ambos alelos, uno portador V281L y 4 positivos, 3 formas PS heterozigotos compuestos para mutaciones severas y otro positivo que está pendiente de segregación.

RESUMEN

Esta revisión se ha centrado en los datos bioquímicos y genotípicos del periodo neonatal. Hemos incluido unos conceptos generales y unos ejemplos prácticos, fruto de la experiencia de nuestro laboratorio en el genotipado de pacientes y casos neonatales en los que la sospecha clínica y/o el dato del cribado HSC originaron la consulta molecular.

Las determinaciones bioquímicas de esteroides mediante métodos directos pueden presentar en el periodo neonatal interferencias que generan falsos positivos, especialmente la prematuridad y la situación de enfermedad pueden poner de manifiesto una inmadurez de la suprarrenal, que se manifiesta con unos valores elevados de los metabolitos. De hecho, debe tenerse en consideración que los valores de referencia en neonatos son superiores a los manejados en la etapa pediátrica. Sólo las determinaciones en espectrometría de masa (preferentemente en tandem), precedida de separación cromatográfica, alcanzan gran especificidad, aunque no están todavía suficientemente implementadas.

El genotipo CYP21A2 es notablemente informativo para la HSC y puede en cierta medida utilizarse para hacer improbable, nunca descartar, la enfermedad; aunque será imprescindible disponer de un análisis e interpretación expertos, dadas las especiales características del locus.

BIBLIOGRAFÍA

1. Endocrinology expected values. Esoterix endocrinology. Calabasas Hills (CA) 2002. Esoterix Inc. http://www.esoterix.com
2. Pruebas funcionales en Endocrinología Pediátrica. Tratado de Endocrinología Pediátrica y de la Adolescencia. Argente J, Carrascosa A, Gracia R, Rodríguez F. 2ª Ed. Ediciones Doyma, S.L. Madrid, 2000.
3. Ezquieta B, Luzuriaga C Neonatal salt-wasting and 11-beta hydroxylase deficiency in a child carrying an homozygous deletion hybrid CYP11B2-CYP11B1 (Aldosterone synthase-11-hydroxylase). Clin Genet 66;229-235(2004).

4. Ezquieta B, Ruano MF, Dulin E, Arnao DR, Rodríguez A. Prevalencia de enfermedades recesivas frecuentes en población española mediante análisis de ADN en muestras del cribado neonatal. Med Clin 2005;125(13):493-5(2005).
5. Ezquieta B, Beneyto M, Munoz-Pacheco R, Barrio R, Oyarzabal M, Lechuga, JL, Luzuriaga C, Hermoso F, Quinteiro S, Martinez S. Gene duplications in 21-hydroxylase deficiency: the importance of accurate molecular diagnosis in carrier detection and prenatal diagnosis. Prenat Diagn (2006);26:1172-1178.
6. Ezquieta B, Cueva E, Varela J, Oliver A, Fernández J, Jariego C. Nonclassical 21-hydroxylase deficiency in children: association of adrenocorticotropic hormone-stimulated 17-hydroxyprogesterone with the risk of compound heterozygosity with severe mutations. Acta Paediatr 2002;91:892-8.
7. Ezquieta B, Oliver A, Gracia R, Gancedo PG. Analysis of steroid 21-hydroxylase gene mutations in the Spanish population. Hum. Genet. 96:198-204(1995).
8. Ezquieta B, Rodríguez A, Arnao DR, Dulín E, Ruano MF, Lazareno NL, Rodríguez SM (2004) Utilidad del estudio molecular en el seguimiento de los niños que resultan positivos en el cribado neonatal de HSC. Anales de Pediatría 60 Supl 2, 140.
9. Ezquieta B, Varela JM, Jariego CM, Oliver A, Gracia R. Nonisotopic detection of point mutations in the CYP21B gene in steroid 21-hydroxylase deficiency. Clin. Chem. 42;1108-10(1996).
10. Ezquieta et al Should 21-hydroxylase be considered in assisted reproductive technology-programs? Fertil Steril (2007):88:1437-1444.
11. Ezquieta B, Oyarzabal M, Barrio R, Luzuriaga C, Hermoso F, Lechuga JL, Quinteiro S, Rodríguez A, Labarta JI, Gutierrez Macias A, Gallego M, Bellón JM Monogenic and Polygenic Models Detected in Steroid 21-Hydroxylase Deficiency-Related Paediatric Hyperandrogenism. Horm Res. 2008;71:28-37.
12. Fitness et al. Genotyping of CYP21, linked chromosome 6p markers and a sex-specific gene in neonatal screening for congenital adrenal hyperplasia. J Clin Endocrinol Metab (1999); 84:960-966.
13. Flück CE, Pandey AV, Huang N, Agrawal V, Miller WL 1. P450 oxidoreductase deficiency - a new form of congenital adrenal hyperplasia. Endocr Dev. 2008;13:67-81.
14. Miller WL, Huang N, Agrawal V, Giacomini KM Genetic variation in human P450 oxidoreductase. Mol Cell Endocrinol. 2008 Sep 26.
15. Nakamoto J, Fuqua JS. (2007) Laboratory assays in pediatric endocrinology: common aspects.Pediatr Endocrinol Rev; Suppl 1:539-54.
16. Nordenström A, Ahmed S, Jones J, Coleman M, Price DA, Clayton PE, Hall CM. Female preponderance in congenital adrenal hyperplasia due to CYP21 deficiency in England: implications for neonatal screening. Horm Res. 2005;63(1):22-8.
17. Nordenström A, Forest MG, Wedell A. A case of 3beta-hydroxysteroid dehydrogenase type II (HSD3B2) deficiency picked up by neonatal screening for 21-hydroxylase deficiency: difficulties and delay in etiologic diagnosis. Horm Res. 2007;68(4):204-8.
18. Nordeström et al. Female preponderance in congenital adrenal hyperplasia due to CYP21 deficiency in England:implications for neonatal screening. Horm Res (2005);63:22-28.
19. Nordeström et al. (1999) Genotyping is a valuable diagnosis complement to neonatal screening for congenital adrenal hyperplasia due to steroid 21-hydroxylase deficiency. J Clin Endocrinol Metab; 84:1505-9.
20. Riepe et al (2002) Management of congenital adrenal hyperplasia: results of the ESPE questionnaire. Horm Res; 58:196-205.

21. Rodriguez A, Ezquieta B, Varela JM, Molina M, Arnao MDR (1997) Diagnóstico genético molecular y tratamiento prenatal de la hiperplasia adrenal congénita por déficit de la enzima 21-hidroxilasa. Med Clin;109:669-672.
22. Soldin S.J., Brugnara C., Wong E.C. (2007) *Pediatric reference intervals* (6th), AACC Press, Washington DC.
23. Speiser PW. (2007) Interpretation of pediatric endocrine laboratory tests: pitfalls in steroid hormone measurements and genotyping. Pediatr Endocrinol Rev; Suppl 1:578-83.
24. Tarini B. A. (2007) The Current Revolution in Newborn Screening. New Technology, Old Controversies. Arch Pediatr Adolesc Med;161(8):767-772.
25. Therrell BL. Newborn screening for congenital adrenal hyperplasia. Endocrinol Metab Clin North (2001);30,15-30.
26. White and Speiser. Congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. Endocr Rev (2000);21:245-291.

10

Diagnóstico y tratamiento prenatal de la hiperplasia suprarrenal congénita con déficit clásico de 21-hidroxilasa

R. BARRIO

INTRODUCCIÓN

La hiperplasia suprarrenal congénita (HSC) es una de las enfermedades endocrinológicas más frecuente. Comprende un grupo de alteraciones monogénicas, autosómicas recesivas, que resultan del déficit de una de las cinco enzimas que se requieren para la síntesis de cortisol. El déficit de cortisol produce un incremento compensatorio de ACTH que causa el crecimiento hiperplásico de la glándula suprarrenal y una acumulación de los precursores esteroideos a la zona de bloqueo.

La forma más frecuente de HSC es debida al déficit de la 21-hidroxilasa, esta supone más del 95%. En ella hay un defecto en la conversión de 17-OH-progesterona (17OHP) a 11-desoxicortisol con bloqueo en la producción de cortisol, un déficit de producción de mineralocorticoides y una hiperproducción de andrógenos.

La forma clásica de la 21OH tiene una frecuencia de 1:10.000 a 1: 15.000 RN (portadores 1:60) y las formas no clásicas o tardías tienen una frecuencia 1:100 a 1:1.000 (portadores 1:5 a 1:15)[1,2]. En la forma clásica de déficit de 21OH, el feto XX afecto está expuesto a un exceso de andrógenos intraútero lo que lleva a una virilización de los genitales externos, incluyendo la fusión labio-escrotal, la clitoromegalia y la persistencia del seno urogenital debido a la inhibición del crecimiento inferior del septum vesico-vaginal. El útero, las trompas y los ovarios se forman normalmente ya que no existe hormona anti mülleriana y no hay desarrollo de las estructuras Wolffianas.

En contraste, los varones afectos no tienen signos externos de enfermedad excepto una cierta hiperpigmentación del escroto y un aumento del tamaño del pene. En la vida extrauterina, en ambos sexos, se asocia pérdida salina en las primeras 4 semanas de vida. Evitar esta situación intersexual es el objetivo del diagnóstico y tratamiento prenatal de la HSC por déficit de 21OH forma clásica.

En humanos, en las primeras semanas de gestación hay un dimorfismo de los genitales externos que responden a las hormonas masculinas. La diferenciación de los genitales externos se establece entre la 7 y la 12 semana posconcepción por lo que es crítico el mantenimiento de un adecuado medio hormonal intrauterino en este periodo. Al contrario que en otras especies animales, en el humano, además de la producción hormonal testicular interviene la producción de andrógenos proveniente del cortex adrenal fetal, esto se pone en evidencia con la virilización del feto femenino afecto de HSC forma grave por déficit de 21 y 11-hidroxilasa.

En el primer trimestre, el feto está menos protegido ante el aumento de andrógenos por la pobreza de la aromatasa placentaria, ésta aumenta en el 2º trimestre, lo que lleva a una protección contra la virilización del feto femenino en la segunda fase del embarazo. Hasta hace poco[3] no había datos concluyentes de la actividad de la adrenal fetal en el primer trimestre de gestación. Los datos de fetos anenceálicos que presentan un desarrollo suprarrenal normal en el primer trimestre parecerían indicar que la suprarrenal no estaba bajo control hipotálamo-hipofisario en ese periodo. Sin embargo, los datos de Goto y cols[4] han demostrado que la suprarrenal fetal en humanos sintetiza cortisol en periodos anteriores a los admitidos previamente y que esta secreción se asocia con la expresión transitoria de receptor huérfano nuclear del factor de crecimiento neuronal IB y su diana reguladora, la enzima 3 β-ol-deshidrogenasa. La biosíntesis del cortisol es máxima entre la 8ª y 9ª semana y está bajo la regulación de la ACTH. Se ha verificado que la ACTH estimula la secreción adrenal de androstendiona y testosterona y que existe un feedback negativo del cortisol en las células corticotropas hipofisarias fetales. Estos mecanismos suponen una protección de la diferenciación sexual femenina en el feto normal. Goto y cols. demuestran que el haz hipotálamo-hipófisis-suprarrenal está totalmente funcional cuando tiene lugar la diferenciación de los genitales externos. Estos resultados son la base del tratamiento con dexametasona (DX) a la madre con riesgo de tener un feto femenino afecto de forma clásica de la HSC por 21OH forma clásica.

Los datos del estudio de Goto y cols. muestran que son necesarias dosis altas de DX durante un corto espacio de tiempo cuando el cortisol está nor-

malmente alto y los genitales se están diferenciando. Los niveles elevados de andrógenos en fases mas tardías del embarazo tienen menos efecto debido a la presencia de aromatasa placentaria y a la diferenciación ya realizada de los genitales externos, esto apoya la posibilidad de reducir la dosis de DX dada a la madre después de las 16 semanas de gestación para reducir en ella los afectos adversos. Esta hipótesis todavía no está demostrada, se necesitan estudios randomizados prospectivos. La experiencia positiva de Coleman[5] mostrando la eficacia de una dosis reducida de DX (5 mcg/kg) después de la 23 semana de gestación para prevenir la virilización en un caso de feto XX con HSC por déficit de 21OH forma clásica apoya esta hipótesis.

TRATAMIENTO PRENATAL

Hace casi 25 años que se refirió el primer tratamiento prenatal con éxito de una forma clásica de HSC por déficit de 21OH forma clásica aportando DX a la madre desde el inicio del embarazo. Este tratamiento evitó la virilización del feto femenino afecto. Desde entonces esta terapia está sujeta a discusión.

A lo largo de los años se ha demostrado que este tipo de terapia es eficaz, evita la virilización del feto femenino afecto si se instaura en las primeras semanas de gestación[6], ya que la virilización de los genitales externos por los andrógenos ocurre entre la 6ª a 8ª semana. Para que sea eficaz el tratamiento debe ser anterior a la 7ª y no posterior a la 9ª semana de gestación.

Dado que este tratamiento tiene que ser instituido muy precozmente, antes de poder saber si el feto es femenino y afecto, sólo uno de cada ocho pacientes necesitaría la administración de DX, es decir, a siete de ellos se les somete a un tratamiento innecesario durante un periodo del embarazo. No se han atribuido claros efectos adversos de la DX a largo plazo pero falta experiencia de un número suficiente de pacientes que hayan llegado a la edad adulta.

El objetivo del tratamiento prenatal de suprimir la secreción hipofisaria de ACTH mediante glucocorticoides exógenos no se consigue con la administración de hidroaltesona que es inactivada en la placenta y si con dexametasona. La DX tiene una vida media larga, se une poco a la proteína trasportadora (cortisol-binding globulin) en la sangre materna y escapa a la inactivación por la enzima placentaria 11β-hidroxiesteroide deshidrogenasa, por lo que no es degradada por la placenta y llega a la circulación fetal. Este tipo de tratamiento se utiliza desde 1984.

La dosis de DX es de 20 µg/Kg de peso pregestación de la madre (dosis máxima 1,5 mg/día) dividida en 3 dosis diarias, ésta es 60 veces mayor que la requerida para tener unos niveles fisiológicos de glucocorticoides en el feto.

Hay que discontinuar el tratamiento si el estudio genético revela que se trata de un varón o de un feto femenino no efecto. En el feto femenino afecto hay que continuar el tratamiento hasta el final del embarazo. Con este régimen de tratamiento se ha demostrado que se normalizan los niveles de 17OHP en el líquido amniótico del feto afecto.

Se ha demostrado que el tratamiento intra útero precoz con DX evita la necesidad de cirugía genital en niñas afectas y los estudios de seguimiento de los pacientes tratados han demostrado un crecimiento normal aunque se han referido efectos adversos sin una relación causal clara. Debido a que el tratamiento prenatal puede tener efectos adversos, la decisión debe ser tomada con un equipo experto y en el contexto de investigación clínica.

En las madres afectas de forma clásica de HSC déficit 21OH que vayan a ser tratadas intra útero por ser el padre también portador de mutación grave de 21OH hay que sustituir el tratamiento habitual por dosis supresora de DX y ajustar la dosis de mineralocorticoides.

DIAGNÓSTICO PRENATAL

El diagnóstico prenatal del déficit del CYP21A2 fue originalmente comenzado para dar información a los padres de si el feto estaba afecto. Posteriormente se ha hecho para decidir tratamiento intra útero.

En 1965 el diagnóstico prenatal se basaba en la determinación en orina de los 17 cetoesteroides y pregnanentriol en el líquido amniótico. En 1975 se hacía en el 2º trimestre de gestación en base al aumento de 17OHP en el líquido amniótico, utilizando la determinación de la androstendiona como dato añadido. En la actualidad, el diagnóstico hormonal sólo se utiliza cuando no puede hacerse el diagnóstico genético. Posteriormente, se facilitó el estudio con el conocimiento de su ligazón genética al HLA por lo que empezó a estudiarse éste en el líquido amniótico. Pero el paso más importante ha sido la posibilidad de la aproximación molecular del déficit del gen CYP21A2 en el feto que ha permitido a la vez un diagnóstico más seguro y precoz. Los avances en el genotipado del gen CYP21A2 han hecho que los estudios con genética molecular del ADN del feto extraído de la biopsia de las vellosidades coriónicas (VC) sea el método ideal para el diagnóstico de la HSC en el

feto. Esto se prefiere a la amniocentesis, ya que la biopsia de la VC se hace entre la 8ª y 10ª semana de gestación y la amniocentesis entre la 12 a 13 semana. Al hacer la amniocentesis más tardíamente, si nos basásemos en ella los fetos no afectos estarían tratados durante periodos más largos.

Es importante poder hacer un diagnóstico precoz del sexo del feto ya que el varón no precisa tratamiento. En la actualidad, se puede hacer la determinación del sexo masculino en la 6ª semana de embarazo, obteniendo la ampliación del ADN fetal del plasma materno y utilizando el gen SRY como marcador del cromosoma Y fetal[7]. Hay estudios con datos positivos de SRY desde la 4º semana de gestación. Como puede ser de utilidad saber si el varón está afecto para evitar la pérdida salina neonatal, puede ser beneficioso hacer el genotipado del gen CYP21A2 con biopsia de las VC también en el varón.

La HSC por déficit de 21OH es debida a mutaciones en el gen CYP21A2, que está localizado en el cromosoma 6 en la región p21.3, en el complejo mayor de histocompatibilidad HLA que es altamente polimórfico. La secuenciación para el análisis detallado de toda la secuencia del gen CYP21A2 es todavía el único análisis genético con el 100% de detección, pero no está todavía totalmente extendido. El estudio con microsatélites puede ayudar para precisar el diagnóstico. Antes del tratamiento prenatal deben estar bien genotipados tanto el caso índice, si lo hubiera, como ambos progenitores.

