

## Sumario

Septiembre 2013, VOLUMEN 4 / NÚMERO 1

### EDITORIAL

|  |   |
|--|---|
| Editorial de la revista de la SEEP ..... | 1 |
|--|---|

### ORIGINALES

|  |    |
|--|----|
| Valores normales de calcificación esquelética evaluada por Ultrasonidos, de 1 a 30 años de edad, con especial referencia al desarrollo puberal ..... | 2  |
| Registro de Diabetes Mellitus Tipo 1 en Aragón: 20 años de seguimiento .....   | 13 |
| Elaboración y acreditación de una página web para la educación sanitaria de niños diabéticos tipo 1 .....  | 22 |
| Evaluación de los signos precoces de aterosclerosis en niños con Diabetes Mellitus tipo 1. Estudio preliminar .....                                  | 29 |
| Tiroiditis autoinmune en la infancia .....   | 38 |
| Presencia de anticuerpos anti células parietales gástricas en niños y adolescentes con enfermedad tiroidea autoinmune .....                          | 42 |
| Diagnóstico de Síndrome de Kallmann en varones durante el periodo neonatal: revisión de los últimos 15 años .....                                    | 48 |
| Patología tumoral ovárica infrecuente: Comentarios a partir de 3 casos .....   | 54 |
| Diabetes insípida central idiopática. ¿Qué seguimiento deberíamos hacer? .....   | 62 |

### REVISIONES

|                  |    |
|------------------|----|
| Rasopatías ..... | 68 |
|------------------|----|

### CASOS CLÍNICOS

|   |     |
|---|-----|
| Oftalmopatía tiroidea como inicial y única manifestación clínica de la enfermedad de Graves en una paciente en edad escolar .....                                       | 87  |
| Pubertad adelantada y pequeño para la edad gestacional: seguimiento longitudinal en dos hermanas gemelas tratadas con sensibilizantes de la acción de la insulina ..... | 93  |
| Alendronato en la osteoporosis secundaria a la enfermedad de Crohn .....  | 99  |
| Síndrome de Hiperinsulinismo-Hiperamonemia. ¿Existe una correlación genotipo-fenotipo? .....  | 105 |
| Mutación activadora del gen de la glucoquinasa como causa de hiperinsulinismo, a propósito de un caso .....   | 111 |
| Pseudohipoparatiroidismo tipo 1A. Presentación de un caso .....   | 117 |
| Posible relación causal entre diabetes materna pre-existente y asociación VACTERL: caso clínico y revisión de la literatura .....                                       | 122 |
| Germinoma oculto como causa de diabetes insípida central .....  | 128 |



## JUNTA DIRECTIVA DE LA SEEP

### Presidente

Luis Antonio Castaño González

### Secretaría general

María Chueca Guindulain

### Tesorera

Ana Gómez Gila

### Vocales

Alfonso Lechuga Sancho

Purificación Ros Pérez

Diego de Sotto Esteban

## COMITÉ EDITORIAL

### Directora

Laura Audí Parera

### Directores asociados

Lidia Castro-Feijóo

Alfonso Lechuga Sancho

Revista Española  
Endocrinología Pediátrica.

Texto íntegro de  
acceso libre en:

[www.seep.es/revista](http://www.seep.es/revista)



Sociedad  
Española de  
Endocrinología  
Pediátrica

  
PULSO  
ediciones

Rambla del Celler, 117-119  
08172 Sant Cugat del Vallès · Barcelona  
Telf.: +34 935 896 264  
Fax: +34 935 895 077

Calle Cronos, 24 - bloque 1, bajos E14  
28037 Madrid  
Telf.: +34 913 205 827  
Fax: +34 917 418 122

Guanajuato 100, 2º Piso,  
Col. Roma Norte  
México D.F. 06700  
Telf.: +(52)-55-5545-2990/946

- Depósito legal: B-14610-2010
- ISSN: 2013-7788
- Publicación autorizada como soporte válido: 0336E/8590/2010

**Secretaría editorial**  
seep@seep.es

**Normas de publicación:**  
[www.seep.es](http://www.seep.es)

© 2013 SEEP

Reservados todos los derechos mundiales. El contenido de esta obra no puede reproducirse, almacenarse en un sistema de recuperación o transmitirse en forma alguna por medio de cualquier procedimiento, sea éste mecánico, electrónico, de fotocopia, grabación o cualquier otro, sin el previo permiso por escrito del editor.