Es importante conocer la relación fenotipo/genotipo de las distintas alteraciones genéticas para saber en que casos hay que hacer el tratamiento intraútero en la HSC por déficit de 21OH. Este se hace sólo para evitar las formas graves pierde sal que son la que llevan a virilización del feto femenino.

El diagnóstico genético preimplantación que identifica anomalías genéticas en embriones preimplantados antes de transferir el embrión, de manera que sólo embriones no afectos establecidos desde la FIV se trasfieran, ha sido utilizado en muchas enfermedades monogénicas recesivas como en la fibrosis quística, en hemoglobinopatías, atrofia muscular espinal y enfermedad de Tay-Sachs. En general, no se utiliza en la HSC pero debería hacerse como lo demuestra el estudio de Begoña Ezquieta y cols.[8] en el que refieren 5 pacientes con HSC déficit 21OH concebidos con reproducción asistida con donación de óvulo o esperma. Tres con formas clásicas neonatales y 2 formas no clásicas.

Cuando se considera el diagnóstico y el tratamiento prenatal, el primer paso es ofrecer el consejo genético a los padres. Para ello hay que contar con un buen estudio familiar tanto hormonal como genético y ver la corre-

lación genotipo/fenotipo. El consejo genético es más fácil cuando el caso índice es un hijo que cuando es un padre o un familiar o cuando no hay caso índice. Siempre hay que estudiar a la pareja.

Consideramos embarazos de riesgo de HSC forma clásica cuando ambos padres son heterocigotos de mutación grave (hijo previo forma clásica HSC 21OH). El riesgo es de 1/4 de feto afecto y de un 1/8 para feto femenino virilizado. También se considera embarazo de riesgo si un progenitor está afecto de HSC-forma clásica y el otro es portador de mutación grave o si el progenitor está afecto de HSC-forma no clásica pero es heterocigoto compuesto para mutación grave/leve y el otro es portador de mutación grave. Sólo se ofrece tratamiento si el riesgo fetal es de forma clásica.

Tras el nacimiento, hay que confirmar el diagnóstico prenatal con niveles de 17OHP después del 3º día.

MONITORIZACIÓN DE MADRES TRATADAS CON DX DURANTE EL EMBARAZO

Las contraindicaciones del tratamiento con DX son: la existencia en la madre de diabetes de difícil control, hipertensión, osteoporosis o trastornos psiquiátricos graves

Durante el tratamiento hay que controlar el peso, la tensión arterial, los signos de Cushing y la tolerancia a la glucosa. Si existen efectos adversos graves en la segunda mitad del embarazo se puede disminuir la dosis de DX con control de estriol[5]. Hay que hacer cobertura esteroidea intraparto y posteriormente sustituir con hidrocortisona hasta la recuperación del eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal.

La monitorización materna exige una estrecha colaboración multidisciplinar. Durante el primer trimestre, demuestran un buen cumplimiento materno los niveles suprimidos de 17-OHP y de cortisol y los niveles moderadamente suprimidos de DHEA-S. En el segundo trimestre, la supresión de adrenal fetal es indicada por los niveles suprimidos de estriol, se precisa un control mensual. Es opcional la obtención de líquido amniótico para determinar los niveles de 17OHP.

La ecografía adrenal fetal puede ser utilizada como un método adicional de seguimiento y ajuste del tratamiento con DX[9]. La ecografía fetal permite visualizar las adrenales fetales a partir del segundo trimestre y detectar los genitales ambiguos. Cuando las suprarrenales están hiperplásicas se ven con aspecto discoide y patrón «cerebriforme»[10].

EFECTOS SECUNDARIOS EN EL NIÑO TRATADO INTRAÚTERO CON DX

En un número amplio de pacientes se ha demostrado la eficacia del diagnóstico y tratamiento prenatal. El 85% de niñas tratadas nacen con genitales normales. Los estudios anteriores a 1993 hay que mirarlos con precaución ya que en esa época frecuentemente se discontinuaba la DX para obtener valores hormonales del líquido anmiótico. La discontinuación del tratamiento, incluso durante periodos cortos de tiempo, durante la fase de la diferenciación sexual, incrementa la probabilidad de virilización genital al nacimiento en el feto femenino afecto. Los fallos del tratamiento pueden deberse a un comienzo tardío, a la interrupción precoz del tratamiento, al no haber tenido un buen cumplimiento, a la utilización de dosis subóptimas y a diferencias en el metabolismo de la DX[11].

Mientras que los estudios en humanos no han demostrado efectos teratológicos somáticos con DX los estudios en ratas encuentran que los glucocorticoides pueden tener efectos adversos en el cerebro, en particular en el hipocampo, ser responsables de hipertensión a lo largo de la vida y alterar el crecimiento somático[12]. Los estudios en ovejas, con dosis equivalentes a las utilizadas en humanos, no han mostrado alteración de la TA ni de la función renal[13]. Los estudios en animales no son trasladables al humano. En la rata el glucocorticoide activo es la corticosterona, las dosis utilizadas en animales son mayores y se dan al final del embarazo. Además, en la rata, parte de su desarrollo hipotalámico se produce durante la vida extrauterina.

El análisis de los efectos del tratamiento con DX en 600 embarazos[6] no ha evidenciado diferencias en peso, talla y perímetro cefálico en RN tratados frente a hermanos no afectos. No se ha encontrado tampoco un aumento en el número de abortos ni de muertes fetales y el crecimiento posnatal es normal. No hay casos de labio leporino, ni degeneración placentaria. En este estudio mediante observación física y entrevistas en 140 niños de 5-12 años, 1/3 afectos de HSC y 1/2 tratados con DX, no encuentran efectos adversos cognitivos y en las tratadas observan menos papel de género masculino. El estudio en 26 niños tratados y 35 controles realizado por Hirikoski T y cols[14] no encuentra diferencias significativas en medidas de psicopatología, problemas de relación o de adaptación y sólo un modesto incremento en la ansiedad social.

Se precisan resultados con más larga evolución para precisar los efectos a largo plazo del tratamiento con DX en fetos con HSC sobre función cog-

nitiva y evolución psicológica para confirmar la seguridad del tratamiento y aumentar nuestro conocimiento de las consecuencias de la exposición prenatal a los esteroides.

Se han iniciado estudios internacionales como el estudio europeo PREDEX[15] *(Prenatal treatment of CHA with DX)*, que es un estudio abierto, controlado, no randomizado y multicéntrico para seguir a los niños y a las madres sometidos a tratamiento con DX para evitar los afectos adversos de la HSC por déficit de 21OH forma clásica. Como grupos control se van a utilizar los hermanos mayores afectos de HSC no tratados, niños procedentes de embarazos sin antecedentes de HSC escogidos de una maternidad próxima y los niños nacidos de embarazos en que la madre declinó el tratamiento. El estudio longitudinal se ha iniciado en 1999 y va a seguir hasta vida adulta de los niños tratados prenatalmente con DX. Los objetivos son evaluar la eficacia del tratamiento para prevenir la virilización, evaluar el impacto de la DX a corto y largo plazo, en la madre y en los niños, sobre la tensión arterial así como sobre el metabolismo hidrocarbonato durante el embarazo y en el niño a lo largo de la vida. También se seguirá el desarrollo mineral óseo, el crecimiento fetal y hasta los 18 años junto al desarrollo neuropsicológico y cognitivo. No hay todavía resultados publicados.

Dado que la seguridad del tratamiento no ha sido totalmente establecida y los riesgos potenciales en la madre, es prudente proveer el tratamiento sólo en regímenes de investigación clínica y manejado por equipos expertos.

EFECTOS ADVERSOS EN LA MADRE TRATADA CON DX

Lajic y cols[16], en 44 embarazos, no encuentran diferencias significativas en la tensión arterial, la existencia de glucosuria o proteinuria pero sí en una ganancia de peso rápida, cambios de humor, estrías, acné e hirsutismo. Refieren que un tercio de las madres no repetiría la experiencia. M. New y cols[17], en 532 embarazos, encuentran una mayor ganancia de peso, aparición de estrías y de edema transitorio pero no encuentran mayor incidencia de hipertensión ni incremento de diabetes. La actitud fue positiva en todas las madres y evidenciaron desaparición de los efectos secundarios al retirar la terapia.

Podemos concluir que en el diagnóstico y tratamiento prenatal de la HSC por déficit de 21OH forma clásica con DX hay suficientes datos en humanos que puntualizan el beneficio y la seguridad del tratamiento prenatal en la HSC FC. Este tratamiento también es eficaz para reducir la virilización

de los genitales, el riesgo de mala asignación de sexo y la genitoplastia innecesaria. Aún faltan datos a largo plazo en un número grande de pacientes por lo que el tratamiento prenatal de la HSC 21OH sigue siendo una terapia experimental y debe ser realizado en centros que tengan los suficientes pacientes para extraer conclusiones de los datos. Es necesario el consentimiento informado de los padres, así como ensayos clínicos prospectivos y aprobación por el comité ético.

Finalmente, podemos decir que el tratamiento prenatal de la HSC por déficit de 21OH forma clásica es elprimer tratamiento con éxito de un error innato del metabolismo.

BIBLIOGRAFÍA

1. White PC, Speiser PW. Congenital adrenal hyperplasia due to steroid 21-hydroxylase deficiency. Endoc Rev 2000;21:245-291.
2. Merke DP, Bornstein SR. Congenital adrenal hyperplasia. Lancet 2005;365:2125-2136.
3. White PC. Ontogeny of adrenal steroid biosynthesis: why girls will be girls. J Clin Invest 2006;116:872-874.
4. Goto M, Hanley KP, Marcos J, Word PJ, Wright S, Postle AD et al. In humans, early cortisol biosynthesis provides a mechanism to safeguard female sexual development. J Clin Invest 2006;116:953-960.
5. Coleman MA, Honour JW. Reduced maternal dexamethasone dosage for the prenatal treatment of congenital hyperplasia. BJOG 2004;111:176-178.
6. Nimkarn S and New MI. Prenatal diagnosis and treatment of congenital adrenal hyperplasia. Horm Res 2007;67:53-60.
7. Bartha JL, Finning K, Soothill PW. Fetal sex determination from maternal blood at 6 weeks of gestation when at risk for 21-Hydroxylase deficiency. Obstet Gynecol 2003;101:1135-1136.
8. Ezquieta B, Alonso M, Álvarez E, Arnao D, Rodríguez A, Siguero JP. Should 21-hydroxylase deficiency genotyping be considered in assisted reproductive technology programs? Fertility&Sterility 2007;88:1437.e5-11.
9. Cassart M, Massez A, Donner C, Heinrichs C, Avni F. Sonographic diagnosis of fetal adrenal hyperplasia: utility for prenatal corticotherapy. Prenat Diagn. 2005;25:1060-1061.
10. Chambrier ED, Heinrichs C, Avni FE. Sonographic appearance of congenital adrenal hyperplasia in utero. J Ultrasound Med 2002;21:97-100.
11. Clayton PE, Miller WL, Oberfield SE, Ritzén EM, Sippell WG, Speiser PW; ESPE/ LWPES CAH Working Group. Consensus statement on 21-hydroxylase deficiency from the European Society for Paediatric Endocrinology and the Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society. Horm Res 2002;58:188-195.
12. Seckl JR and Miller WL. How safe is long-term prenatal glucocorticoid treatment? JAMA 1997;277:1077.
13. Dodic M, Tersteeg M, Jefferies A, Wintour EM, Moritz K. Prolonged low-dose dexamethasone treatment, in early gestation, does not alter blood pressure or renal function in adult sheep. J Endocrinol. 2003;179:275-80.

14. Hirvikoski T, Nordenström A, Lindholm T, Lindblad F, Ritzén EM, Lajic S. Long-term follow-up of prenatally treated children at risk for congenital adrenal hyperplasia: does dexamethasone cause behavioural problems? Eur J Endocrinol. 2008 Sep;159:309-316.
15. Lajic S, Nordenstrom A, Ritzen EM, Wedell A. Prenatal treatment of congenital adrenal hyperplasia. Eur J Endocrcinol 2004;151:U63-U69.
16. Lajic S, Wedwll A, Bui T-H, Ritzen M, Holst M. Long-term somatic follow-up of prenatally treated children with congenital adrenal hyperplasia. J Clin Endocrinol Metab 1998;83:3872-3880.
17. New MI, Carlson A, Obeid J, Marshall I, Cabrera MS, Goseco A et al. Prenatal diagnosis for congenital adrenal hyperplasia in 532 pregnancies. J Clin Endocrinol Metab 2001;86:5651-5657.

11

Diagnóstico y tratamiento posnatal de la hiperplasia suprarrenal congénita

J. I. LABARTA, E. BELLO, L. MONGE, Y. GONZÁLEZ, E. MAYAYO, A. FERRÁNDEZ

INTRODUCCIÓN

La hiperplasia suprarrenal congénita (HSC) es una de las endocrinopatías más frecuentes en la infancia. Engloba los trastornos hereditarios de la esteroidogénesis suprarrenal del cortisol, secundarios a un defecto genético de herencia autosómica recesiva. El déficit de cortisol, por un mecanismo de retroalimentación negativa, produce un aumento de la producción de ACTH y secundariamente una hiperestimulación del córtex adrenal, motivando la elevación de los esteroides previos al bloqueo enzimático. La HSC puede estar causada por el defecto de alguna de las siguientes poteínas o enzimas: a) *steroidogenic acute regulatory protein* (StAR), b) 3β-hidroxiesteroide deshidrogenasa/Δ5-Δ4 isomerasa (3-βHSD), c) 17α-hidroxilasa (17α-OH), d) 21-hidroxilasa (21-OH) y e) 11β-hidroxilasa (11β-OH) (Fig. 1). Si el defecto afecta a la StAR, 3-βHSD, o a la 17α-OH el trastorno afectará también a la esteroidogénesis gonadal. La HSC se puede manifestar clínicamente por un fenotipo virilizante o feminizante, con o sin pérdida salina y con o sin hipertensión. Más del 90% de los casos de HSC están originados por déficit de 21-OH[1-3].

DÉFICIT DE 21-HIDROXILASA: FISIOPATOLOGÍA

La variabilidad clínica del déficit de 21-OH se caracteriza por un espectro muy amplio de síntomas, cuya gravedad depende del momento/intensi-

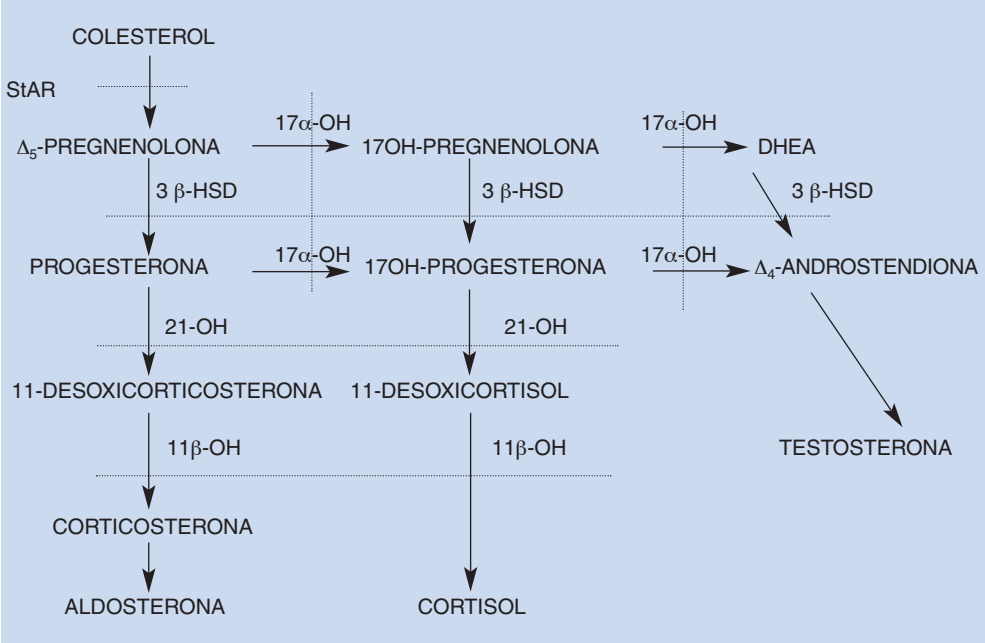


FIG. 1-. Esteroidogénesis suprarrenal.

dad del déficit y a su vez, de la distinta repercusión en cada sexo. Esta heterogeneidad clínica está directamente ligada al tipo de afectación de los alelos del gen CYP21. El citocromo P450c21, enzima con actividad 21-hidroxilasa, cataliza la tercera etapa de la biosíntesis del cortisol a nivel de las capas fascicular y reticular, y también de la aldosterona a nivel de la capa glomerular. Las formas clínicas se correlacionan con el grado de actividad enzimática; así en las formas clásicas con pérdida salina hay una ausencia de actividad 21-OH, en las formas clásicas virilizantes simples hay un 1-2% de actividad y, en las formas no clásicas la actividad es variable, superior al 2% y en ocasiones hasta el 50%. El déficit de 21-OH presenta tres características fundamentales: insuficiencia suprarrenal, pérdida de sal e hiperandrogenismo, que derivan directa o indirectamente de la incapacidad de transformar 17-OHP en 11 desoxicortisol (déficit de secreción del cortisol) y progesterona en desoxicorticosterona (déficit de secreción de aldosterona). El defecto de secreción de cortisol induce un incremento en la liberación de ACTH, que a su vez produce una hipersecreción de los precursores inmediatos al cortisol, 17-OHP y 17OH-pregnenolona, los cua-

les en gran parte se derivan hacia la síntesis de andrógenos suprarrenales. Debido a que existe una única proteína suprarrenal citocromo P450c21 con actividad 21-OH, las mutaciones del gen CYP21 afectarán a la síntesis adrenal de todos los esteroides que requieran ser 21-hidroxilados; por ello, la diferencia entre las formas clásicas y no clásicas son simplemente diferentes grados de afectación enzimática de un mismo gen. Ello significa que tanto en las formas virilizantes simples como en las no clásicas, a pesar de no existir signos clínicos de pérdida salina, existe una disfunción más o menos manifiesta en la síntesis de aldosterona. La severidad clínica de dicha alteración la marcan los niveles de renina, si bien en la primera infancia pueden ser díficiles de evaluar. Es por ello que las formas virilizantes simples requieren como tratamiento tanto glucocorticoides como mineralocorticoides, siempre y cuando los niveles de renina estén elevados[4,5].