# sumario



Revista Española de  
Endocrinología Pediátrica

Volumen 4  
Número 1

## EDITORIAL

- Editorial de la revista de la SEEP ..... 1  
*Luis F. López-Canti Morales*

## ORIGINALES

- Valores normales de calcificación esquelética evaluada por Ultrasonidos, de 1 a 30 años de edad, con especial referencia al desarrollo puberal ..... 2  
*Carmen Rueda Caballero, Manuel Ruiz-Echarri Zalaya, Nuria Garcia Sanchez, Antonio de Arriba Muñoz, Jose Ignacio Labarta Aizpún, Angel Ferrández Longás*
- Registro de Diabetes Mellitus Tipo 1 en Aragón: 20 años de seguimiento ..... 13  
*Santiago Conde Barreiro, Mercedes Rodríguez Rigual, Gloria Bueno Lozano, María Pilar Rodrigo Val, María Luisa Compés Dea, Jesús Soria Aznar, Beatriz González Pelegrín*
- Elaboración y acreditación de una página web para la educación sanitaria de niños diabéticos tipo 1 ..... 22  
*Jerónimo Javier Momblan De Cabo, José Luis Gomez Llorente, María Ángeles López Sánchez, Antonio Bonillo Perales, Juana Ramos Lao*
- Evaluación de los signos precoces de aterosclerosis en niños con Diabetes Mellitus tipo 1. Estudio preliminar ..... 29  
*María Marhuenda Baño, M<sup>a</sup> José López García, Francisco Núñez Gómez*
- Tiroiditis autoinmune en la infancia ..... 38  
*Concepción Freijo Martín, María Laura Bertholt, Ana Rebollo Rebollo*
- Presencia de anticuerpos anti células parietales gástricas en niños y adolescentes con enfermedad tiroidea autoinmune ..... 42  
*Mariona Bonet Alcaina, María Victoria Borrás-Pérez, Raquel Corripio Collado, Maria Escolà Llop, Marta Murillo Vallés, Sandra Ortigosa Gómez, Pilar Ruiz-Cuevas García, Consuelo Sánchez Garre, Meritxell Torrabías Rodas*
- Diagnóstico de Síndrome de Kallmann en varones durante el periodo neonatal: revisión de los últimos 15 años ..... 48  
*Ariadna Campos Martorell, Laia Vega Puyal, María Clemente León, Diego Yeste Fernandez, María Ángeles Albisu Aparicio, Antonio Carrascosa Lezcano*
- Patología tumoral ovárica infrecuente: Comentarios a partir de 3 casos ..... 54  
*Nancy Villarreal Peña, Carlos Pavía Sesma, Adriana Cordon, José María Ribó, Mariona Suñol Capella, Antonio Cardesa*
- Diabetes insípida central idiopática. ¿Qué seguimiento deberíamos hacer? ..... 62  
*Ana Maria Prado-Carro, Paula Casano-Sancho, Silvia Marín del Barrio*

## REVISIONES

- Rasopatías ..... 68  
*Claudia Emilia Heredia Ramírez, Francisco Barros, Jesús Barreiro Conde, Lidia Castro-Feijóo, Paloma Cabanas Rodríguez, Manuel Pombo Arias*

## CASOS CLÍNICOS

- Oftalmopatía tiroidea como inicial y única manifestación clínica de la enfermedad de Graves en una paciente en edad escolar ..... 87  
*M<sup>a</sup> Ángeles Santos Mata, Noemí Martínez Espinosa*

|  |     |
|--|-----|
| Pubertad adelantada y pequeño para la edad gestacional: seguimiento longitudinal en dos hermanas gemelas tratadas con sensibilizantes de la acción de la insulina..... | 93  |
| <i>Ana María Prado-Carro, Ana María Velásquez-Rodríguez, Lourdes Ibáñez</i>  |     |
| Alendronato en la osteoporosis secundaria a la enfermedad de Crohn .....   | 99  |
| <i>Enrique Palomo-Atance, Carmen M<sup>a</sup> López-López, M<sup>a</sup> José Ballester-Herrera, Elena Martín-Campagne, Patricio Giral-Muiña</i>                      |     |
| Síndrome de Hiperinsulinismo-Hiperamonemia. ¿Existe una correlación genotipo-fenotipo? ....  | 105 |
| <i>Ana Pilar Nso-Roca, Francisco Carratalá Marco, José María Donate Legaz, Ana de la Morena Campillo, Mercedes Juste Ruiz</i>  |     |
| Mutación activadora del gen de la glucoquinasa como causa de hiperinsulinismo, a propósito de un caso .....  | 111 |
| <i>Marta Murillo Vallés, Joan Bel Comós, Javier Herrero Espinet, José M. Mengíbar Garrido, Luis Antonio Castaño González</i>   |     |
| Pseudohipoparatiroidismo tipo 1A. Presentación de un caso.....   | 117 |
| <i>Jordi Bosch Muñoz, Gemma Nadal Rey, Laura Minguell Domingo, Luís Castaño Gonzalez, Xavier Soria Gili, Eduard Solé Mir</i>   |     |
| Posible relación causal entre diabetes materna pre-existente y asociación VACTERL: caso clínico y revisión de la literatura .....                                      | 122 |
| <i>Jorge A. Rojas Martínez, Ignacio Zarante, Dora L. Vallejo</i>   |     |
| Germinoma oculto como causa de diabetes insípida central .....   | 128 |
| <i>Paula Rodríguez-Cantón Pascual, Carmen Paola García Blanes, José Juan Alcón Saez</i>  |     |

# La revista de la SEEP

Luis F. López-Canti Morales

Hace ya casi cuatro años que los miembros que en ese momento componían la Junta Directiva de la SEEP iniciaron, con magnífico y reconocido criterio, la puesta en marcha de la Revista de nuestra Sociedad. Los motivos que impulsaron esta idea ya fueron expuestos en la editorial del anterior número y creo que los mismos se han cumplido sobradamente, pero quisiera resaltar uno de ellos y que me parece fundamental: la participación, afortunadamente cada vez más numerosa, de compañeros jóvenes que sin duda constituyen el futuro de esta comunidad científica y su indudable recambio generacional y que encuentran en este medio la oportunidad de la expresión. No ha habido decepción al respecto y esto se constata con la numerosa contribución de los más jóvenes, en la que con sus trabajos realizados, tanto desde centros de referencia como desde hospitales generales no menos importantes, nos dan a todos la ocasión de revisar temas tan interesantes que abarcan desde patología tiroidea a diversos aspectos de la diabetes así como patología ovárica y de la pubertad. Asimismo se reciben ya y son bienvenidos, trabajos remitidos desde la comunidad latinoamericana, lo que da noción de la difusión de nuestra Revista.

Todos entendemos que no son los mejores tiempos éstos por los que estamos pasando y que se avencinan cambios, que sin ánimo alguno de ser agorero, predicen probables modificaciones en nuestra manera de interactuar; habrá pues, que suplir con imaginación, ilusión, entrega e inteligencia estas circunstancias y quién mejor que las nuevas generaciones para llevar a cabo esta tarea. Es por ello,

que este medio de expresión científica merece los esfuerzos y desvelos de muchos para permanecer activo.

Y en este punto, estoy seguro que expreso el sentir de todos los miembros y socios de la SEEP al manifestar desde estas líneas el más sincero agradecimiento a la Dra. Laura Audi y a los Dres. Lidia Castro y Alfonso Lechuga, editora y componentes del equipo editorial, que no escatiman esfuerzos para que este proyecto, no exento de muchas y variadas dificultades vea la luz y se haya consolidado plenamente como una realidad.

Tengo que agradecer asimismo, que desde este medio se me permita poder comunicaros que estamos organizando el que será el XXXVI Congreso de nuestra Sociedad y que se celebrará en Sevilla del 14 al 16 del próximo Mayo.

Actualmente, estamos avanzando en la preparación del programa científico, intentando evitar el solapamiento con otros temas elaborados anteriormente para conseguir la máxima satisfacción y provecho de los asistentes. No obstante, todos debemos recordar que el alma de un Congreso está vacía y desierta sin la participación de sus asociados y sin la interrelación personal y de grupos que constituyen todos los miembros de la Sociedad.

Deciros en mi nombre y en el de todo el Comité Organizador que nuestro empeño y trabajo durante este año, va dirigido a que los objetivos del Congreso se vean más que cumplidos.

No es exagerado revelar que Sevilla no necesita demasiada presentación; en ella, con su luz, su alegría, sus leyendas y su arte milenario os esperamos en la próxima primavera.

Luis F. López-Canti Morales

---

**Correspondencia:**

Luis F. López-Canti Morales  
Endocrinología Pediátrica.  
Hospital Ntra. Señora de Valme, Sevilla.  
E-mail: lflc@arrakis.es

# Valores normales de calcificación esquelética evaluada por Ultrasonidos, de 1 a 30 años de edad, con especial referencia al desarrollo puberal

Carmen Rueda Caballero<sup>1</sup>, Manuel Ruíz-Echarri Zalaya<sup>2</sup>, Nuria García Sánchez<sup>3</sup>, Antonio de Arriba Muñoz<sup>4</sup>, Jose Ignacio Labarta Aizpún<sup>5</sup>, Angel Ferrández Longás<sup>6</sup>

<sup>1</sup>Pediatría. Centro "Andrea Prader". Zaragoza (España).

<sup>2</sup>Pediatría. Hospital General de la Defensa. Zaragoza (España)

<sup>3</sup>Pediatría. C.A.P. Delicias Sur. Zaragoza (España)

<sup>4</sup>Pediatría. Hospital Obispo Polanco. Teruel (España)

<sup>5</sup>Pediatría. Hospital Infantil Universitario Miguel Servet. Zaragoza (España)

<sup>6</sup>Pediatría. Centro "Andrea Prader". Zaragoza (España)

## Resumen

**Antecedentes:** La técnica de Ultrasonidos (US) es útil para evaluar la masa ósea en la infancia y juventud. Se han publicado valores normales de masa ósea (MO) por US. **Objetivos:** Es necesario conocer estos valores referidos a los estadios puberales y desde el primer año de vida. **Pacientes y Métodos:** Los datos se recogieron en el Centro "Andrea Prader" del Gobierno de Aragón, con el Densitómetro Bone Profiler DBM Sonic (IGEA). Se estudiaron 630 individuos españoles normales, de ambos sexos, de entre 1 y 30 años de edad, residentes en Zaragoza. 44 niños de un año de edad; 312 de entre 3 y 9 (niñas), 3 y 10 (niños) años; 189 (106 mujeres y 83 varones) en relación a su estadio puberal y 85 adultos (44 mujeres y 41 varones) entre 26 y 30 años. **Resultados:** Se obtuvieron valores por edades en los periodos prepuberal y adulto y por estadios puberales. **Conclusiones:** La MO sufre el segundo incremento más intenso du-

rante los tres primeros años de vida y la máxima ganancia se observa durante la pubertad, concordante con el estadio puberal. La MO muestra una desaceleración desde el final de la pubertad hasta el final de la tercera década. La técnica de US es válida e inocua para "examinar la salud ósea" a lo largo de la infancia-pubertad-adolescencia y tercera década de la vida.

**Palabras clave:** Ultrasonidos. Infancia. Pubertad. Masa Ósea. Osteoporosis.

## Normal values for skeleton calcification, evaluated by Ultrasounds, from 1 to 30 years of age, with special reference to pubertal development Abstract

**Background:** Ultrasounds are a useful tool measuring childhood and toughness bone mass. Normal values of bone mass, measured by quantitative ultrasounds, was before available. **Goals:** As wide individual variation of puberty chronology, knowledge of normal values referred to pubertal stages, in males and in females, even those of 1st year of life, seems useful for practitioner. **Patients and Methods:** We used Bone Profiler DBM Sonic Densitometer (IGEA) to measure bone mass in 630 children and young normal Spanish (Arago-

### Correspondencia:

Carmen Rueda Caballero. Pediatría  
Centro "Andrea Prader".  
Avda Isabel la Católica 1-3. 50009 Zaragoza (España).  
Tel. 677 50 33 45  
E-mail: cruedacaballero@hotmail.com  
E-mail: info@ruiz-echarripediatría.es

nese) people, from 1 to 30 years. 44 children 1 year old; 312 between 3 y 9 (girls), 3 y 10 (boys) years; 189 (106 girls y 83 boys) linked to pubertal stages and 85 adults (44 women y 41 men) between 26 y 30 years. **Results:** Normal values for pre-pubertal and adult ages also by pubertal stages was evaluated. **Conclusions:** First years in life and puberty are the main periods as bone mass accretion, which will be not increased beyond the age 20-24 years old.