El defecto en la síntesis de aldosterona es variable. La pérdida de sal que aparece tiene dos componentes, en primer lugar el propio déficit de síntesis de aldosterona y en segundo lugar su agravamiento por el efecto antialdosterona de los metabolitos acumulados como progesterona y 17OHP. La pérdida de sodio conduce a una elevación de la actividad del eje renina-angiotensina, que a pesar de estimular la capa glomerular no aumenta la secreción de aldosterona y consecuentemente existe una disminución de la relación aldosterona/renina. Si el déficit de 21-OH es parcial, la hiperreninemia restablece la secreción de aldosterona, no habiendo pérdida salina en condiciones basales pero pudiendo aparecer, al menos con signos bioquímicos, en situaciones de estrés o de aporte insuficiente de sal. Por el contrario, si el déficit es total, la hiperreninemia no compensa el déficit de aldosterona y aparece la crisis de pérdida salina, que se manifiesta en el periodo neonatal, si bien con una fase de latencia debido al aclaramiento débil de la aldosterona en los primeros días de la vida. El déficit de aldosterona tiende a mejorar con la edad por la mayor ingesta de sal y la madurez del túbulo contorneado distal. Con una actividad enzimática mínima del 1% de su valor normal se puede sintetizar aldosterona para evitar la pérdida salina significativa, como se observa en la formas virilizantes simples y no clásicas. La disminución de los niveles de renina ayuda a disminuir la dosis de glucocorticoides necesaria para frenar la ACTH y los andrógenos suprarrenales. La hipovolemia produce aumento de secreción de angiotensina II y de vasopresina; la vasopresina produce un incremento de la liberación de ACTH, independientemente de la acción del CRH, y tanto la ACTH como la angiotensina-II pueden estimular las fases iniciales de la esteroidogénesis[6,7].

DÉFICIT DE 21-HIDROXILASA: FORMAS CLÍNICAS

Clásica con pérdida salina

Es la forma más severa de la enfermedad (Fig. 2). Entre los pacientes con HSC clásica, alrededor del 75% de los casos no tienen capacidad para sintetizar suficiente cantidad de aldosterona. El déficit de aldosterona produce una pérdida renal de sodio, niveles altos de potasio, niveles elevados de renina y deplección de la volemia. La pérdida salina puede presentarse con síntomas tan inespecíficos como rechazo de las tomas, vómitos, letargia, diarrea y estacionamiento ponderal. Los pacientes se suelen presentar entre la 1ª y 4ª semana de vida con deshidratación, hiponatremia, hiperpotasemia, hiperreninemia, acidosis, hipoglucemia y colapso hipovolémico. Esta crisis de insuficiencia suprarrenal puede ser fatal si no se instaura un tratamiento adecuado. Los niveles de aldosterona están disminuidos, por debajo de lo normal para la edad, y son bajos en relación a la elevación existente de renina. La hipoglucemia junto con la hiponatremia severa pueden afectar al desarrollo neurológico del paciente[6-8].

Los pacientes tienen un déficit severo de cortisol asociado, que agrava y potencia el déficit de mineralocorticoides. Ello se debe a que los glucocor-

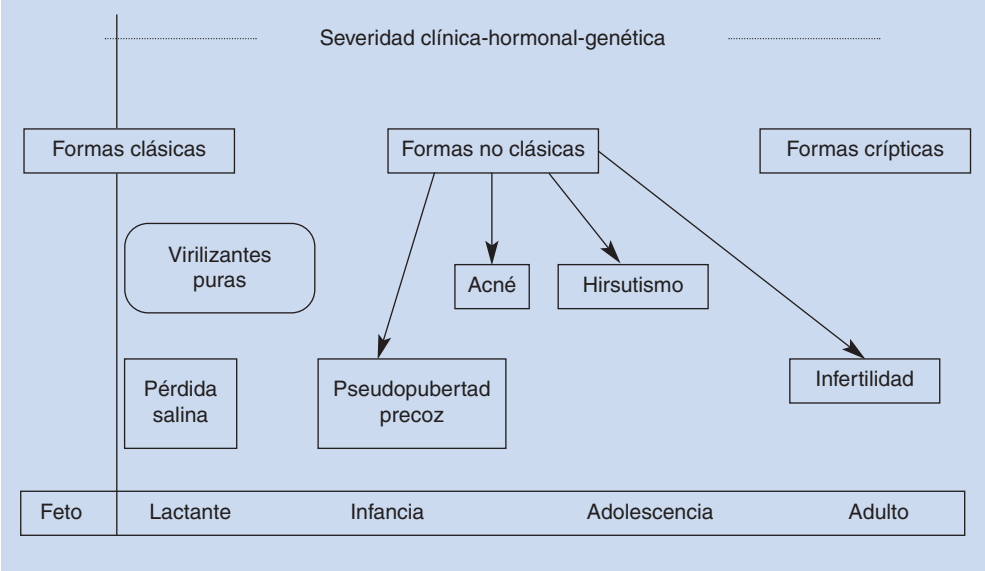


FIG. 2-. Formas clínicas del déficit de 21-hidroxilasa

ticoides aumentan la contractilidad muscular esquelética, además de mejorar la contractilidad cardiaca, y mejoran el gasto cardiaco y la sensibilidad del corazón y de la vascularización a los efectos presores de las catecolaminas y de otras hormonas. En ausencia de glucocorticoides esos efectos no se producen, el gasto cardiaco desciende y se produce una disminución de la filtración glomerular y una incapacidad para excretar agua libre con hiponatremia secundaria. Igualmente, se especula que la existencia de un aparente déficit de catecolaminas agravaría o supondría un factor favorecedor para el rápido desarrollo de colapso vascular en estos pacientes. En este sentido, hay estudios experimentales en ratones que demuestran que el déficit de 21-OH se acompaña de un menor desarrollo funcional y anatómico de la médula suprarrenal. El grado de pérdida salina puede ser variable dentro de una misma fratría y una misma mutación puede presentarse con diferentes grados de pérdida salina. Igualmente se ha demostrado que la pérdida salina puede mejorar con la edad.

El exceso de secreción suprarrenal de andrógenos no afecta a la diferenciación de los genitales externos en el varón. Sin embargo ocurre todo lo contrario para las niñas, en las que dicho hiperandrogenismo produce una *virilización* de los genitales externos. En las mujeres afectas, cuando la suprarrenal fetal comienza a producir andrógenos en cantidades elevadas, el seno urogenital se encuentra en proceso de septación y los niveles de andrógenos pueden impedir la formación de vagina y uretra como estructuras separadas e independientes. Posteriormente, los andrógenos actuarán sobre sus receptores induciendo la aparición de hipertrofia del clítoris, fusión de los labios y migración rostral del orificio uretral/vaginal. De esta manera, se produce una progresiva y variable virilización de los genitales externos que lleva a la aparición de unos genitales ambigüos. El grado máximo dará un fenotipo masculino con hipertrofia peniforme del clítoris, hipospadias perineal y labios mayores escrotalizados con ausencia de testes. Las niñas fuertemente virilizadas por el déficit clásico de 21-OH son erróneamente identificadas como varones con criptorquidia, lo que puede motivar importantes trastornos para la paciente. La severidad del grado de virilización se cuantifica con una escala de cinco grados desarrollada por Prader (Fig. 3). Por el contrario, las estructuras derivadas de los conductos de Wolff requieren unas concentraciones locales mucho más altas de testosterona que los genitales externos para lograr su diferenciación completa. En mujeres severamente afectadas se ha descrito ocasionalmente alguna estructura típica de los genitales internos masculinos wolfianos, habiéndose publicado el caso de un carcinoma de próstata en una mujer afecta[2-8].

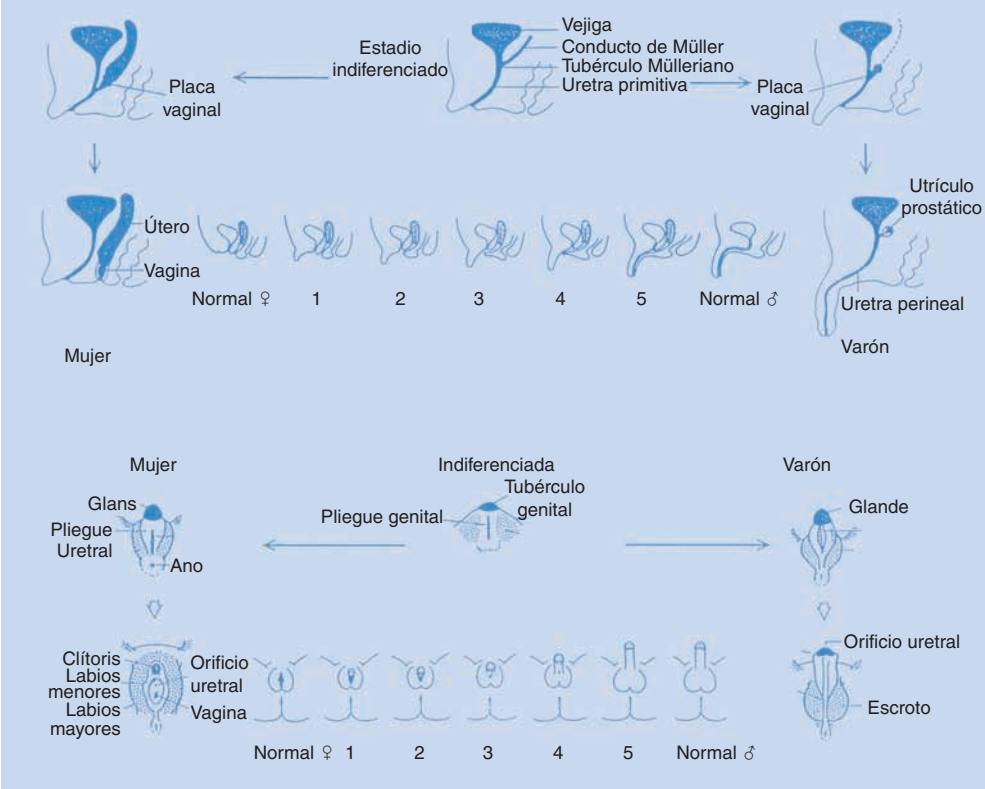


FIG. 3-. Grados de virilización de Prader

Clásica virilizante simple

Esta forma clínica, que representa el 25% de los casos de déficit clásico de 21-OH, se caracteriza por la existencia de una deficiencia en la síntesis de cortisol y un exceso en la producción de los andrógenos suprarrenales desde la época fetal. Sin embargo, a diferencia de la forma con pérdida salina, la síntesis de aldosterona no está tan severamente alterada, por lo que se mantiene la homeostasis del sodio a pesar de que los niveles de renina pueden estar elevados. Se refiere pues a los pacientes con virilización severa pero sin signos clínicos de pérdida salina. Las niñas son identificadas precozmente por la virilización que se produce en los genitales externos, pero los niños y las niñas con una virilización leve de los genitales externos, suelen diagnosticarse tardiamente en la infancia cuando se hacen manifiestos los signos de hiperandrogenismo. Debido a la hipersecreción de ACTH

en la edad fetal pueden nacer con una hiperpigmentación de genitales. Las niñas con este tipo de HSC tienen genitales externos ambigüos con un grado variable de virilización. En la etapa posnatal, el exceso de andrógenos continúa virilizando los genitales y determina la aparición de una pseudopubertad precoz. Los signos de hiperandrogenismo incluyen vello pubiano, vello axilar y facial, olor corporal, acné severo, musculación llamativa del niño/a, crecimiento exagerado del pene e hipertrofia del clítoris. Los varones son fácilmente diferenciados de una pubertad precoz central por la presencia de testículos de tamaño prepuberal. Los niveles altos de andrógenos producen una aceleración del crecimiento, mostrando un niño/a inusualmente alto/a, si bien este fenómeno no es evidente durante los primeros 18 meses de vida. Sin embargo y debido al avance exagerado de la edad ósea se produce un cierre precoz de los cartílagos de crecimiento, resultando en una talla final inferior a la esperada para las tallas de los padres. En ocasiones, puede añadirse un cuadro de pubertad precoz central debido a la precoz primación androgénica hipotálamo-hipofisaria, que hace que se active el gonadostato precozmente en relación a la edad cronológica pero acorde con la edad ósea. Durante la adolescencia las chicas no bien tratadas pueden manifestar acné, hirsutismo y disfunción ovárica. Un mal control de la enfermedad en los varones se puede asociar con testículos pequeños, infertilidad y oligospermia; ello se debe a que el exceso de andrógenos acumulados son aromatizados periféricamente a estrógenos, que frenan las gonadotropinas hipofisarias y por tanto el crecimiento y función testicular. Existe una variación interindividual importante en los síntomas de hiperandrogenización tanto a nivel pre como posnatal, que se podría explicar por diferencias en los niveles absolutos de precursores androgénicos o por una conversión variable de los precursores en andrógenos más potentes. Igualmente, se piensa que variaciones en la expresión o en la actividad del receptor androgénico pueden contribuir a explicar la variabilidad en el fenotipo. En este sentido, se ha demostrado una correlación inversa entre el hirsutismo y un menor número de secuencias repetitivas CAG en el exón 1 del gen del receptor androgénico[6-9].

Formas no clásicas

En las formas no clásicas existe un déficit parcial de la 21-OH que motiva un exceso de andrógenos de aparición posnatal; también se la ha denominado tipo *«late onset»* o de aparición tardía. Las niñas al nacimiento

presentan genitales femeninos normales, o como mucho una discreta hipertrofia de clítoris y, en ambos sexos, los signos de hiperandrogenismo pueden manifestarse en cualquier fase del desarrollo posnatal. Los síntomas de presentación más frecuentes en la infancia son pubarquia prematura, piel grasa con acné, aceleración del crecimiento y de la maduración ósea, y en las niñas puede aparecer una moderada hipertrofia del clítoris. En la adolescencia y edad adulta las mujeres pueden presentar oligomenorrea o amenorrea, hirsutismo, calvicie con patrón masculino, ovario poliquístico, acné quístico e infertilidad. A los pacientes que presentan los hallazgos hormonales típicos de una forma no clásica pero no presentan ninguna sintomatología se les denomina genéricamente formas crípticas. Los varones afectos de HSC no clásica pueden presentar acné, oligospermia e infertilidad, pero la mayoría de las veces son asintomáticos y se diagnostican en el curso de estudios familiares. En algún caso se ha descrito aumento testicular unilateral por tejido ectópico suprarrenal como forma de presentación de una HSC no clásica. En varones, resulta especialmente difícil distinguir clínicamente la HSC virilizante simple de la HSC no clásica, ya que los niveles de 17OHP forman un *continuum* entre los casos leves y severos, y los signos de exceso de andrógenos son mucho menos aparentes que en las mujeres[10,11].

DÉFICIT DE 21-HIDROXILASA: DIAGNÓSTICO

En el *déficit clásico* de 21-OH, la 17OHP basal es diagnóstica habitualmente. Los niveles de 17OHP se pueden elevar en ciertos tumores y en otros déficit enzimáticos como déficit de 11β-OH y de 3-βHSD. En las formas clásicas se encuentra generalmente una 17OHP por encima de 20 ng/ml a las 48 horas de vida, aunque en realidad se alcanzan valores superiores a 30-100 ng/ml. Los recién nacidos con estrés o los prematuros pueden tener valores elevados de 17OHP, pero raramente exceden los 20 ng/ml a las 24 horas de vida. La interpretación debe tener en cuenta la edad gestacional y cronológica del niño en el momento de la extracción, ya que la 17OHP está normalmente elevada al nacimiento, disminuyendo rápidamente tras el 2º día de vida. El diagnóstico no debe hacerse en sangre de cordón porque las tasas de 17OHP están elevadas, generalmente entre 10 y 30 ng/dl, y reflejan en más del 80% las concentraciones maternas. Durante el periodo neonatal no es necesario realizar el test de ACTH, ya que los valores de 17OHP suelen ser francamente elevados y, además, una hiperestimulación con

ACTH podría producir mayor aumento de la 17OHP y favorecer el desencadenamiento de una crisis de pérdida salina al competir ésta a nivel del túbulo renal con la aldosterona. La ACTH, Δ4-androstendiona y testosterona también están elevadas. En las formas con pérdida de sal, la renina plasmática está elevada. La aldosterona es variable, ya que puede estar disminuida o elevada, incluso en las formas con pérdida salina, pero sólo tiene valor al relacionarla con el grado de aumento de la actividad renina plasmática. La relación aldosterona/renina estará siempre descendida por la gran elevación de la renina.