**Key Words:** *Ultrasounds. Childhood. Puberty. Bone mass. Osteoporosis.*

## INTRODUCCIÓN

La osteoporosis (OP) es una de las “epidemias” actuales comparable a la obesidad. Desde hace más de 40 años se admite que “la osteoporosis senil es una enfermedad pediátrica”, según declaró el endocrinólogo Dent C. E. ya en 1972. Esto significa que, una inadecuada calcificación esquelética durante los primeros veinte años de la vida, puede adelantar y agravar la pérdida ósea de la madurez y la osteoporosis de la vejez, con el inconveniente de que, el calcio óseo que no se haya acumulado, ya no es recuperable a partir de los 20-24 años.

Si acaso puede empeorar, dependiendo de factores genéticos y sobre todo ambientales, entre los que el ejercicio físico, la irradiación solar y la ingesta de alimentos ricos en calcio, ocupan un primer lugar<sup>(1)</sup>. De ahí la importancia de promover una buena calcificación esquelética o ganancia de masa ósea durante la infancia-adolescencia, y de estandarizar sus valores normales con estudios como los que hemos llevado a cabo en el Centro Andrea Prader (CAP)<sup>(2,3)</sup>.

La OP se define, según la OMS, como el valor de la masa ósea (MO) inferior a -2,5 DS. La MO se mide por diferentes métodos, en distintas partes del esqueleto. El más generalizado es la Absorciometría Dual por Rayos X o DEXA, que emplea Rx y la evalúa en gr/cm<sup>2</sup>. Otros métodos son, la Densitometría Fotónica Dual o Simple y la Tomografía Axial Computarizada (TAC)<sup>(4)</sup>.

Por Radiogrametría se miden, en la radiografía de mano izquierda, el espesor de la cortical (n6) y el diámetro (n3) de los metacarpianos 2º, 3º y 4º, con una lupa graduada en mm/10. Con este método, nuestro grupo ha publicado valores normales evaluados longitudinalmente, desde los 6 meses hasta los 18 años<sup>(2,3)</sup>. También se utilizan los Ultrasonidos, QUS (Quantitative Ultrasounds). Es un método no invasivo de medición de la masa ósea del esqueleto periférico. Además de la densidad mineral ósea, proporciona información sobre su estructu-

ra. El ultrasonido es una vibración mecánica en desplazamiento cuya velocidad de transmisión y amplitud de señal, dependen del tejido óseo, reflejando su densidad, arquitectura y elasticidad. La “Amplitude-Dependent Speed of Sound (AD-SoS)”, deriva de la medida del intervalo entre el tiempo de inicio de la señal transmitida y el tiempo en que la señal recibida alcanza el valor de amplitud predeterminado mínimo de 2 mV por primera vez<sup>(5)</sup>.

La técnica AD-SoS (Amplitude Dependent Speed of Sound) se emplea para medir con ultrasonidos la densidad mineral ósea (DMO) de las falanges proximales 2ª, 3ª, 4ª y 5ª, de la mano no dominante<sup>(5)</sup>. El resultado se expresa en metros/segundo. En el Centro “Andrea Prader” utilizamos esta técnica desde el año 2000, siendo sus principales ventajas, la ausencia de radiaciones ionizantes, su fácil manejo y su disponibilidad, que la hacen especialmente útil en el control evolutivo del paciente. Hasta ahora disponíamos de valores normales desde 3 hasta 18 años, pero no diferenciando según el estadio puberal, ni tampoco extendido el estudio al primer año de vida y hasta los 26-30 años.

La MO está sometida a la constante actividad del remodelado óseo, en un equilibrio entre aposición y resorción. En la OP hay un desequilibrio hacia la última.

La MO aumenta con la edad, durante la infancia y adolescencia. La MO máxima en ambos sexos, se alcanza durante la adolescencia, alrededor de dos a tres años después de la finalización del crecimiento lineal<sup>(6)</sup>. Durante este tiempo se observan dos picos de máxima ganancia, a lo largo de los primeros 5-6 años de la vida y durante el desarrollo puberal. Posteriormente se estabiliza y más adelante comienza el declive fisiológico a partir de los 40-45 años en las mujeres y en edades más avanzadas en el varón.

De ahí la importancia de alcanzar una buena MO durante los primeros veinte años, mas todavía en esos dos periodos de máxima aposición. La adquisición de la MO sigue un determinismo genético, entre un 60% a 80% según algunos autores<sup>(7)</sup>.

Esta predisposición genética es modulada por el metabolismo fosfo-cálcico en el que está implicado todo el organismo: absorción intestinal, reabsorción renal, tejido óseo, hormona paratiroidea, piel, los estrógenos y la hormona de crecimiento.

Factores indispensables para que se exprese esa predisposición genética, son la actividad física, la irradiación solar y la ingesta diaria de calcio.