En la *forma no clásica* el bloqueo es menos severo y la acumulación de 17OHP puede ser muy variable. Los niveles basales de 17OHP pueden no diferir de los valores normales, pero suelen estar elevados durante el pico diurno de producción de cortisol, por lo que los valores de la primera hora de la mañana suelen ser los más informativos. Debido al ritmo circadiano de la 17OHP se aconseja ser estrictos y realizar la extracción de 17OHP a las ocho de la mañana y, en la mujer, en la fase folicular precoz. Cuando la tasa basal de 17OHP es superior a 30 nmol/l (~ 10 ng/ml) el diagnóstico está establecido. Si los niveles están entre 10 y 30 nmol/l (~ 3,3 y 10 ng/ml) se aconseja nuevo control; si éste es inferior a 10 nmol/l, será necesario realizar un test de estimulación con ACTH. Este límite se considera razonable porque engloba gran parte de las variaciones encontradas entre los diferentes laboratorios y es superior al valor máximo encontrado de 17OHP en las pacientes con hipersecreción ovárica. Para algunos autores, una 17OHP superior a 6 nmol/l (~ 2 ng/ml) por la mañana es predictivo de una forma no clásica en un 80% de los casos. Con el fin de minimizar el estrés, se ha propuesto dosificar la 17OHP en saliva. Esto puede ser útil, pero al ser mucho más bajas las tasas de 17OHP hay que disponer de una metodología más sensible y específica para su dosificación. Algo similar ocurre si la dosificación se realiza mediante extracción de gota de sangre en papel secante. El test de estimulación con ACTH es recomendado para el diagnóstico de las formas no clásicas. Se considera indicación de realizar el test de ACTH en el periodo prepuberal, ante la presencia de una pubarquia prematura con aceleración del crecimiento y de la edad ósea y/o aumento de los andrógenos con 17OHP plasmática basal superior a 1 ng/ml y, en la adolescencia y periodo pospuberal, ante una 17OHP basal superior a 2 ng/ml en la fase folicular. Igualmente se aconseja realizarlo a los padres y familiares de cualquier paciente afecto de la forma clásica o no clásica, con el fin de detectar las formas crípticas, en particular en los varones. El test sería confirmativo de una forma no clásica de déficit de 21-OH si el pico de res-

puesta a los 60 minutos es superior a 30-60 nmol/l (~ 10-20 ng/ml); otros autores establecen el límite en 60 nmol/l (~ 20 ng/ml), por lo que no existe unanimidad a la hora de establecer el punto de corte diagnóstico[1-9].

Todas las formas clínicas están asociadas a una anomalía en el gen CYP21B, por lo que en la actualidad todos los pacientes deberían tener un *diagnóstico genético*. Siempre es aconsejable hacer un estudio familiar que permite realizar el diagnóstico de portadores o de formas no clásicas oligosintomáticas y/o crípticas[12-14]. El estudio del gen CYP21B permite conocer el tipo de mutación y establecer una correlación fenotipo-genotipo. La correlación genotipo/fenotipo en el déficit de 21-OH es muy intensa ya que la severidad de los signos clínicos deriva directamente del grado de déficit enzimático, el cual a su vez está determinado por el tipo de afectación molecular del gen CYP21. La manera más simple de correlacionar el genotipo con el fenotipo es determinar que tipo de mutación aparece en el paciente afecto de déficit de 21-OH. Ello se ha demostrado informativo para la mayoría de las mutaciones. Las deleciones, grandes conversiones y mutaciones puntuales severas se encuentran frecuentemente en los pacientes con pérdida salina y representan el genotipo más severo (grupo «null» con ausencia de actividad enzimática); la mutación 656G del intrón 2 se encuentra en formas clásicas con pérdida salina (grupo A o con defecto casi completo enzimático), pero también en las virilizantes simples; la mutación Ile172Asn (grupo B o con defecto severo enzimático) es característica de las formas virilizantes simples y las mutaciones Val281Leu, Pro30Leu y Pro453Ser, que son el genotipo más leve (grupo C o con defecto enzimático parcial), se encuentran en las formas no clásicas. En la tabla 1 se presenta los casos genotipados de nuestra Unidad clasificados en función del tipo de mutación y su correlación con la presentación clínica y se observa una buena correlación entre el genotipo y el fenotipo. Sin embargo no siempre se puede establecer una correlación perfecta entre el genotipo y el fenotipo.

DÉFICIT DE 21-HIDROXILASA: DESPISTAJE NEONATAL

El programa de detección neonatal del déficit de 21-OH persigue los siguientes objetivos: 1) anticiparse a la aparición de una crisis de pérdida salina grave y potencialmente letal y evitar la morbimortalidad derivada de la pérdida salina; 2) evitar una incorrecta asignación de sexo en una niña con genitales externos virilizados; 3) diagnosticar precozmente las formas virilizantes simples para evitar la hiperandrogenización durante la infancia

Tabla 1. – Presentación clínica en función del genotipo
(Unidad de Endocrinología. Hospital Infantil Miguel Servet)

Grupo	*n*	Edad diag	ClínicaPS	Na	K	Viriliz. prenatal
Null	5	10 ± 10 d	100%	119 ± 13	8,4 ± 2	V, IV
A	6	45 ± 50 d	71%	128 ± 10	7,2 ± 1,6	V, IV, III
	1	7,7a				
B	1	1 m	0%	–	–	III
	1	3,7 a		–	–	–
C	10	6,2 ± 3,2 a	0%	–	–	–

que determinará una talla final baja, y 4) en relación a las forma no clásicas, su detección no es motivo de un programa de *screening* neonatal, pero en ocasiones se pueden detectar con el mismo programa. La necesidad de un diagnóstico precoz no ha sido aceptada unánimemente por todos los centros de referencia, ya que la HSC clásica presenta unos signos clínicos de aparición muy precoz, como virilización de genitales externos en mujeres afectas y/o síndrome de pérdida salina[15].

La detección neonatal se realiza en sangre total recogida en papel de filtro, al demostrar la elevación de la 17OHP. Los valores de normalidad varían para cada laboratorio en función de la técnica utilizada para su determinación. En aquellos casos que den positivos, se debe realizar posteriormente un diagnóstico confirmativo. Los prematuros y los neonatos con enfermedades concomitantes, por estar sometidos a un estrés adicional, tienden a presentar niveles más altos de 17OHP que los recién nacidos a término y pueden generar resultados falsos positivos, a no ser que se usen niveles de corte debidamente ajustados para esas condiciones. En estos pacientes hay que repetir la determinación 10 o 15 días más tarde. Además, se pueden generar falsos positivos cuando la muestra de sangre total se obtiene en las primeras 24 horas de vida. También se han descrito, pero muy raramente, falsos negativos en casos de formas virilizantes simples que motivaron un retraso en el diagnóstico. Se ha aconseja ajustar los niveles de corte para el peso y edad gestacional. En el Hospital Miguel Servet de Zaragoza y durante el periodo 2003-2007 se han analizado los niveles de

17OHP de 43.403 recién nacidos y se han detectado mediante el programa de despistaje neonatal 4 casos de HSC (un caso de déficit de 3-β-HSD y 3 casos de déficit de 21OH)[16]. Se ha demostrado que el despistaje neonatal reduce la edad de diagnóstico en los niños con HSC y disminuye la morbimortalidad asociada, pues los recién nacidos afectos de forma clásica con pérdida salina se detectan muy precozmente antes de que presenten los síntomas. Los pacientes con HSC con déficit de 21-OH formas no clásicas son detectados ocasionalmente mediante el cribado neonatal. La necesidad de controles periódicos y de estudios hormonales de confirmación para descartar los falsos positivos, podrían ser evitados mediante un segundo nivel de cribado molecular basado en la detección de las mutaciones conocidas.

DÉFICIT DE 21-HIDROXILASA: TRATAMIENTO

Tratamiento sustitutivo con glucocorticoides

Todos los pacientes con déficit clásico de 21-OH, así como los pacientes sintomáticos de las formas no clásicas, deben ser tratados con glucocorticoides. La hidrocortisona es el tratamiento más fisiológico ya que tiene una potencia superponible a la del cortisol endógeno. Hay que señalar que ninguna de las pautas establecidas consigue un tratamiento sustitutivo ideal ya que no se consigue reproducir la relación entre los pulsos de cortisol y ACTH que en condiciones normales inhibirían la secreción de ACTH[4-8].

La dosis diaria total se ha ido ajustando más de acuerdo a la producción endógena de cortisol que para algunos autores es en torno a 5,7-10 mg/m^2/día. Actualmente se proponen unas dosis de hidrocortisona de 10-15 mg/m^2/día, variable en función de la edad y estadío puberal del paciente; excepcionalmente y especialmente durante la pubertad puede ser necesario subir la dosis hasta 20 mg/m^2/día. Los neonatos son tratados habitualmente a una dosis de 5 mg/día dividido en 3 dosis, que supone aproximadamente una dosis de 25 mg/m^2/día; las dosis suprafisiológicas administradas en el neonato son necesarias para suprimir adecuadamente los andrógenos adrenales y minimizar la posibilidad de desarrollar una insuficiencia suprarrenal. Las pautas recomendadas varían, pero la más habitual es fraccionar la dosis en dos o tres tomas, con dosis superiores por la mañana. Estudios clínicos y en animales de experimentación han demostrado la existencia de un cierto grado de insensibilidad central al efecto frenador

del cortisol sobre el eje CRH-ACTH y una hiperactividad de dicho eje independiente del los niveles circulantes de cortisol. A pesar de que se formulan dosis ideales hay que tener presente la variabilidad clínica, el genotipo y el diferente grado de severidad en el defecto enzimático, ademas de factores relacionados con el metabolismo y la farmacocinética del cortisol y otros factores desconocidos, de cada paciente por lo que es necesario individualizar la dosis. La dosis necesaria se ve influenciada por la absorción intestinal; es conocida la capacidad de la acidez gástrica para destruir parcialmente el cortisol y por ello la dosis administrada debe superar la producción endógena de cortisol. Por todo ello es necesario concluir que no existe una única dosis correcta sino que debe ser siempre individualizada para cada paciente. Adolescentes mayores y adultos pueden ser tratados con dosis moderadas de prednisona (5-7,5 mg/día o 6 mg/m^2/día) o dexametasona (0,25 a 0,5 mg/día o 0,3 mg/m^2/día) que no excedan el equivalente de 20 mg/m^2/día de hidrocortisona. En los pacientes con HSC no clásica sintomática está indicado iniciar el tratamiento con dosis bajas, generalmente a la mitad de dosis que en las formas clásicas[17-22].

Tratamiento sustitutivo con mineralocorticoides

Los pacientes con pérdida salina requieren la administración de un mineralocorticoide. El más utilizado es la 9-α-fluorhidrocortisona, habitualmente a una dosis de 0,05-0,2 mg/día dividido en dos o tres tomas. Se requieren suplementos de cloruro de sodio (1-2 gramos por día) durante el primer año de vida. La dosis de mantenimiento es de 70-90 µgr/m^2/día. Aunque los pacientes con la forma virilizante simple secretan una cantidad adecuada de aldosterona y no tienen crisis de pérdida salina necesitan tratamiento ya que presentan cifras elevadas de renina. El control adecuado de los niveles de renina ayuda a la supresión adrenocortical y a reducir la dosis necesaria de corticoides. Los signos que indican sobredosificación son hipertensión, taquicardia y ARP suprimida. Una dosificación excesiva de 9-α-fluorhidrocortisona también puede retrasar el crecimiento[23,24].

Crisis de pérdida salina y situaciones de estrés

Este cuadro se presenta generalmente en el periodo neonatal y en los pacientes ya diagnosticados en situación de estrés o de enfermedad inter-

currente y requiere tratamiento hidroelectrolítico apropiado (suero fisiológico y glucosalino en función del nivel de sodio) y aumentar la dosis de hidrocortisona debiendo ser administrada por vía intravenosa. Se recomienda administrar suero fisiológico para remontar el estado de colapso a una pauta de 20 cc/kg en las dos primeras horas para posteriormente reponer las pérdidas y las necesidades de mantenimiento con suero glucosalino en función de los niveles de Na (al 1/2 si hay hiponatremia asintomática o al 1/3 si hay normonatremia). Si existe acidosis metabólica importante se podrá utilizar en las primeras horas perfusión en forma de bicarbonato 1/6 molar. Siempre es necesario garantizar un aporte adecuado de glucosa en la perfusión y de sodio. Si existe hiponatremia severa sintomática (< 120 mEq/l) se recomienda usar ClNa al 3% (1 ml equivale a 0,5 mEq de Na) a una dosis de 5 cc/kg en 15 minutos seguido de 3-4 cc/kg en 2-3 horas, junto con la perfusión de mantenimiento. Se debe monitorizar los niveles de potasio con registro electrocardiográfico. Se administrará hidrocortisona por vía intravenosa (Actocortina): 1) inicialmente un bolus de 60-80 mg/m^2, es importante iniciarlo rápidamente y como regla general, en menores de 6 meses supone 25 mgr, entre 6 meses y 2 años, 50 mgr y por encima de 2 años 100 mgr, 2) posteriormente, en las primeras 24 horas la dosis será de 20-25 mgr/m^2/dosis cada 6 horas y 3) tras 24-48 horas pasar a 50 mgr/m^2/día en 3 dosis. En las fases iniciales no es necesario administrar un mineralocorticoide ya que las dosis altas de hidrocortisona tienen efecto mineralocorticoide. Los pacientes con HSC clásica no pueden afrontar una respuesta suficiente de cortisol al estrés y requieren dosis superiores en situaciones de enfermedades febriles y de cirugía mayor. Dicho suplemento debería aproximarse a la secrecion endógena adrenal de cortisol que se produce en los pacientes críticamente enfermos. Las directrices de dosificación consisten en duplicar o triplicar la dosis oral de mantenimiento de hidrocortisona en función del grado de estrés. Es importante no abusar del aumento de dosis ya que son la causa principal de la pérdida de potencial de crecimiento durante los primeros años de la vida. Si no se tolera la medicación oral debe administrarse hidrocortisona intramuscular, así como hacer una valoración especializada sobre la posible necesidad de tratamiento intravenoso. Es preferible la hidrocortisona intravenosa sobre la metilprednisolona o la dexametasona, porque cuando se administra a dosis altas la actividad mineralocorticoide de la hidrocortisona es capaz de sustituir a la 9 α-fluorhidrocortisona. Los pacientes y los padres deberían recibir instrucciones sobre este tipo de situaciones de emergencia y todos los pacientes deberían llevar identificación con información sobre su enfermedad.

Para la cirugía mayor una pauta aconsejable consiste en administrar hidrocortisona intravenosa a unas dosis aproximadas de 100 mg/m^2/día. Generalmente se aconseja administrar inicialmente un bolus de hidrocortisona seguido por la administración de hidrocortisona en perfusión continua de acuerdo a las siguientes directrices: para niños menores de 3 años, bolus de 25 mg seguidos de la administración en perfusión continua de 25-30 mg/día; para niños entre 3 y 12 años, bolus de 50 mg seguidos de 50-60 mg/día; para adolescentes y adultos, bolus de 100 mg seguido de 100 mg/día. Los pacientes con HSC no clásica no precisan dosis de estrés, a no ser que presenten una situación de hipoadrenalismo iatrogénico debido a la administración crónica de corticoides[2,3,25,26].

Tratamiento quirúrgico de los genitales ambigüos y apoyo psicológico

La actitud terapéutica se inicia con la asignación precoz del sexo que deber ser la del sexo genético/gonadal por la posibilidad de mantener la función reproductora. La cuestión de cómo y cuándo intervenir quirúrgicamente sigue siendo tema de debate. En la actualidad se están obteniendo buenos resultados con la realización de la reconstrucción genital (clitoroplastia y vaginoplastia) en un mismo acto quirúrgico siendo el objetivo la corrección completa de los genitales externos antes de los 18 meses de edad. Esta cirugía debe ser realizada en centros con acreditada experiencia. Es fundamental el apoyo psicológico a las pacientes con ambigüedad genital y una información completa e individualizada a la familia[27].

Otras medidas terapéuticas en estudio

Debido a que las pautas de tratamiento convencional exponen a la mayoría de los pacientes a un hipercortisolismo, a un hiperandrogenismo, o a ambos, se continúan buscando alternativas terapéuticas que mejoren el crecimiento y la evolución a largo plazo de estos pacientes. Se están realizando ensayos clínicos con bloqueantes de receptores androgénicos, como acetato de ciproterona, flutamida o espironolactona para disminuir las consecuencias negativas del hiperandrogenismo y permitir una menor dosis de hidrocortisona. En base a que los estrógenos aceleran la edad ósea y con objeto de reducir la producción de estrógenos se ha usado un inhibidor de la aromatasa, la testolactona, que bloquea la conversión de andrógenos a estró-

genos. Otra pauta en investigación es la adición de carbenoxolona, un inhibidor de la 11β-HSD; esta enzima interviene en la inactivación del cortisol y el razonamiento sería que la inhibición de la 11β-HSD generaría mayores niveles de cortisol endógeno posibilitando disminuir la dosis de hidrocortisona. La adrenalectomía puede representar una alternativa al tratamiento médico. Las formas severas, especialmente las mujeres, y cuando son resistentes al tratamiento convencional, podrían ser manejadas más fácilmente convirtiéndolas en pacientes addisonianos. Al ser una enfermedad monogénica se está investigando en la terapia génica exisitiendo resultados preliminares prometedores en modelos experimentales[28].

Es bien conocida la aparición de una pubertad precoz central como complicación de la evolución en una HSC; en esta situación, el tratamiento con análogos de LHRH frena el desarrollo puberal y consigue normalizar el crecimiento. La aparición de una maduración precoz del eje hipotálamo-hipofiso-gonadal se relaciona con el exceso de andrógenos en plasma y con el adelanto de la maduración ósea. Aunque se ha publicado la resolución espontánea, habitualmente requiere tratamiento frenador con análogos de LHRH. Debido a la baja talla adulta que presentan estos pacientes se ha sugerido utilizar la hormona de crecimiento. En este sentido el uso de hormona de crecimiento, bien aisladamente o asociada a análogos de LHRH, en pacientes con déficit de 21-OH en tratamiento convencional ha conseguido incrementar significativamente la talla adulta[29].

El buen control terapéutico durante la infancia es fundamental para asegurar un crecimiento correcto, una maduración sexual normal y una ausencia de complicaciones a largo plazo. El objetivo es buscar la dosis mínima eficaz que garantice un buen crecimiento y una adecuada supresión de los andrógenos suprarrenales. Los parámetros de vigilancia incluyen datos clínicos, como edad ósea, peso, talla y velocidad de crecimiento, o la aparición de signos de virilización como clitoromegalia, y hormonales, como determinación de 17OHP, testosterona, Δ4-androstendiona y renina, fundamentalmente. Los pacientes deben ser rigurosamente controlados en busca de signos de hipercortisolismo, como ganancia excesiva de peso, velocidad de crecimiento lenta, estrías y osteopenia, entre otros. Un índice de masa corporal elevado durante la infancia se correlaciona con peor talla final y puede ser un buen marcador de hiperdosificación. Las necesidades terapéuticas no son las mismas en todas las fases del crecimiento. En el primer año de la vida se ha demostrado una ausencia de aceleración de la velocidad de crecimiento y de la maduración ósea en pacientes no tratados afectos de forma virilizante simple; esta observación tiene interés clínico ya

que estaría reflejando la necesidad de evitar el excesivo tratamiento en la primera infancia y de adecuar las dosis de hidrocortisona a las necesidades fisiológicas en cada momento[26].

OTRAS FORMAS CLÍNICAS DE HSC

El *déficit de 11β-hidroxilasa* es la segunda forma más frecuente de HSC y supone el 3-5% de las mismas. La forma clásica es semejante a la del déficit de 21-OH y difiere en que existe una acumulación de 11-desoxicorticosterona y de sus metabolitos con actividad mineralocorticoide, no presenta pérdida salina y sí tendencia a la hipertensión que cursa con frenación del eje renina-angiotensina. La forma no clásica es muy rara y comprende la misma sintomatología que en el déficit de 21-OH. El déficit de 11β-hidroxilasa se debe a la existencia de mutaciones en el gen CYP11B1 (8q21-22)[30,31]. El *déficit de 3β-hidroxiesteroide deshidrogenasa* es una forma poco frecuente de HSC que afecta a la síntesis de todos los esteroides (corticoides, mineralocorticoides y andrógenos), tanto a nivel suprarrenal como gonadal. La forma clásica se presenta de una manera muy severa con insuficiencia suprarrenal y pérdida salina. Los niños con sexo genético masculino presentan una insuficiente masculinización, a veces con fenotipo femenino, por defecto de la síntesis de testosterona a nivel del testículo fetal. Se conoce una variabilidad en su presentación clínica, tanto en lo que se refiere a la ambigüedad genital como a la pérdida salina, que se correlaciona con una diferente afectación enzimática. La forma no clásica es muy poco frecuente. La forma clásica de déficit de 3β-HSD se debe a una mutación a nivel del gen de la 3β-HSD tipo II (3BHSD2) localizado en el cromosoma 1p3[32]. El *déficit de 17 α-hidroxilasa* es una forma muy poco frecuente de HSC. El citocromo P450c17 representa un papel clave en la orientación de la pregnenolona y progesterona hacia las diferentes clases de esteroides tanto a nivel suprarrenal como gonadal; presenta dos isoenzimas, la 17 α-hidroxilasa y la 17-20 desmolasa. La elevación de desoxicorticosterona con acción mineralocorticoide produce hipertensión, inhibición del sistema renina-angiotensina y evita la pérdida salina. El sujeto genéticamente masculino se presenta con ambigüedad genital de grado variable; cuando la afectación es completa se produce una ausencia de virilización con un fenotipo femenino. En el sujeto genéticamente XX el fenotipo es femenino y se presentará con hipertensión y ausencia de adrenarquia y pubertad. Se han descrito diferentes mutaciones en el gen CYP17 (10q23.1)[33]. La HSC lipoidea

TABLA 2. – Presentación clínica en función del genotipo
(Unidad de Endocrinología. Hospital Infantil Miguel Servet)

Forma clinica	RN XY: genitales externos	RN XX: genitales externos-XX	Pérdida salina	Hipertensión	Diagnóstico hormonal
Déficit de 21αOH Pérdida salina	Masculinos	Virilizados	Sí	No	Elevación de 17OHP, androstendiona, testosterona y de renina. Aldosterona disminuida
Déficit de 21αOH Virilizante simple	Masculinos	Virilizados	No	No	Elevación de 17OHP, androstendiona, testosterona. renina: normal o moderada elevación
Déficit de 11βOH	Masculinos	Virilizados	No (excepcionalmente puede ocurrir en la primera infancia)	Sí	Elevación de 11-desoxicortisol, desoxicorticosterona, androstendiona y testosterona. disminución de aldosterona y renina
Déficit de 3βHSD	Feminizados o inadecuadamente masculinizados	Femeninos o moderada virilización	Sí	No	Elevación de DHEA-s y 17OH-pregenenolona Renina elevada y aldosterona disminuida
Déficit de 17αOH	Feminizados o inadecuadamente masculinizados	Femeninos	No	Sí	Elevación de la desoxicorticosterona, progesterona y pregnenolona. Disminución 17OHP, DHEA-s, androstendiona y testosterona. Renina disminuida.
Forma lipoidea StAR	Femeninos	Femeninos	Sí (muy severa)	No	Disminución de todos los esteroides. Renina elevada. Aldosterona disminuida.

es la forma más rara y más severa de HSC. Clásicamente se la ha conocido como déficit de 20-22 desmolasa pero en los últimos años se ha demostrado que el gen de dicha enzima está intacto. Hoy se sabe que se debe a un defecto de la *steroidogenic acute regulatory protein* (StAR), proteína esencial para el transporte del colesterol al interior de la mitocondria[34,35]. Existe un déficit severo de todos los esteroides tanto a nivel suprarrenal como gonadal. Los recién nacidos afectos se presentan invariablemente con unos genitales externos femeninos, independientemente del cariotipo, ya que en los sujetos XY el defecto de la esteroidogénesis a nivel gonadal produce una ausencia de testosterona. En el periodo neonatal inmediato presentan un cuadro grave y agudo (y muchas veces de evolución fatal si no se instaura un tratamiento inmediato) de pérdida salina e insuficiencia suprarrenal. Los niveles de ACTH y renina están muy elevados mientras que todos los esteroides suprarrenales están disminuidos y no se incrementan con la adminstración exógena de ACTH. La forma de HSC lipoide se debe a mutaciones en el gen codificante de la StAR (8p11.2). En la tabla 2 se presenta un diagnóstico diferencial de las diferentes formas clínicas de hiperplasia suprarrenal congénita.

BIBLIOGRAFIA

1. New MI. An update of congenital adrenal hyperplasia. Ann NY Acad Sci 2004; 1038: 14-43.
2. Oliver A, Ezquieta B, Gussinyé M. Hiperplasia suprarrenal congénita. En: Tratado de Endocrinología Pediátrica y de la Adolescencia. 2ª edición. Argente J, Carrascosa A, Gracia R, Rodríguez Hierro F. Eds. Doyma, Barcelona. 2000;995-1042.
3. Forest MG. Hiperplasia suprarrenal congénita. En: Tratado de Endocrinología Pediátrica. Pombo M, ed. Díaz de Santos, Madrid. 1997;901-935.
4. Riepe FG, Sippell WG. Recent advances in diagnosis, treatment and outcome of congenital adrenal hyperplasia due to 21- hydroxylase deficiency. Rev Endocrinol Metab Disord 2007; 8:349-363.
5. Forest MG. Recent advances in the diagnosis and management of congenital adrenal hyperplasia due to 21- hydroxylase deficiency. Hum Reprod Update 2004;10:469-485.
6. Speiser PW. Congenital adrenal hyperplasia owing to 21-hydroxylase deficiency. Endocrinol Metab Clin North Am 2001;30(1):31-60.
7. White PC, Speiser PW. Congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. Endocr Rev 2000;21(3):245-291.
8. Rodríguez Sánchez A, Rodríguez Arnao J, Dobón Westphal P, Miguez Navarro C, Rodríguez Arnao MD. Hiperplasia suparrenal congénita por defecto de la 21-hidroxilasa. Acta Pediatrica Española 2001;59(9):497-510
9. Hughes I. Congenital adrenal hyperplasia. A continuum of disorders. Lancet; 1998:352:752-754.
10. New MI. Non classical 21 hydroxylase deficiency. J Clin Endocrinol Metab 2006;91:4205-4214.

11. Azziz R, Dewailly D, Owerbach D. Clinical review 56. Nonclassical adrenal hiperplasia: current concepts. J Clin Endocrinol Metab 1994;78:810-15.
12. Ezquieta B, Cueva López E, Varela Junquera JM, Jariego Fente C. Aportaciones del análisis molecular en la hiperplsia suprarrenal congénita. Acta Pediatr Esp 2001;59(9):479-496.
13. Miller WL. Genetics, diagnosis and management of 21-hydroxylase deficiency. J Clin Endocrinol Metab 1994;78:241-246.
14. Wedell A. An update on the molecular genetics of congenital adrenal hyperplasia: diagnostic and therapeutic aspects. J Ped Endocrinol Metab 1998;11:581-589.
15. Pang SY, Wallace MA, Hofman L, Thuline HC, Dorche C, Lyon IC, Dobbins RH, Kling S, Fujieda K, Suwa S. Worldwide experience in newborn screening for classical congenital adrenal hyperplasia due to 21 hydroxylase deficiency. Pediatrics 1988;81:866-874.
16. González Irázabal Y, Labarta Aizpún JI, Lou Francés G, Benedicto-Lorenzo I, Bocos-Terraz P, García-Pérez MC, Mayayo-Dehesa E, Ferrández Longas A. Neonatal screening of congenital adrenal hyperplasia (CAH) in our area: experience and 17-hydroxyprogesterone cutoff levels adjusted for birth weight and gestational age. Horm Res 2008;70(suppl 1):143-144.
17. Joint LWPES/ESPE CAH working group. Consensus statement on 21-hydroxylase deficinecy from The Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society and The European Society for Pediatric Endocrinology. J Clin Endocrinol Metab 2002;87(9):4048-4053.
18. Kleerekoper M, Schiebinger R, Gutai JP. Editorial. Steroid therapy for adrenal disorders. Getting the dose right. J Clin Endocrinol Metab 1997;82:3923-3925.
19. Claahsen Van Der Grinten H, Noordam K, Borm GF, Otten BJ. Absence of increased height velocity in the first year of life in untreated children with simple virilizing congenital adrenal hyperplasia. J Clin Endocrinol Metab 2006;91:1205-1209.
20. Charmandari E, Mattews DR, Johnston A, Brook CGD, Hindmarsh PC. Serum cortisol and 17 hydroxyprogesterone interrelation in classic 21-hydroxylase deficiency: is current replacement therapy satisfactory ?. J Clin Endocrinol Metab 2001;86:4679-4685.
21. Speiser PW. Toward better treatment of congenital adrenal hyperplasia. Clin Endocrinol 1999;51:273-274.
22. Sandrini R, Jospe N, Migeon CJ. Temporal and individual variations in the dose of glucocorticoid used for the treatment of salt-losing congenital virilizing adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. Acta Paediatr 1993; suppl 388:56-60.
23. Rosler A, Levine LS, Schneider B, Novogroder M, New MI. The interrelationship of sodium balance, plasma renin activity and ACTH in congenital adrenal hyperplasia. J Clin Endocrinol Metab 1997;45:500-512.
24. Lopes LA, Dubuis JM, Vallotton MB, Sizonenko PC. Should we monitor more closely the dosage of 9α-fluorohydrocortisone in salt-losing congenital adrenal hyperplasia? J Pediatr Endocrinol Metab 1998;11:733-737.
25. Kwon KT, Tsai VW. Metabolic emergencies. Emerg Med Clin N Am 2007;25:1041-1060.
26. Labarta JI, Bello E, Ruiz Echarri M, Rueda C, Martul P, Mayayo E, Ferrández Longás A. Estado en la edad adulta y propuesta de optimización terapéutica de la hiperplasia suprarrenal congénita. An Pediatr 2003;58 supl 2:12-34.
27. Schnitzer JJ, Donahoe PK. Surgical treatment of congenital adrenal hyperplasia. Endocr Metab Clin North Am 2001;30(1):137-154.
28. Merke DP, Cutler GB, Jr. New ideas for medical treatment of congenital adrenal hyperplasia. Endocrinol Metab Clin North Am 2001;30(1):121-135.
29. Lin-Su K, Vogiatzi MG, Marshall I, Harbinson MD, Macapagal MC. Treatment with growth hormone and luteinizing hormone releasing hormone analog improves final adult height

in children with congenital adrenal hyperplasia. J Clin Endocrinol Metab 2005;90:3318-3325.
30. Nimkarn S, New MI. Steroid 11 hydroxylase deficiency congenital adrenal hyperplasia. Trends Endocrinol Metab 2008;19:96-99.
31. White PC. Steroid 11 β-hydroxylase deficiency and related disorders. Endocr Metab Clin North Am 2001;30(1):61-80.
32. Pang S. Congenital adrenal hyperplasia owing to 3 β-hydroysteroid dehydrogenase deficiency. Endocrinol Clin North Am 2001:30(1);81-101.
33. Yanase T, Simpson ER, Waterman MR. 17 α-Hydroxylase/17,20-lyase deficiency: from clinical investigation to molecular definition. Endocr Rev 1991;12:91-108.
34. Miller WL. Congenital lipoid adrenal hyperplasia: the human gene knockout for the steroidogenic acute regulatory protein. J Mol Endocrinol 1997;19:227-240.
35. Bose HS, Sugawara T, Straus JF III, Miller WL. The pathophysiology and genetics of congenital lipoid adrenal hyperplasia. N Engl J Med 1996;335:1870-1878.

RELACIÓN DE CASOS CLÍNICOS

CIR-hipoglucemia mantenida-hiperinsulinismo

N. Sanz Marcos, V. Arias Constantí
Servicio de Endocrinología Pediátrica
Hospital Sant Joan de Deu. Barcelona

Presentamos el caso de un neonato CIR, con hipoglucemias mantenidas.

Primera gestación de una madre sana de 30 años de edad, fumadora de 20 cigarrillos/día. Sin antecedentes familiares de interés. Embarazo no controlado por desconocimiento del estado de gestación. Refiere consumo de anticonceptivos hasta 7 meses antes del parto, y consumo de analgésicos. Serologías negativas, rubeola inmune. Acude a nuestro centro por dolor abdominal y se evidencia dinámica de parto. Ecografía prenatal compatible con 30-32 semanas de gestación. Cesárea urgente por registro cardiotocográfico patológico , recién nacida niña con peso al nacimiento de 1.900 gr, longitud 43 cm y PC 31 cm. Apgar 6/9/10. Exploración física edad gestacional según test Ballard 33 SG. En la analítica al ingreso se detecta acidosis metabólica Los primeros 7 días presenta hipoglucemia que requiere glucosado al 10% y alimentación enteral a débito continuo (hasta el día 34 de vida) y dextrinomaltosa (llegando a aportes totales de hasta 15 mcg/kg/min) Pese a los aportes presenta hipoglucemias (asintomáticas) persistentes y diversos controles analíticos con acidosis metabólica con hiperlactacidemia. Se amplía estudio (insulina, péptido C, cortisol dentro de los parámetros de normalidad) y se decide iniciar tratamiento con diazóxido. Funcionalismo renal normal. Valorada por el servicio de Neurología (ecografía transfontanelar y RMN normales, punción lumbar con ácido láctico normal y estudio metabólico, aminoacidemia, aminoaciduria, cuerpos cetónicos en sangre, carnitina sin alteraciones) se inicia tratamiento con biotina y carnitina. Se da de alta a los 57 días de vida con tratamiento: leche adapada con dextrinomaltosa al 2%, diazóxido 10 mg/kg/día, bicarnbonato, biotina y carnitina.

Hipotiroidismo congénito ¿transitorio?

Amaya Blanco Barrio
Servicio de Endocrinología Pediátrica
Complejo Asistencial de Burgos
Hospital General Yagüe. Burgos

Recién nacida que ingresa a los 24 días de vida, tras recibirse el resultado del screening neonatal, por presentar TSH elevada. En ese momento presenta datos clínicos compatibles con hipotiroidismo (macroglosia, ictericia, hernia umbilical, estreñimiento, llanto ronco…) que se confirma mediante analítica sanguínea. La ecografía muestra un tiroides de tamaño, estructura y localización adecuada, mientras que en la gammagrafía tiroidea no hay captación a nivel eutópico ni ectópico. Se diagnostica de probable dishormonogénesis y se inicia tratamiento sustitutivo con L-tiroxina a 12 µg/Kg/día.

Como antecedentes de interés presenta patología tiroidea en una prima de rama materna (hipotiroidismo subclínico). La gestación cursó con diabetes gestacional que precisó insulinoterapia. Al nacimiento precisó ingreso en Neonatología por distres respiratorio inmediato al parto, que cedió en unas horas con oxigenoterapia indirecta, dándose de alta al tercer día de vida.

Durante el seguimiento posterior en Pediatría, presenta desarrollo psicomotor normal, con niveles habitualmente bajos de TSH y T4 libre elevada, por lo que progresivamente precisa pauta decreciente de la dosis de L-tiroxina.