La vitamina D, cuyas fuentes son la pro-vitamina D de la piel y el ergosterol de las plantas, cuyo metabolito activo es la 1,25(OH)<sub>2</sub> vitamina D<sub>3</sub>, regula la absorción intestinal del calcio y fósforo, la reabsorción tubular renal del calcio y fosfato. En el hueso, fija y / o moviliza el calcio de sus depósitos. En la glándula paratiroides frena la formación de PTH<sup>(4)</sup>. Por todo ello la vitamina D resulta determinante en la formación de la MO durante la infancia y adolescencia y es fundamental para la prevención de la OP desde la edad infantil. El mecanismo de acción íntimo del sistema endocrino vitamina D sobre las células óseas precisa estudios posteriores para su aclaración definitiva<sup>(8)</sup>.

### Algunas consideraciones socioeconómicas sobre la osteoporosis

Se calcula que 200 millones de personas la padecen en todo el mundo. En EE UU se ha demostrado que los programas de prevención precoz pueden reducir la incidencia de las fracturas de cadera por OP en un 50- 70%<sup>(9)</sup>. La OP afecta a un 40% de las mujeres y a un 12% de los hombres. En el año 2003 se calculó que el gasto asistencial, a consecuencia de la OP del adulto en España era de 1.200 millones €/año<sup>(10)</sup>, cifra que, actualizada en 2011, según entidades bancarias, sería de 1800 millones de €/año aproximadamente.

Por todas estas consideraciones resulta obvia la necesidad de establecer un plan de prevención de la OP desde la infancia, tanto desde el punto de vista personal, como familiar y socio-económico.

## OBJETIVO

### Importancia de disponer de valores normales apropiados al estadio de desarrollo puberal

Ya que la pubertad es la última etapa del desarrollo y la más intensa y prolongada en ganancia de MO, y que la cronología de los cambios puberales tiene una gran variación individual, queremos referir los datos obtenidos por técnica QUS, no a su edad cronológica, sino a su estadio puberal, ya que lo que es normal para una determinada edad cronológica, puede no serlo para su desarrollo puberal. Esto tiene la importancia de evitar diagnósticos erróneos, basados en valores referidos a la edad cronológica y de obviar medidas inadecuadas.

Nos proponemos estudiar, de modo transversal, la MO en varones y en mujeres normales, en relación con los estadios puberales. Los datos de la edad adulta se obtendrán de los sujetos del estudio lon-

gitudinal, de los que disponemos de valores de radiogrametría, desde los 6 meses hasta los 18 años<sup>(2 y 3)</sup>.

## MATERIAL, PACIENTES Y MÉTODOS

### Material

Para las mediciones antropométricas se emplearon: estadiómetro Harpenden para talla de pie; balanza Seca para peso y el orquidómetro de Prader para valorar el volumen testicular. Para la valoración de la masa ósea en las falanges de la mano se utilizó el Densitómetro Bone Profiler DBM Sonic (IGEA).

### Pacientes

En total fueron estudiados 630 individuos normales, de edades comprendidas entre 1 y 30 años. 44 niños de un año de edad (22 mujeres y 22 varones); 312 casos de edades comprendidas entre 3 y 9 (niñas), 3 y 10 (niños) años, (148 niñas, 164 niños), provenientes del primer estudio transversal<sup>(11)</sup>; 189 (106 mujeres y 83 varones) en relación a su estadio puberal y 85 adultos (44 mujeres y 41 varones) entre 26 y 30 años, integrantes del estudio longitudinal<sup>(2, 3)</sup>.

Los niños de un año de edad constituyen un grupo control de recién nacidos normales comparados con otro grupo ex-prematuros<sup>(12)</sup>, nacidos en el Hospital Infantil Universitario "Miguel Servet" de Zaragoza (HIUMS). Los púberes son niños normales enviados desde los Centros de Salud para este estudio.

Los criterios de normalidad fueron los siguientes: peso y talla al nacer dentro de los estándares, ausencia de enfermedad crónica, desarrollo psicomotor normal. Desarrollo estado-ponderal normal para los estándares.

Los niños nacidos en la Maternidad del HIUMS son representativos de la población aragonesa<sup>(2, 3)</sup>, que a su vez es representativa de la población española<sup>(13)</sup>.

Todos los padres y participantes fueron debidamente informados y consintieron el estudio. En su caso, fue aprobado por el Comité Ético del HIUMS de Zaragoza.

Los datos se tomaron en el CAP del Gobierno de Aragón en horario de mañana. La misma investigadora que para la primera parte del estudio, "Prevención de la Osteoporosis desde la Infancia"<sup>(11)</sup>.

## Procedimientos

Los participantes acudieron previa cita por teléfono. Se les pesó, midió, evaluó su desarrollo sexual y realizó la ultrasonometría con el Densitómetro Bone Profiler DBM Sonic (IGEA), según técnica indicada por el fabricante. El aparato dispone de una pinza, con dos extremos, emisor y receptor entre los que se coloca la falange a explorar, que es presionada suavemente. La pinza se mueve ligeramente hasta obtener ondas de suficiente amplitud e intensidad, que son vistas en la pantalla. Esta medición, se realiza en falanges proximales 2ª, 3ª, 4ª y 5ª, de la mano no dominante<sup>(5)</sup>. El resultado es el valor medio de las cuatro falanges en metros / segundo, expresado como el Z-score respecto a los valores normales incorporados al software.

El desarrollo puberal en las mujeres, se clasificó según los estadios de desarrollo mamario de Tanner, (B1 prepuberal, B2 inicio de la pubertad) y en los hombres, el volumen testicular (VT, en ml o cc), según el orquidómetro de Prader, (VT de 3 ml o menos, estadio prepuberal y de 4 ml el inicio de la pubertad), tomando como referencia los datos de nuestro estudio longitudinal<sup>(2,3)</sup>.