En la actualidad la paciente tiene 16 meses, desarrollo psicomotor normal, peso de 8.600 Kg. y perfil tiroideo normal con dosis de 3 µg/Kg/día de L-tiroxina.

Comentario: Presentamos este caso porque siendo un hipotiroidismo congénito en su inicio, con clínica constatada, precisa dosis cada vez más pequeñas de hormona tiroidea. ¿Hipotiroidismo congénito transitorio? ¿Dishormonogénesis? Planteamos el manejo diagnóstico y terapéutico.

Bocio neonatal inducido por tratamiento materno con propiltiouracilo (PTU)

Cristina Iglesias Fernández, Mª Dolores Rodríguez Arnao
Sección de Metabolismo/Endocrinología pediátrica
Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid

Introducción: El bocio congénito es un crecimiento anómalo de la glándula tiroides durante la etapa fetal. En la mayoría de los casos es ocasionado por una alimentación materna pobre en yodo, aunque su etiología es muy variada, incluyendo la exposición materna a fármacos utilizados durante el embarazo, principalmente yoduros y antitiroideos de síntesis.

Caso clínico: Recién nacido remitido a los 5 días de vida del plan de detección precoz de la Comunidad de Madrid por cifras de TSH mayor de 200 µU/ml (N < 10) y T4T de 2,8 µg/dl (8-12).

Antecedentes personales: Embarazo controlado con tratamiento materno con PTU. RNT 38s, parto eutócico, Apgar 9/10. PRN: 3.190 g. LRN: 50cm. PC: 34 cm.

Antecedentes familiares: Madre de 34a diagnosticada de enfermedad de Graves hace 12 años. Tratada durante el embarazo con PTU inicial 50 mg/d con aumento hasta 200 mg/d en el último trimestre.

Exploración física: Destaca bocio grado II difuso. Ictericia mucocutánea. Resto normal.

Datos complemetarios: TSH plasmática mayor de 100 µU/ml (0,5-4,5), T4L 0,3 ng/dl (0,8-2). Gammagrafía tiroidea Tc99: Tiroides eutópico captante aumentado de tamaño. Anticuerpos antitiroglobulina, antiperoxidasa tiroidea y estimulantes del receptor de TSH negativos.

Inició tratamiento hormonal sustitutivo con levotiroxina oral a dosis de 12 mcg/kg/d con buena evolución y disminución progresiva del tamaño tiroideo, permaneciendo eutiroidea desde los 15 días de tratamiento.

Comentarios: El bocio neonatal inducido por fármacos es poco frecuente, considerándose necesarias para producirlo dosis de PTU superiores a 150 mg/d. Puede presentar hipotiroidismo transitorio que requiere tratamiento como en este caso.

Enfermedad de Graves neonatal

I. Vera Arlegui, C. Azcona SanJulián, V. Alzina de Aguilar
Pediatría
Clínica Universitaria de Navarra. Pamplona

Recién nacida de segunda gestación de 35 semanas hija de madre con enfermedad de Graves tiroidectomizada 6 años antes. Primera hija sana (no enfermedad de Graves). Madre eutiroidea durante todo el embarazo tomando L-tiroxina. Los TSHR-Abs estaban elevados antes y después del embarazo pero no fueron determinados durante la gestación. Durante el parto se detectó taquicardia fetal. Parto eutócico, peso 1.850 g, longitud 46 cm, y PC 30,8 cm. En la exploración física: exoftalmos, taquicardia, sin anomalías en el electrocardiograma, y bocio grado 2 de consistencia blanda. Posteriormente distrés respiratorio, ictericia, irritabilidad, avidez por las tomas y diarrea. Ecografía tiroidea: aumento de la glándula tiroidea y de la vascularización con parénquima homogéneo. Se inició tratamiento con propiltiouracilo, propranolol y lugol. Evolucionó favorablemente hasta el mes de vida en que se detectó hipotiroidismo tratado con L-tiroxina hasta los 3 años. Su desarrollo estaturo/ponderal era adecuado así como el perímetro craneal y desarrollo psicomotor.

Las mujeres embarazadas con enfermedad de Graves deben ser controladas por endocrinos que sigan la evolución de los TSHR-Abs porque a pesar de haber sido tiroidectomizadas estos anticuerpos pueden seguir elevados, factor principal de riesgo neonatal. Es importante que los ginecólogos y pediatras tengan conocimiento de esta enfermedad para poder realizar un adecuado seguimiento del embarazo y un diagnóstico precoz con el fin de evitar secuelas en el neonato. Algún factor genético podría explicar por qué algunos neonatos de madres afecta de Graves, desarrollan la enfermedad y sin embargo otros no.

Bocio neonatal hipotiroideo por ingesta materna de propiltiouracilo

Patricia Oliva Pérez
Servicio de Pediatría
Complejo Hospitalario Torrecárdenas. Almería

La presencia de un bocio hipotiroideo en el periodo neonatal responde a muy pocas causas siendo, la mayoría, secundarias a patología tiroidea materna.

Presentamos el caso de un neonato de 36 semanas de edad gestacional de peso y longitud acordes a la misma, nacido por parto vaginal eutócico, inducido por polihidramnios severo. Presentó Apgar 8/9 y dificultad respiratoria inmediata al nacimiento secundaria a bocio compresivo no detectado en las ecografías prenatales.

Como antecedente obstétrico constaba hipertiroidismo materno detectado a las 15 semanas de gestación (clínica de pérdida de peso y cambios de carácter con predominio de irritabilidad asociada a TSH: 0,006 U/ml; T4 libre: 1,48 ng/dl y anticuerpos antitiroglobulina, antimicrosomales y TSI negativos) tratado con propiltiouracilo desde la semana 16 con buena evolución clínica y normalización analítica.

El recién nacido presentó T4 libre de 0,78 ng/dl y TSH > 200 UI/ml con ecografía tiroidea que puso de manifiesto una glándula tiroidea uniforme muy aumentada de tamaño en ambos lóbulos, por lo que se inició tratamiento con levotiroxina a dosis sustitutivas.

A los 2 meses de vida se evidenció un rápido descenso de la TSH hasta niveles indetectables suspendiéndose el tratamiento. Desde entonces y hasta el momento actual (4 años de edad) ha mantenido la normalidad clínica y analítica del sistema hipofiso-tiroideo.

El caso obedece al efecto antitiroideo del propiltiouracilo que, a diferencia de la T3, T4 libre y TSH maternas, atraviesa fácilmente la placenta. Probablemente la facilidad con que se gestó un bocio hipotiroideo fetal se debió a que la madre no presentaba anticuerpos positivos y, por tanto, no había factores, como la estimulación inmunológica de los receptores tiroideos fetales, que compensaran el efecto inhibitorio del antitiroideo.

Convulsiones e hipoglucemia familiar

Javier de las Heras Montero
Pediatría y Unidad de Investigación
Hospital de Cruces. Barakaldo. Bizkaia

El síndrome de hiperinsulinismo-hiperamoniemia es una entidad en la que una mutación activadora en el gen GLUD-1 de la glutamato-deshidrogenasa condiciona una alteración en la regulación de la liberación de insulina en las células beta pancreáticas causando crisis de hipoglucemia por hiperinsulinemia y un aumento de la producción hepática de amonio.

Se describe el caso familiar de una madre de 32 años y su hija de 2 que sufren episodios convulsivos tónico-clónicos desde la infancia, etiquetados de epilepsia y en tratamiento con ácido valproico. Ante el hallazgo de una hipoglucemia (27 mg/dl) en la niña en un análisis de rutina, se realiza estudio de hipoglucemias, objetivándose durante las mismas niveles elevados de insulina para el nivel de glucemia, disminución de ácidos grasos libres y ausencia de cuerpos cetónicos, así como niveles moderadamente elevados de amoniemia. El estudio genético confirmó el diagnóstico de síndrome de hiperinsulinismo-hiperamoniemia por una mutación activadora en el gen GLUD-1 de la glutamato-deshidrogenasa (arg269his) tanto en la madre como en la niña. Se inicia tratamiento en ambas pacientes con diazóxido (10 mg/kg/día) con una respuesta excelente, sin nuevas crisis tras casi 4 años de tratamiento.

Una peculiaridad importante de nuestro caso es el diagnóstico de una mujer de 32 años etiquetada de epilepsia, en tratamiento anticonvulsivo no efectivo, que ha condicionado una mejoría importante en su calidad de vida, a través del diagnóstico de su hija lactante en una Unidad de Endocrinología Pediátrica.

Diagnóstico y manejo de la hipoglucemia por hiperinsulinismo congénito

C. Heredia[1], J. Barreiro[1], A. Fernández-Marmiesse[2], J. Eiris[3],
J.R. Fernández-Lorenzo[4], M. Pombo[1]
[1]Unidad de Endocrinología Pediátrica, Crecimiento y Adolescencia
[2]Fundación Pública Galega de Medicina Xenómica. Unidad de Medicina Molecular
[3]Unidad de Neuropediatría
[4]Unidad de Neonatología
Departamento de Pediatría
Hospital Clínico Universitario
Universidad de Santiago de Compostela. Santiago de Compostela

Paciente que ingresa por presentar hipoglucemia a las 36 horas de vida, con aspecto macrosómico, auscultación cardiopulmonar normal, sin órganomegalias. Precisó aportes de glucosa de 15 mg/kg/min a pesar de una adecuada lactancia de fórmula. Se solicitaron exploraciones complementarias (Tabla 1) y las determinaciones de lactato, piruvato, hormonas tiroideas, ácidos orgánicos y ácidos orgánicos libres fueron normales. Es diagnosticado de hiperinsulinismo congénito y a la tercera semana de vida se inicia tratamiento con diazóxido (25 mg/kg/día) e hidroclorotiazida (2 mg/kg).

A los 3 meses de vida, por persistencia de hipoglucemias, se realiza pancreatectomía subtotal; el estudio histológico, inmunohistoquímica y microscopía electrónica muestran una hiperplasia de islotes pancreáticos compatible con nesidioblastosis; a pesar de la cirugía el paciente continua requiriendo tratamiento con diazoxido, hidroclorotiazida, perfusión continua por gastrostomía percutánea y posteriormente se cambia a somatostatina (4,35 mcg/kg/d) y nifedipino (0,73 mg/kg/día).

Se efectúa el análisis molecular del gen ABCC8 (SUR1) encontrando la deleción 3576delG en el exón 29 y un cambio nucleotídico 742 C > T en el exón 5 ambos en heterocigosis resultando en la prematura introducción de un codón de STOP en la posición 1207 y un codón de STOP en la posición 248 respectivamente.

A los 5 años con aceptable evolución neurológica, presenta movimientos repetitivos y estereotipados de brazo izquierdo. La RMN cerebral evidencia una señal hiperintensa en T2 en región mesial del lóbulo temporal derecho y EEG muestra abundantes puntas localizadas predominantemente en región temporal izquierda; se indica oxcarbacepina por epilepsia parcial. Actualmente recibe ácido valpróico, somatostatina, nifedipino y perfusión continua nocturna con evolución aceptable.

Tabla 1

Edad cronológica		15 días	3 meses	1,87	9,10
Talla cm (SDS)		52 (+ 1,55)	60	88,5	132,8
Peso Kg (SDS)		4,2 (+ 2,8)	6,04	17,2	40,4
Glucemia (mg/dl)		29	25	37	123
Insulina (mUI/ml)		9,3	8,7	9,3	20,7
Relación insulina/glucemia		0,32	0,25	0,25	0,16
Glucagón pg/ml		54	–	–	–
Test de glucagón	**Glucosa (mg/dl) 0'/15'/30'/60'**	25 / 63 / 74 / 77	–	–	–
	Insulina (mUI/ml) 0'/15'/30'/60'	7,3 / 16,8 / 7,8 / 4,3	–	–	–
	Péptido C (ng/dl) 0'/15'/30'/60'	1,5 / 2,7 / 2,1 / 1,3	–	2,2	2,7
Cortisol (mcg/dl)		31	20	25	–
GH (ng/ml)		5,4	8	1	–
β-Hidroxibutirato (mg/dl)		0,14	0,38	–	–
Amonio (Umol/l)		61	–	–	–
Carnitina total/ carnitina Libre (mcMol/l)		60 / 46	–	–	–
IGF-1 (ng/ml)		–	–	337,7	–
IGFBP-3 (mcg/ml)		–	–	1,7	–

Hipocalcemia neonatal por déficit de vitamina D

Maria Belén Jiménez Crespo
Servicio de Pediatría
Hospital Juan Ramón Jiménez. Huelva

Caso clínico: Lactante de 1 mes y 10 días de vida remitida a nuestra consulta para valoración de hipocalcemia desde el nacimiento.

AP: Embarazo y parto normales a las 38 semanas. PN 3.080 g, longitud: 49 cms. Ingresada al nacimiento durante 27 días por hipocalcemia con temblor. Durante su ingreso recibe aportes i.v. de calcio durante los 2 primeros días y posteriormente oral. Lactancia mixta.

AF: Madre 21 años sana. Padre 21 años sano. Sudamericana.

Exploración: Peso 4.600g (p50), longitud 55 cms (p75). Resto normal.

P. complementarias (al ingreso en neonatología): Hemograma normal; magnesemia normal; BQ general y función renal: calcemia: 7,6 mg/dl; FA: 380U/l calcio iónico: 1 mmol/l; PTH: (al 6º día de vida: 61pg/ml y al 11ª día de vida: 110 pg/ml); fósforo: 4 mg/dl; calciuria indetectable; Vit. D_3: 18 ng/ml; Rx de tórax y esqueleto normal. Timo normal.

Ante la hipocalcemia mantenida a pesar de aportes extras orales de calcio y con la sospecha analítica de hipocalcemia por déficit de vitamina D se inicia tratamiento con vitamina D_3 (800 U/d) y se solicita estudio de metabolismo fosfocálcico a la madre. En dicho estudio se objetiva hipocalcemia (8,4 mg/dl) con niveles bajos de vitD (10 ng/ml) y PTH alta (68 pg/ml). Tras iniciar el tratamiento se observa recuperación de la hipocalcemia (9,9 mg/dl) y descenso de la PTH (41 pg/m) sin precisar más aportes extra de calcio.

Se establece el *diagnóstico de hipocalcemia neonatal secundaria a déficit de vitamina D en hijo de madre también con hipocalcemia subclínica por déficit de vitamina D carencial.*

Un caso de raquitismo hipofosfatémico poco expresivo

Atilano Carcavilla
Endocrinología Pediátrica
Hospital Virgen de la Salud de Toledo. Toledo

Presentamos el caso de una niña remitida a la consulta de endocrinología pediátrica por presentar incurvación de piernas desde los 2 años. Carecía de antecedentes personales o familiares de interés salvo talla baja no familiar. En la primera valoración en nuestra consulta la niña tenía 4 años y 5 meses, y a la exploración destacaba:

Talla: 97,8 cm (– 1,9 DE). Peso: 17,6 kg (p25). Destacaba incurvación importante en varo de fémur y tibias.

En un primer control analítico se evidenció un calcio de 9,6 mg/dl y un fósforo de 3 mg/dl. En controles analíticos posteriores se confirmó la hipofosfatemia, con valores de metabolitos de la vitamina D dentro de límites normales. La PTH era de 49,3 pg/ml, y en el estudio en orina de 24 horas la fosfaturia era de 17,8 mg/kg/d, la calciuria 1,5 mg/kg/d, la reabsorción tubular de fosfato del 87%, y la reabsorción renal de fosfato por tasa de filtración glomerular (Tmp/GFR) era de 3,4 mg/dl (N4-8). Los demás iones en sangre y orina estaban dentro de límites normales.

En la serie ósea destacaba el ensanchamiento de metáfisis de huesos largos, incurvación de cúbitos, radios y húmeros, y signos de radiotransparencia.

Basados en los signos radiológicos, la hipofosfatemia, la fosfaturia inapropiadamente alta para la fosfatemia, y la disminución, aunque discreta, de la Tmp/GFR, se solicitó estudio genético con el diagnóstico presuntivo de raquitismo hipofosfatémico.

El estudio del gen PHEX en el brazo corto del cromosoma X, reveló la mutación c.2239C > T (p.Arg747X), confirmándose el diagnóstico de raquitismo hipofosfatémico ligado al cromosoma X.

Hipocalcemia neonatal

Jesús González Buitrago
Endocrinología Pediátrica
Hospital Infantil Universitario Niño Jesús. Madrid

Neonato varón de 10 días de vida derivado a Urgencias por episodios paroxísticos de segundos de duración desde hace 4 días consistentes en desviación de la mirada, naúseas y movimientos anómalos en hemicuerpo derecho con somnolencia posterior.

AP: Gestación gemelar, controlada. 2º gemelo. EG: 37 + 2. PRN: 3.600 g. Cesárea iterativa. Neonatal inmediato sin incidencias. Lactancia materna exclusiva.

AF: Padres ecuatorianos, en España desde hace 8 años.

EF: Fontanela amplia. Discreta hiperexcitabilidad. ROT vivos. Resto sin hallazgos. En Urgencias presenta dos episodios de desconexión de segundos de duración con revulsión ocular, desviación cefálica y movimientos clónicos en MSD.

PC: Hemograma, gasometría, PCR, punción lumbar y ecografía transfontanelar: normales. Bioquímica normal salvo calcio total e iónico disminuidos, con fosforemia elevada.