Los cálculos estadísticos se realizaron con la hoja de cálculo Excel 2007.

## RESULTADOS

### Mujeres

Las mujeres se clasificaron según el estadio mamario de Tanner, de B1 a B5.

La edad media en el último control del estadio B1 fue de  $9,9 \pm 1,09$  años y las edades medias puberales fueron: B2,  $10,8 \pm 0,82$  años; B3,  $11,7 \pm 0,99$  años, B4,  $15,5 \pm 2,31$  años y B5,  $17,8 \pm 0,87$  años. La edad adulta en las mujeres del estudio longitudinal, se encuentra comprendida en el intervalo de 26 a 30 años ( $27,3 \pm 0,64$  años) (Tabla 1).

Los valores de la media AD-SoS, de cada edad y de cada estadio puberal, de las mujeres, se reproducen en la Tabla 2 y en la Figura 1. De ellos se deduce que: 1º) el incremento de AD-SoS, de la edad de 1 año, al último control del estadio B1 (9,9 años), es de 135,6 m/seg, con una ganancia máxima de 72,2 m/seg durante el periodo de 1 a 3 años, frente a un aumento de 63,4 de 3 años al último control prepuberal (9,9 años) ; 2º) el incremento del último control del estadio B1 al estadio B5 es de 175,2 m/seg, pero se observa una ganancia máxima en el paso de B3 a B4 de 90,3 m/seg, así como una desaceleración de B5 a la edad adulta, con un incremento de sólo 19,4 m/seg (Figura 2).

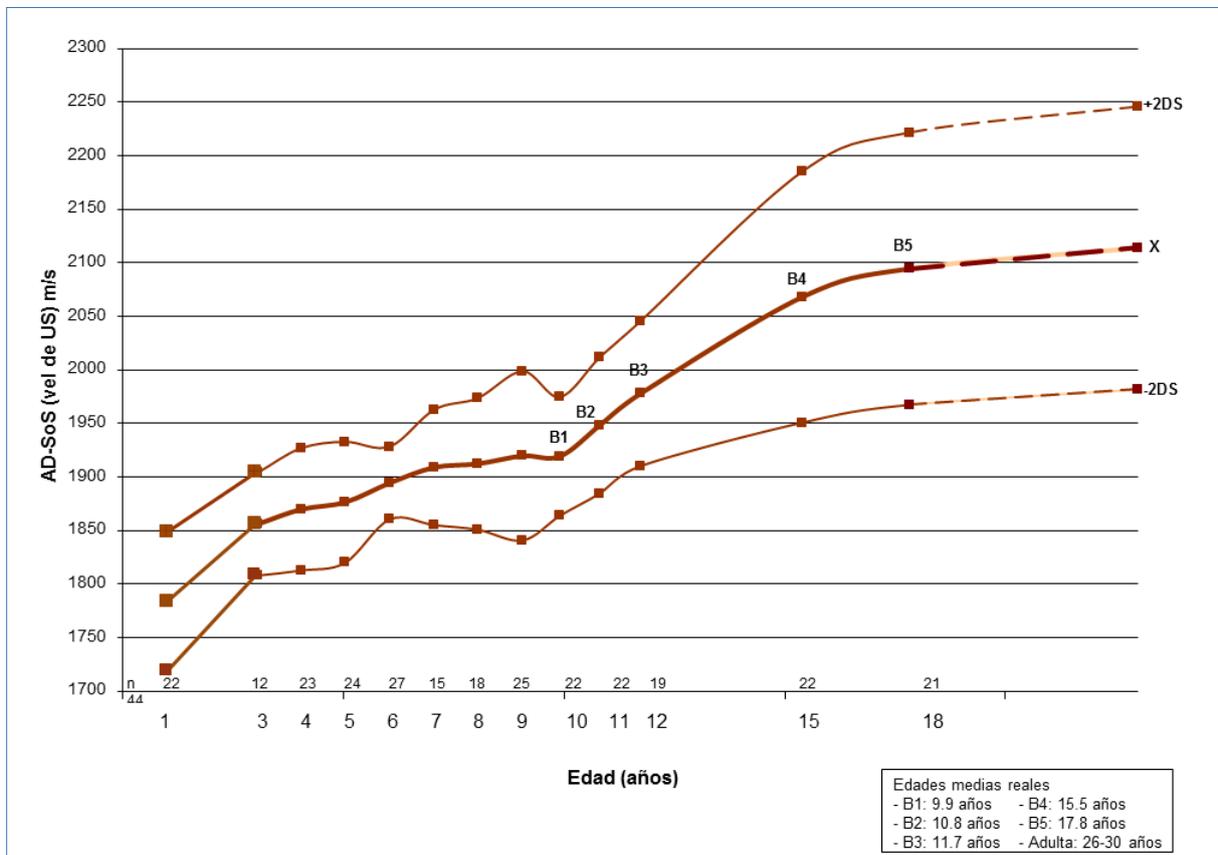


Figura 1. Evolución de la MO por US (AD-SoS) según estadios prepuberales, puberales y adulto. Mujeres.

Tabla 1. Edad media (años) de cada estadio puberal. Mujeres.

| B1*     | B2       | B3       | B4       | B5       | Adulta   |
|---------|----------|----------|----------|----------|----------|
| 9,9±1,0 | 10,8±0,8 | 11,7±0,9 | 15,5±2,3 | 17,8±0,8 | 27,3±0,6 |

\*Último control prepuberal.

Tabla 2. Valores de AD-SoS, m por seg. Mujeres.

|           |                | edad   | AD-SoS |
|-----------|----------------|--------|--------|
| a)        | n              | 22     | 22     |
|           | x              | 1      | 1783,7 |
|           | ds             | 0,07   | 32,6   |
|           | n              | 12     | 12     |
|           | x              | 3,0    | 1855,9 |
|           | ds             | 0,05   | 24,0   |
|           | n              | 23     | 23     |
|           | x              | 4,0    | 1869,8 |
|           | ds             | 0,06   | 28,6   |
|           | n              | 24     | 24     |
|           | x              | 5,0    | 1876,4 |
|           | ds             | 0,03   | 28,2   |
| n         | 27             | 27     |        |
| x         | 6,0            | 1894,5 |        |
| ds        | 0,04           | 17,0   |        |
| n         | 15             | 15     |        |
| x         | 7,1            | 1909,0 |        |
| ds        | 0,04           | 27,0   |        |
| n         | 18             | 18     |        |
| x         | 8,0            | 1912,3 |        |
| ds        | 0,05           | 30,7   |        |
| n         | 25             | 25     |        |
| x         | 9,1            | 1919,7 |        |
| ds        | 0,07           | 39,5   |        |
| n         | 22             | 22     |        |
| x         | 9,9            | 1919,3 |        |
| ds        | 1,09           | 27,7   |        |
| b)        | <b>B2</b>      |        |        |
|           | n              | 22     | 22     |
|           | x              | 10,8   | 1948,1 |
|           | ds             | 0,82   | 31,8   |
|           | <b>B3</b>      |        |        |
|           | n              | 19     | 19     |
|           | x              | 11,7   | 1977,9 |
|           | ds             | 0,99   | 33,9   |
|           | <b>B4</b>      |        |        |
|           | n              | 22     | 22     |
|           | x              | 15,4   | 2068,2 |
|           | ds             | 2,31   | 58,7   |
| <b>B5</b> |                |        |        |
| n         | 21             | 21     |        |
| x         | 17,8           | 2094,5 |        |
| ds        | 0,87           | 63,6   |        |
| c)        | <b>Adultas</b> |        |        |
|           | n              | 44     | 44     |
|           | x              | 27,3   | 2113,9 |
| ds        | 0,64           | 66,1   |        |

AD-SoS : Amplitude Dependent Speed of Sound. a) Prepuberales (B1): 1-9,9 años; b) puberales (B2-B5): 10,8-17,8 años; c) adultas: 26-30 años.

## Varones

Los varones se han clasificado según el volumen testicular (VT) en cinco grupos, cuyas edades fueron en el último control prepuberal VT ≤ 3 ml: 11,2±0,9 años; VT > 4 < 8 ml: 12,8 ±1,46 años; VT > 9 < 13 ml: 15,9±2,39 años; VT > 14 < 18 ml: 17,6 ±1,93 años; VT > 19 < 25 ml: 17,9±1,41 años. La edad adulta en varones del estudio longitudinal se encuentra comprendida en el intervalo de 26 – 30 años (27,9±0,75) (Tabla 3).

Los valores de la media AD-SoS, de cada edad y de cada estadio puberal, de los varones, se reproducen en la Tabla 4 y en la Figura 3. De ellos se deduce que: 1º) el incremento de AD-SoS de la edad de 1 año, al último control del estadio VT≤ 3 ml (11,2 años), es de 152,50 m/seg, con una ganancia de 67,5 m/seg en el intervalo de 1 a 3 años, frente a un incremento de 85 m/seg en los 8 años siguientes ( 3 años a 11,2 años) ; 2º) el del último control del estadio VT≤ 3 ml a VT 19-25 ml es de 188,1 m/seg, pero se observa una ganancia máxima en el paso de VT 9-13 ml a VT 14-18 ml, de 85,5 m/seg, y una desaceleración VT 19-25 ml a la edad adulta, con un incremento de solo 31,8 m/seg, tal como sucede en las mujeres, aunque con diferentes valores, lo que hace suponer que el pico definitivo de MO se alcanza algo más tarde en los hombres que en las mujeres (Figura 4).

## DISCUSIÓN

Los resultados de este estudio transversal muestran varios hechos dignos de ser tenidos en consideración.

En primer lugar, dentro del periodo prepuberal, durante los tres primeros años, se gana casi tanta MO, expresada con los valores de la DMO, como hasta el inicio de la pubertad. Este hecho coincide con la máxima velocidad de crecimiento en peso y talla durante el primer año de vida y viene a apoyar la importancia de la actividad muscular sobre el incremento de la masa ósea, pues el desarrollo psicomotor del niño a esta edad conlleva una actividad física continuada, cuyos efectos sobre el aumento de la masa ósea, estarían parcialmente explicados por "la unidad musculo-esquelética" de Frost<sup>(14)</sup>. Ya teníamos conocimiento de este hecho por nuestros resultados del estudio longitudinal de la masa ósea de niños normales por radiogrametría<sup>(2, 15)</sup>.