Evolución: el paciente ingresa en UCIP recibiendo tratamiento con fenobarbital, antibioterapia i.v. y aportes parenterales de calcio, sin presentar nuevos episodios comiciales. El gemelo, asintomático, es estudiado paralelamente mostrando similares cifras de calcio y fósforo. Ambos hermanos son dados de alta a los 21 días de vida en tratamiento con suplementos de calcio y vitamina D_3 oral En ambos gemelos y en la madre, los niveles de $25(OH)_2$ vitamina D estaban disminuidos y los de PTH elevados.

Las gestaciones gemelares, la deficiencia subclínica materna de vitamina D y el nacimiento en estaciones de menor irradiación solar son factores de riesgo para el desarrollo de un raquitismo congénito.

Síndrome de Stuve-Wiedemann

José Domingo Abril Rodríguez, María Aurora Mesas Aróstegui,
Raúl Hoyos Gurrea, José Luis Barrionuevo Porras
Unidad de Endocrinología Pediátrica
Hospital Universitario Virgen de las Nieves. Granada

Caso clínico: Paciente que presenta al nacimiento extremidades cortas e incurvadas. Padece procesos respiratorios de repetición, dificultades en la alimentación durante la lactancia y estancamiento ponderoestatural. En la evolución se aprecian otras anomalías como milium facial persistente, lengua lisa, desviación cubital de los dedos, osteoporosis, episodios de hipertermia inexplicada, hiperhidrosis, dificultades en la deglución, gran tolerancia al dolor y xeroftalmía.

En las radiografías del esqueleto se observa angulación y acortamiento de los huesos largos de las extremidades superiores e inferiores con estriación de la estructura ósea en las diáfisis, engrosamiento de la cortical interna en la concavidad de la curva y ensanchamiento de las metáfisis.

El cariotipo resultó normal y está pendiente de estudio genético del síndrome de Stuve-Wiedemann.

En la actualidad la niña tiene 12 años, mide 118,7 cm ($p < 3$), su desarrollo intelectual es normal y presenta limitaciones motora relacionadas con la deformidad de los miembros inferiores.

Comentarios: El síndrome de Stuve-Wiedemann es un trastorno autosómico recesivo caracterizado por la incurvación de los huesos largos y otras anomalías esqueléticas, hipertermia episódica y problemas respiratorios y en la alimentación. Está causado por una mutación en el gen del receptor del factor inhibidor de la leucemia en el cromosoma 5p13. Es típicamente letal en el periodo neonatal por lo que existen muy pocos casos publicados con larga supervivencia en los que se ha observado un fenotipo característico que incluye síntomas neurológicos de disautonomía además de las anomalías esqueléticas y radiológicas descritas.

Polimorfismo en el síndrome de Beckwith Wiedemann

G.C. Jaimes Parada[1], M. Torres Lacruz[1], E. Gean Molins[2].
[1]Sección de Endocrinología Pediátrica
[2]Sección de Genética
Hospital Sant Joan de Déu. Universidad de Barcelona. Barcelona

El síndrome de Beckwith Wiedemann (SBW) pertenece a los síndromes de hipercrecimiento y es causado por alteraciones de genes reguladores del crecimiento en la región 11p15 (pérdida del imprinting, mutaciones espontáneas, traslocaciones e inversiones cromosómicas). Presentamos dos varones con estudio genético y evolución clínica diferentes para evidenciar el gran polimorfismo del síndrome.

Caso 1: Segunda gestación de madre de 36 años. Cesárea a las 40 semanas. Peso 4.000 g. Exploración: macrosomía, hemihipertrofia izquierda, macroglosia, onfalocele (intervenido al quinto día). Hipoglucemia leve al segundo día, sin recurrencia. Neuroimagen y ecografías abdominales normales. Ecocardiograma:estenosis pulmonar funcional de ramas. Analíticas: insulina 3 mU/ml (VN < 19,5), péptido C 0,18 nmol/l (VN 0,29-1,30), proinsulina 20,60 pmol/l (VN 2,8-15,5), IGF1 42 ng/ml, α-fetoproteina: 7,9 ug/l (VN < 89). Hasta los 4 $^{1}/_{2}$ años, desarrollo psicomotor normal, crecimiento > p97. Cariotipo 46 XY. Estudio molecular SBW: hipometilación anormal en el centro de imprinting centromérico IC2.

Caso 2: Primera gestación de madre de 31 años. Parto eutócico a las 37 semanas. Peso 2.670g. Presenta hipoglicemias sintomáticas persistentes (convulsiones), requiriendo dextrinomaltosa y diazóxido hasta los 2 meses. Exploración: hemihipertrofia facial y lingual izquierda, hernia umbilical. Neuroimagen, ecocardiograma y ecografías abdominales normales. Analíticas: insulina 59,8, péptido C > 2,3, IGF1 81, proinsulina 21,3, glucagón 87 pg/ml (VN 158-232), cortisol 103 nmol/L (339-980). Hasta los 2 años 6 meses, crecimiento p50 y neurodesarrollo normales. Resolución de hipoglucemias, cariotipo 46 XY. Estudio molecular SBW: incremento de dosis génica de alelos paternos (D11S1338 y D11S1346) por disomía uniparental en mosaico. FISH de región 11p15.5 normal.

Síndrome 3M

Mesas Aróstegui, Maria Aurora
Endocrinología y Dismorfología Infantil
Hospital Materno Infantil. Hospital Universitario Virgen de las Nieves. Granada

El síndrome 3M es un trastorno autosómico recesivo caracterizado por déficit severo del crecimiento pre y posnatal, rasgos cráneo faciales sugerentes y hallazgos radiológicos característicos. Se ha identificado la mutación del gen CUL7, en 6p21.1.

Caso clínico: Niña de 16 meses. Hipocrecimiento desde el 6º mes de gestación. Nacida a término (P: 1.900 gr (– 3,46 DE), T: 38 cm (– 6,89 DE), PC: 39 cm [+3,28 DE]). Luxación congénita de caderas y estenosis pulmonar leve. Padres y hermanos sanos. PTG: 165,5 +/- 9 cm. Impresión de crecimiento armónico, leve aumento segmento superior-inferior, macrocefalia relativa, dolicocefalia, frente prominente, leve ptosis palpebral, cejas espesas, raíz nasal ancha, filtro largo, paladar estrecho, mala oclusión tipo II, cuello y tórax corto, hiperlaxitud, meñiques pequeños, pies planos, braquidactilia, hiperlordosis lumbar y piel elástica.

Evolución: Mantiene un crecimiento lento (T≤ 4 DE). Inicia tratamiento con GH (talla baja patológica por CIR). Desarrollo psicomotor normal. Pruebas complementarias normales (valoración endocrina, eco abdominopélvica, estudio de neuroimagen, CAR, estudio molecular Síndrome Noonan) salvo la edad ósea, siempre retrasada, y la serie ósea: diáfisis de huesos largos y costillas delgadas (huesos gráciles), cuerpos vertebrales altos y pelvis pequeña. Con el diagnóstico clínico de síndrome3-M, se solicita estudio molecular del gen CUL7 (resultado pendiente). Actualmente continúa en tratamiento con GH (última talla en – 3DE).

Conclusiones: La prevalencia es desconocida. Sólo constan unos 40 casos. La incorporación del estudio molecular supone un avance en su diagnóstico. La mayoría de estos niños se evalúan inicialmente como un déficit de GH.

Hipopituitarismo congénito: una urgencia neonatal

Ana Amat Madramany, Ángel González Muñoz,
Elena Gastaldo Simeón
Pediatría
Hospital de la Ribera. Alzira. Valencia

Los déficit congénitos de hormonas hipofisarias pueden presentarse en forma de urgencias neonatales como crisis de apnea, cianosis e hipoglucemia grave. Es importante identificarlos lo antes posible, ya que casi siempre son tratables. Una anomalía clínica como genitales ambiguos o micropene pueden ser la pista diagnóstica inicial que nos conduzca al diagnóstico.

Caso clínico: Neonato varón de 6 horas de vida, como antecedentes la madre había presentado diabetes gestacional, bien controlada con dieta; nacido mediante cesárea por inducción fallida por oligoamnios y alteraciones en el registro cardioecográfico. Presenta hipotermia (35ºC) e hipoglucemia severa (17 mg/dl). A la exploración está hipotónico, llanto débil, quejumbroso, edematoso; micropene, criptorquidia bilateral. A pesar de una buena respuesta inicial a bolus de glucosa (200 mg/kg) y perfusión a 5 mg/kg/min; posteriormente la hipoglucemia se vuelve refractaria y presenta deposiciones con sangre con radiografía compatible con enterocolitis necrotizante, se inicia tratamiento con ampicilina, gentamicina y clindamicina. Evoluciona hacia una sepsis clínica que precisa soporte hemodinámico con dopamina a dosis bajas.

Exploraciones complementarias: cortisol inapreciable, hiponatremia (130 mmol/l), hiperpotasemia (5'9 mmol/l). La ACTH, GH y TSH también están disminuidas. Se inicia tratamiento con hidrocortisona y tiroxina, con importante mejoría clínica.

Se le realiza una resonancia cerebral en la se ve una ausencia del tallo hipofisario con ectopia del lóbulo posterior de la hipófisis.

Evoluciona de forma favorable, al alta lleva tratamiento sustitutivo con hidrocortisona (15 mg/m^2/día) y tiroxina (5'5 µg/kg/día). Se sigue en consultas de endocrinología infantil. Al año de vida se inicia tratamiento con GH y a los 3 años con HCG.

Comentarios finales: Las alteraciones endocrinas neonatales pueden amenazar gravemente la vida del recién nacido. Requieren un alto umbral de sospecha. El tratamiento debe ser enérgico y precoz. Es importante obtener una prueba de imagen por la asociación entre hipopituitarismo y alteraciones de la línea media.

Panhipopituitarismo en niña con síndrome de Morsier: ictericia colestática como clave diagnóstica

Lidia Batalla Fadó
Pediatría
Hospital de Sabadell. Barcelona

Introducción: El síndrome de Mosier o displasia septoóptica es una malformación congénita del desarrollo que se caracteriza por agenesia o hipoplasia del septum pellucidum, hipoplasia del nervio óptico y puede asociar disfunción hipotálamo-hipofisaria.

Caso clínico: Neonato a término, parto distócico con fórceps que a las pocas horas de vida presentó hipoglucemia severa (11 mg/dl) que no respondió a glucagón y que precisó aporte de glucosa endovenosa (8 mg/kg/min durante 24 horas). La analítica hormonal (sin hipoglucemia) no fue concluyente. La ecografía suprarrenal, cerebral y RMN craneal fueron normales. Al tercer día de vida inició ictericia que precisó fototerapia durante 4 días. A los 2 meses ingresó por ictericia colestásica (función tiroidea normal) iniciándose tratamiento con ácido ursodesoxicólico y realizándose biopsia hepática que fue informada como enfermedad de Nieman Pick tipo C. Se realizó test de ACTH con 250 mcg con respuesta insuficiente de cortisol (10 ng/dl a los 60 minutos) y se inició hidroaltesona (15 mg/m^2/día) con desaparición de la colestasis. Se apreció nistagmo horizontal; el fondo de ojo en aquel momento fue valorado como normal pero a los 6 meses se evidenció hipoplasia de papilas. Con la sospecha de síndrome de Mosier se solicitó RMN de la región hipotálamo-hipofisaria, evidenciándose hipoplasia de quiasma y nervios ópticos, ausencia de tallo hipofisario y adenohipófisis pequeña con neurohipófisis ectópica. A los 26 meses coincidiendo con aumento de peso, se evidenció hipotiroidismo central (TSH 2,93 mcU/ml y T4 libre 0,68 ng/dl) y se inició levotiroxina (25 mcg/día) con T4 libre posterior normal. La evolución de la talla mostró una velocidad de crecimiento insuficiente con una IGF-1 baja, se realizó test de glucagón: curva plana de GH e IGF-1, 38 ng/ml por lo que sé inició tratamiento con GH (0,035 mg/kg/día). La paciente no muestra signos de poliuria-polidipsia y la osmolaridad plasmática es normal.

Hipoplasia de hipófisis secundaria a malformación vascular en un lactante: a propósito de un caso

Giorgia Sebastiani
Sección Endocrinología
Hospital Sant Joan de Déu. Barcelona

Paciente de 1 año y 2 meses remitido a endocrinología para estudio de estancamiento pondoestatural.

Antecedentes familiares: Sin interés.

Antecedentes personales: Fruto de segunda gestación de madre sana, parto eutócico a las 41,5 semanas. Peso al nacer: 3.050 g, longitud: 50 cm, PC 33. Diagnosticado de comunicación interventricular y controlado en cardiología; sin tratamiento. Crecimiento < p3 desde los 9 meses. Retraso psicomotor leve.

Exploración física: Facies dismórfica, orejas implantación baja, soplo 1/6 mesocárdico.

Genitales: testículo izquierdo en ascensor, 1cc, derecho en escroto 1cc, micropene de 2,4 cm longitud.

Exámenes complementarios

Analítica: glucosa 54 mg/dl; FT4 7 pmol/L; TSH 3,223 mU/L; prolactina 14 ng/ml; IGF-1 < 25 ng/ml; IGF-BP3 1 mg/l; ACTH 21 pg/ml; cortisol basal 5 mcg/dl.

Resonancia magnética: hipoplasia de adenohipófisis, ausencia de neurohipófisis y tallo hipofisario. Asimetría del sifón carotídeo derecho, carótida izquierda hipoplásica.

Arteriografía: agenesia de carótida interna izquierda desde el origen, ausencia de opacificación de las ramas hipofisarias dependientes de las carótidas internas. Territorio intracerebral de carótida izquierda vascularizado por anastomosis.

Diagnóstico: PANHIPOPITUITARISMO

Tratamiento: Hidrocortisona 10 mg/m2/día; levotiroxina 25 mcg/día; solicitud y aprobación tratamiento con GH 0,03 mg/kg/día. Buena evolución velocidad crecimiento con GH: 9,5 cm/año a los 2 años.

Panhipopituitarismo neonatal familiar

Cristina Melcón Crespo
Servicio de Endocrinología Pediátrica
Hospital Infantil Universitario «La Paz». Madrid

Las formas familiares de panhipopituitarismo son entidades poco frecuentes debidas a mutaciones en los factores de transcripción hipofisarios (PROP1, PIT1, HESX1, LHX3…). Presentamos el caso clínico de dos hermanos con panhipopituitarismo de presentación neonatal.

Paciente 1: Niña de un mes de vida que está siendo estudiada por un cuadro de ictericia prolongada y heces hipoacólicas que presenta hipoglucemias recidivantes. En el estudio de la hipoglucemia se obtienen los siguientes datos analíticos: insulina: 1 uU/ml, T4L: 0,60 ng/dl, TSH: 3,13 uUI/ml, ACTH: 16 pg/ml, cortisol basal: 1,3 ug/dl, GH: 0,85 ng/ml, IGF-1: 13 ng/ml, BP3: 1,9 ng/ml. Se realiza RMN del área selar por la sospecha de hipopituitarismo observándose una silla turca de pequeño tamaño con hipoplasia hipofisaria, ausencia de tallo y neurohipófisis ectópica confirmándose el diagnóstico e iniciándose tratamiento sustitutivo. Evolutivamente se produce la normalización de la glucemia con una disminución progresiva de la colestasis.

Paciente 2: Recién nacido, hermano de la paciente 1, en quien se objetiva hipoglucemia precoz severa. En la exploración física se observa la existencia de micropene. En presencia de hipoglucemia se realizan las siguientes determinaciones: insulina: 2 uU/ml, T4L: 0,80 ng/dl, TSH: 2,05 uUI/ml, ACTH: 10 pg/ml, cortisol basal: 0,7 ug/dl, GH: 2,6 ng/ml, IGF-1: 21 ng/ml; BP3: 1,6 ng/ml. Dados los antecedentes familiares del paciente, la clínica y los datos analíticos se realiza RMN del área selar con resultados similares a su hermano. Con estos hallazgos se confirma el diagnóstico de hipopituitarismo y se inicia el tratamiento sustitutivo.

El estudio genético en ambos no demostró mutaciones de los genes implicados en la formación del área hipotálmo-hipofisaria, aunque se encontraron polimorfismos.

Hipopituitarismo congénito

Constanza Navarro Moreno, Francisca Moreno Macián, Vicente J. Albiach Mesado
Servicio de Endocrinología Pediátrica
Hospital Infantil Universitario La Fe. Valencia

Varón de 1 mes de vida que se remite desde otro centro a la consulta de Oncología Pediátrica por tumor hepático y hepatitis colestásica. Como antecedentes se trata de un recién nacido a término PEG, que presentó hipoglucemia persistente en el periodo neonatal, precisando aportes de glucosa i.v. de hasta 8 mg/kg/min, asociaba hipotonía, ictericia y micropene. En el hospital de origen se realiza ecografía abdominal en la que se detecta una masa intrahepática, y RM con sección del tallo hipofisario. Se sospecha déficit de GH, pero se establece como diagnóstico principal la tumoración hepática, por lo que se remite inicialmente a Oncología Pediátrica, que diagnostica angioma hepático. Y se remite a nuestra consulta de Endocrinología Pediátrica a los 2 meses y 25 días de vida.

A su llegada se realizan determinaciones hormonales que diagnostican déficit de ACTH y TSH, iniciándose tratamiento con levotiroxina e hidroaltesona, obteniendo resolución de la hepatitis colestásica. Durante su seguimiento presenta estancamiento del crecimiento, se realiza test de arginina que confirma déficit de GH y se inicia tratamiento con hormona de crecimiento, con excelente respuesta.

Actualmente tiene 6 años, talla en + 0'8DS para su edad y no ha presentado complicaciones derivadas de su hipopituitarismo congénito. Queremos destacar la importancia de sospechar esta enfermedad ante los hallazgos clínicos de hipoglucemia, micropene y hepatitis colestásica asociados, altamente sugestivos de hipopituitarismo congénito, ya que si se diagnostica precozmente la mortalidad y morbilidad de esta enfermedad son mínimas, siempre y cuando se establezca un tratamiento sustitutivo adecuado y de forma precoz.

Panhipopituitarismo

Inge Lore Ruiz Arana
Endocrinología Pediátrica
Hospital Ramón y Cajal Pediatría. Madrid

Neonato fruto de un embarazo a término y un parto eutócico con PRN 3.180 g, TRN 50 cms, PC 35 cms y Apgar 9/10 en el que se evidenció criptorquidia bilateral en la exploración física inicial.

Quinto hijo de una madre portadora de hepatitis B y un padre sano.

A las 12 horas de vida sufrió parada cardiorrespiratoria con glucemia indetectable que requirió reanimación y aporte iv de glucosa. Se detectó trastorno de la coagulación, colestasis y daño neurológico con hipotonia, hiperamonemia y grave alteración del EEG por lo que fue remitido a nuestro centro para descartar metabolopatía.

A su llegada, con 20 días de vida, destacaba en la exploración física ictericia, hepatoesplenomegalia y un micropene con critorquidia bilateral y mioclonías. El fenotipo era normal. Estaba hipotónico y desconectado del medio.

Ante la sospecha clínica de panhipopituitarismo se procedió a la realización de determinaciones hormonales múltiples: cortisol 8 a.m: < 1 µg/dl; GH 60' y 90' sueño: 3 y 2,3 ng/ml; FSH: < 0,1 mU/ml; LH: < 0,1 µU/ml; TSH: 0,018 µU/ml y PRL: 62,1 ng/ml, que confirmaron dicho diagnóstico. En la RMN cerebral se visualizó neurohipófisis ectópica y agenesia neuronal del tallo hipofisario.

A los 22 días de vida se inició tratamiento hormonal sustitutivo con GH a 0,06 mg/kg/día, hidroaltesona 0,5 mg/kg en 4 dosis y hormona tiroidea 12,5 µg/kg/día así como ácido valpróico a 25 mg/kg/día para el control de las mioclonías. Con este tratamiento se obtuvo un buen control de las hipoglucemias.

A los 7 meses de vida se administró testosterona 25 mg/mes durante 3 meses con respuesta positiva y crecimiento del pene.

Durante los 5 años de seguimiento no ha presentado hipoglucemias y ha continuado con terapia hormonal sustitutiva en dosis crecientes. Ha mantenido una adecuada velocidad de crecimiento y una talla acorde con su potencial genético (talla diana 175 cms, p 52). A los 5 años se realizó descenso testicular por laparoscopia. El paciente continua con alguna mioclonía y presenta un marcado retraso psicomotor.

Hiperplasia suprarrenal congénita clásica asintomática al decimosexto día de vida

Lourdes García Villaescusa, Rafael Ruiz Cano
Servicio de Pediatría
Complejo Hospitalario Universitario de Albacete. Albacete

Introducción: El déficit de 21-hidroxilasa supone el 95% de los casos de hiperplasia suprarrenal congénita (HCS) y constituye la causa endocrina más frecuente de muerte neonatal. Sus manifestaciones presentan dos características fundamentales: insuficiencia suprarrenal e hiperandrogenismo. La forma con pérdida salina es su expresión más grave, afectando a 1/15.000 nacidos.

Caso clínico: Recién nacido varón de 16 días que ingresa en neonatos procedente de consultas externas por sospecha de HSC, al detectar, en screening metabólico, aumento de 17-OH-progesterona (764,5 nmol/l). Clínicamente asintomático y con adecuada ganancia ponderal.

Antecedentes personales: Embarazo controlado, sin incidencias. Parto a 39 + 1. PRN 3.790 g. Periodo neonatal inmediato normal. Lactancia materna exclusiva.

Antecedentes familiares: Originarios de Rumanía. Madre 28 años GAV 2-0-2. Padre 29 años. Hermana 2 años. Todos sanos. No HSC ni otras endocrinopatías.

Exploración Física: Buen estado general. Bien hidratado. Hiperpigmentación mamilar. Genitales: No macrogenitalismo, hiperpigmentación escrotal.

Pruebas complementarias: Gasometría al ingreso: PH 7,3; pCO_2: 44 mmHg; HCO_3: 21,8 mmol/l; EB – 4,5 mmol/l; Na: 121 mmol/l; K: 6,5 mmol/l; Ca: 1,40 mmol/l; Cl: 89 mmol/l. Hemograma y sistemático orina normales. 17-OH-P > 550 ng/ml; aldosterona: 1.420 pg/ml; ARP: 134 ng/ml; ACTH: 57,8 pg/ml; 11-DOC: > 275 ng/ml; testosterona libre: 51,9 pg/ml. Ecografía abdominal normal. Cariotipo: varón normal. Estudio genético déficit 21-OH: heterocigoto compuesto, alelo paterno Del8pb y mutación de procesamiento intrón 2 665G, alelo materno delección del gen.

Evolución: Con diagnóstico de HSC no descompensada se indica tratamiento con hidrocortisona (bolo 25 mg/m^2, mantenimiento 20 mg/m^2/día), fludrocortisona 0,05 mg/día y corrección lenta de natremia. Aportes máximos de sodio: 8,4 mEq/kg/día. Alta a los 35 días de vida, sin incidencias reseñables. Buen control de la enfermedad, con disminución progresiva de las necesidades de sodio (mínimo 1 mq/kg/día). Ingresa en dos ocasiones el primer año por procesos febriles intercurrentes sin descompensación. Adecuado desarrollo ponderoestatural.

Comentarios: Señalar la ausencia de sintomatología de nuestro paciente pese a encontrarse en el día 16 de vida e insistir en la importancia de un diagnóstico precoz, facilitado por el screening metabólico.

Hiperplasia suprarrenal congénita por déficit de 21OH forma clásica: tratamiento prenatal

María Alegre Viñas
Servicio de Pediatría
Unidad de Endocrinología y Diabetología Pediátrica
Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid

Introducción: En la hiperplasia suprarrenal congénita (HSC) por déficit de 21OH forma clásica, el tratamiento prenatal con dexametasona previene la virilización de los genitales externos en el feto femenino afecto. Debe iniciarse antes de la 7ª semana de embarazo. Hay que mantenerlo hasta final del embarazo sólo en el feto femenino afecto.

Caso clínico: Dos hermanas afectas de HSC-21OH clásica con pérdida de sal con deleción del gen CYP 21A2 en homocigosis. La mayor (hermana 1) no recibió tratamiento prenatal. La segunda (hermana 2) recibió tratamiento prenatal desde la 4ª semana de embarazo con dexametasona (0,5 mg/3 días). Se realizó biopsia de vellosidades coriónicas en la 9ª semana, evidenciándose cariotipo 46 XX. El estudio genético realizado por la Dra New (New York) fue informado, con retraso en la semana 28, como no afecta y se suspendió el tratamiento.

La mayor, al nacimiento, estadio Prader IV con síndrome pierde sal a las 48 horas de vida, precisando múltiples intervenciones quirúrgicas para la reconstrucción de genitales externos. La menor, al nacimiento, mínima hipertrofia de clítoris y fusión posterior leve de labios menores, con síndrome pierde sal a los 13 días de vida.

Evolución:

	Hermana 1	Hermana 2
Edad (años)	24	17
Talla (cm)	162	161,5
Menarquia (años)	17	12
TA	120/63	120/82
IMC (DE)	30,3	29,2
Glucemia (mg/dl)	77	73
Dosis hidroaltesona (mg/m^2)	9,6	8,3
Dosis 9-α-fluorhidrocortisol (µg/día)	150	175

Conclusiones: El tratamiento prenatal hasta el 7º mes ha sido eficaz para prevenir la virilización de genitales externos. La paciente tratada intraútero ha tenido un desarrollo puberal normal.

Insuficiencia suprarrenal aguda de comienzo neonatal. Hipoplasia adrenal congénita

Francisco José Climent Alcalá
Servicio de Endocrinología Pediátrica
Hospital Universitario «La Paz». Madrid

La hipoplasia adrenal congénita es una enfermedad rara, su incidencia es de aproximadamente 1/20.000 recién nacidos vivos, y tan sólo es responsable del 1% de los casos de insuficiencia suprarrenal.

Presentamos el caso de un lactante, varón, que debuta a los 21 días de vida con cuadro de vómitos y shock hipovolémico, con valores analíticos de Na(s) 111 meq/l, K(s) 7,4 meq/l, Na(o) 36 meq/l, ACTH 1760, con 17-OHP normal. En la ecografía abdominal no se observan hemorragia, infiltrados ni calcificaciones suprarrenales. Inicia tratamiento con hidroaltesona, 9-α-fluorhidrocortisona y sal, con lo que se obtiene muy buena respuesta clínica. Al año de edad se realiza test de Synacthen demostrándose aumento de cortisol, sin elevación de 17-OHP, con aldosterona de 110 ng/l, por lo que se decide retirar el tratamiento, lo que provoca nueva crisis adrenal que requiere reiniciar su tratamiento habitual. El estudio del gen CYP 21B fue normal. Se descartan otras patologías como el pseudohipoaldosteronismo (gen hMR y gen ENAC negativos). Dada la presencia de criptorquidia se investigan el gen DAX-1 y el SF-1 que son normales. A los 7 años de edad se realiza resonancia magnética abdominal en la que se observa hipoplasia suprarrenal bilateral.

La hipoplasia suprarrenal bilateral es una patología infrecuente, relacionada en muchos casos con cuadros de hipogonadismo, ambigüedad genital… debido a mutaciones en el gen DAX-1 y/o SF-1. En ocasiones asocia distrofia muscular tipo Duchenne, déficit de glicerol cinasa y retraso psicomotor por afectación de genes contiguos. En nuestro caso parece tratarse de una forma esporádica o bien, de una alteración en la región del gen DAX-1 no identificada.

Diagnóstico y tratamiento prenatal de la hiperplasia suprarrenal congénita por déficit de 21-hidroxilasa

M. Echeverría Fernández, M. D. Rodríguez Arnao, B. Ezquieta Zubigaray*
Sección de Metabolismo/Endocrinología Pediátrica
*Laboratorio de Genética Molecular
Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid

Introducción: La hiperplasia suprarrenal por déficit de 21-hidroxilasa (21-OH D) produce en el feto 46 XX virilización de los genitales externos por exceso de producción de andrógenos durante el periodo de diferenciación sexual.

Presentamos el caso de un feto femenino afecto diagnosticado y tratado prenatalmente.

Caso clínico: Mujer gestante con un hijo varón de 3 años diagnosticado en el Programa de Detección Precoz de la Comunidad de Madrid de 21-OH D, forma clásica con pérdida salina. 17-OHP inicial 687 nmol/l (N < 30). Estudio genético molecular (CYP21A2): mutación 655 A-G del intrón 2 y triple mutación del exón 6. Padres portadores y asintomáticos.

En la sexta semana del segundo embarazo se inició tratamiento a la madre con dexametasona oral a 20 mcg/kg/día (0,5 mg/8 h). En la novena semana de gestación se realizó una biopsia corial: cariotipo 46XX y ADN patrón idéntico al de su hermano afecto. El embarazo transcurrió sin incidencias con buena tolerancia materna excepto aparición de estrías cushingoides cutáneas. Parto eutócico a término, utilizando hidrocortisona parenteral. Niña con genitales externos femeninos, Prader I, PRN: 3,170 gr, y Apgar 9/10. 17-OHP inicial: 700 nmol/l. Comenzó tratamiento con hidrocortisona y 9-α-fludrocortisona oral con buena evolución hasta la actualidad (12 años de edad).

Discusión: La hiperplasia suprarrenal congénita por déficit de 21-OH es la causa más frecuente de genitales ambiguos en la niña. El diagnóstico prenatal tiene como fin evitar la virilización de los genitales externos y la necesidad de una reconstrucción quirúrgica.

Episodio aparentemente letal como presentación de hiperplasia suprarrenal congénita

Andere Egireun Rodríguez
Servicio de Pediatría
Hospital de Cruces. Baracaldo. Bizkaia

Varón de raza negra de 4 semanas de vida que acude al Servicio de Urgencias tras presentar mientras dormía dos episodios de mala coloración y ausencia de movimientos respiratorios que remontan tras estímulo vigoroso. Presenta un nuevo episodio de apnea y mala coloración en Urgencias y tras su estabilización inicial ingresa en Cuidados Intensivos Pediátricos.

Antecedentes personales: Embarazo y parto normal. Escasa ganancia ponderal sin haber recuperado en el momento actual el peso al nacimiento. Antecedentes familiares sin interés.

Exploración física: Aspecto distrófico con hipotonía asociada. Manchas café con leche generalizadas. Hiperpigmentación a nivel escrotal y areolar. Pene aumentado de tamaño. Testes de 2 ml en escroto. Resto de exploración por aparatos normal.

Evolución: Tras la monitorización inicial del paciente se objetiva una taquicardia ventricular con pulso y una TA de 73/42 mmHg. La analítica muestra una acidosis metabólica (pH 7, HCO_3 6 mmol/l, EB – 20 mmol/l), glucosa 54 mg/dl, sodio 112 mEq/l, potasio 9 mEq/l, cloro 94 mEq/l, urea 119 mg/dl, creatinina 1 mg/dl y excreción fraccional de sodio aumentada (EF Na 1,8%).

En Cuidados Intensivos se estabiliza y se realiza corrección hidroelectrolítica y ante la sospecha inicial de hiperplasia suprarrenal congénita (HSC) se inicia tratamiento con hidrocortisona y 9-α-fluorhidrocortisona junto a la corrección de las alteraciones hidroelectrolíticas. En el estudio hormonal se objetiva una 17-hidroxiprogesterona > 800 ng/ml. El estudio genético posterior detecta una alteración heterocigótica compuesta en el gen que codifica la 21-α-hidroxilasa (IVS2 A/C > G y Q318X). La evolución clínica del paciente fue satisfactoria corrigiéndose progresivamente las alteraciones hidroelectrolíticas y presentando una adecuada ganancia ponderal.

Niña afecta de la forma clásica de déficit de 21-hidroxilasa tratada prenatalmente con dexametasona

Lorena Monge Galindo
Endocrinología Pediátrica
Hospital Infantil Miguel Servet. Zaragoza

Se presenta el caso de una familia con antecedente de un hijo varón afecto de forma clásica de 21-hidroxilasa, heterocigoto compuesto para las mutaciones severas: 655G del intrón 2 en el alelo paterno y la mutación puntual Gln318Stop en el exón 8 en el alelo materno, que acude a consulta porque la madre está embarazada de 6 semanas. Se inicia tratamiento con dexametasona (0,5 mg/12h), llevándose un seguimiento multidisciplinar. En la semana 15 se realizó amniocentesis para determinar el sexo fetal y realizar estudio molecular del gen CYP21 resultando un feto mujer afecto de la forma clásica (herterocigoto compuesto para 655G del intrón 2 en el alelo paterno y Gln318Stop en el alelo materno); por lo que se decide continuar tratamiento hasta el final de la gestación, siendo bien tolerado por la gestante, destacando únicamente un test O'Sullivan de 147 mg/dl. En la semana 37 nace por cesárea una mujer con peso 3.980 gr, longitud 49,5 cm, perímetro cefálico de 35,5 cm y Apgar 9/10. A la exploración destaca aspecto macrosómico, fenotipo cushingoide, hipertricosis generalizada y genitales externos femeninos normales a excepción de una pequeña fusión posterior de labios menores, con orificios uretral y vaginal independientes y diferenciados. Se inició tratamiento en periodo neonatal con hidrocortisona y 9-α-fluorhidrocortisona y la paciente ha mantenido un crecimiento y desarrollo normales para su edad sin precisar tratamiento quirúrgico. En la actualidad se recomienda el tratamiento prenatal con dexametasona ya que la relación riesgo/beneficio es ampliamente positiva, pero se aconseja un seguimiento especializado y multidisciplinar.

Ambigüedad genital

Esther Maldonado Ruiz
Servicio de Endocrinología Pediátrica
Hospital Infantil Universitario Virgen Del Rocío. Sevilla

Presentamos el caso de un recién nacido que vemos por ambigüedad genital.

Es el primer hijo de una pareja sana no consanguínea. El embarazo y parto fueron normales. Los padres son ingenieros técnicos agrícolas, con exposición a pesticidas en agricultura intensiva bajo plástico.

En la exploración se objetiva un pene de 24 mm de longitud y 12 mm de grosor, orificio urogenital único en su base, fusión completa del rafe medio con rugosidad y gónadas no palpables.

En la ecografía se visualiza útero de 10 × 4 mm. La cistouretrografía demostró una amplia vagina que desemboca en un canal urogenital común.

El cariotipo es 46XY. La analítica hormonal muestra valores concordantes con un varón normal (testosterona, dihidrotestosterona, cociente T/DHT, delta4androstendiona, DHES, 17OH-progesterona, estradiol) así como la respuesta clínica y analítica a hCG. Se le asignó sexo masculino.

El estudio genético del receptor de andrógenos fue normal así como el de la 5-α-reductasa.

Con 10 meses de edad, el paciente desarrolló un tumor de Wilms. En la cirugía oncológica se biopsiaron las gónadas, siendo testes normales. A la vista de la evolución se estudió el gen WT1, resultando normal, al menos en los exones cuyas mutaciones son conocidas.

En otra intervención posterior se han descendido los testes a escroto, resecado útero y trompas y corregido el hipospadias.

Actualmente se están estudiando otros exones del gen WT1 en busca de mutaciones que justifiquen este fenotipo y poder dar consejo genético a la familia.