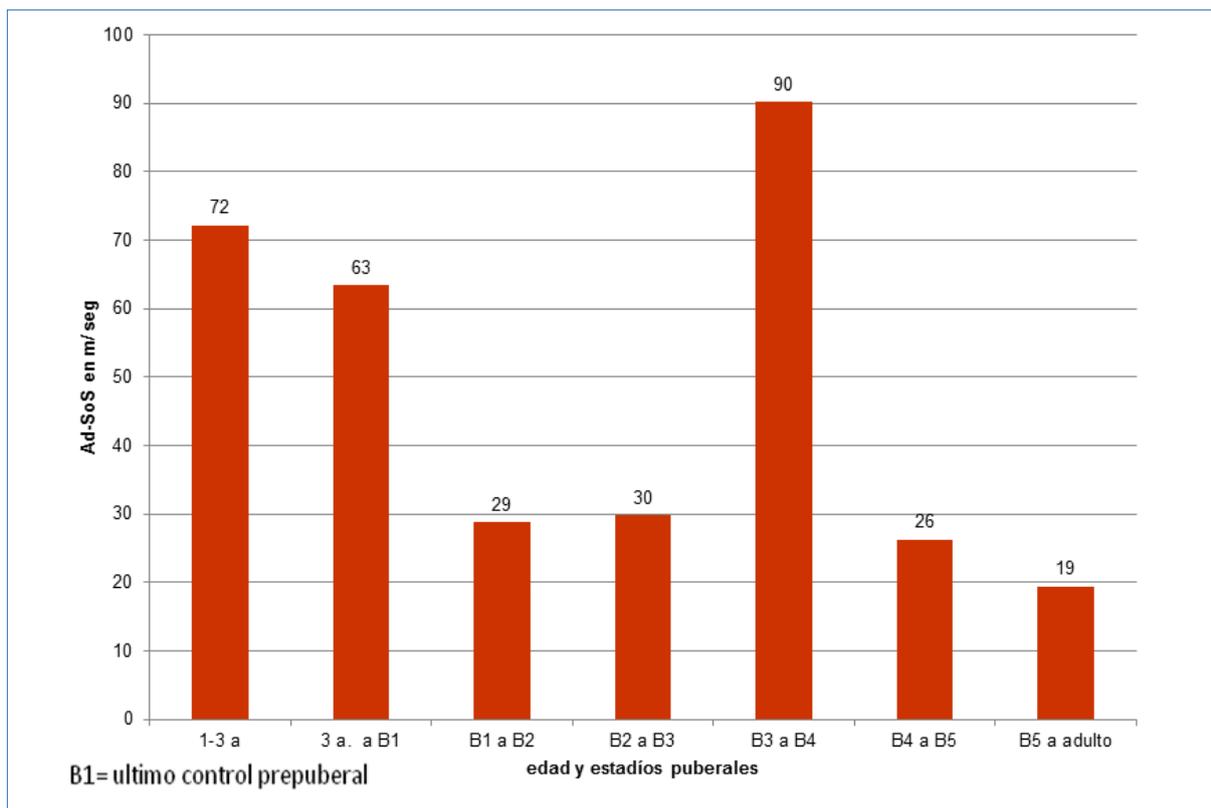


Figura 2. Variación de la MO por US (AD-SoS) entre estadios prepuberales, puberales y adulto. Mujeres.

Tabla 3. Edad media (años) según Volumen Testicular (ml). Varones.

| VT ≤ 3*    | VT > 4 < 8 | VT > 9 < 13 | VT > 14 < 18 | VT > 19 < 25 | Adulto     |
|------------|------------|-------------|--------------|--------------|------------|
| 11,2 ± 0,9 | 12,8 ± 1,4 | 15,9 ± 2,3  | 17,6 ± 1,9   | 17,9 ± 1,4   | 27,9 ± 0,7 |

\*Último control prepuberal.

En segundo lugar, que la ganancia de DMO experimenta una aceleración muy importante durante la pubertad, máxima en los tránsitos de B3 a B4 en mujeres y de VT 9-13 a VT 14-18 ml en hombres, similar a lo observado en estudios anteriores de la MO en niños normales según distintos métodos: radiogrametría metacarpiana, en las radiografías de la mano, del estudio longitudinal suizo<sup>(16)</sup> y del estudio longitudinal español<sup>(2, 3, 15)</sup> y por DEXA<sup>(17, 18)</sup>. Los valores normales de DMO por Ultrasonidos han sido estudiados en España por diferentes autores, entre otros por el grupo de Valladolid<sup>(19)</sup> de los 0 a los 18 años y también en el Centro "Andrea Prader"<sup>(11)</sup>.

En tercer lugar que la masa ósea deja de aumentar muy llamativamente desde el final de la pubertad, e incluso para algunos podría disminuir<sup>(20, 21)</sup>.

Tres estudios, uno por radiogrametría<sup>(15)</sup> y dos por DEXA<sup>(17, 18)</sup>, muestran unos resultados comparables

al estudio actual, en lo que se refiere a la dinámica de la DMO.

La evolución durante el desarrollo puberal y el hecho de tener su máxima aceleración en el paso del estadio B3 al B4 en mujeres y del VT 9-13 a 14-18 ml en los hombres, abunda en la influencia de los estrógenos, de la GH y del IGF1 sobre el espesor y arquitectura del hueso.

El papel favorecedor de la GH, cuya secreción se potencia durante la pubertad, sobre la adquisición de MO, queda claro en algunos estudios sobre niños con déficit de hormona de crecimiento (DGH)<sup>(22, 23)</sup> y en adultos con déficit de GH de comienzo infantil, bajo tratamiento sustitutivo, refiriéndonos a nuestra propia experiencia<sup>(24)</sup>. En el año 2003, publicamos los cambios en la composición corporal de adultos con déficit de GH de inicio infantil, tratados con GH tras una interrupción de la misma de al menos 2,5 años, observando al cabo ya de 6 meses un

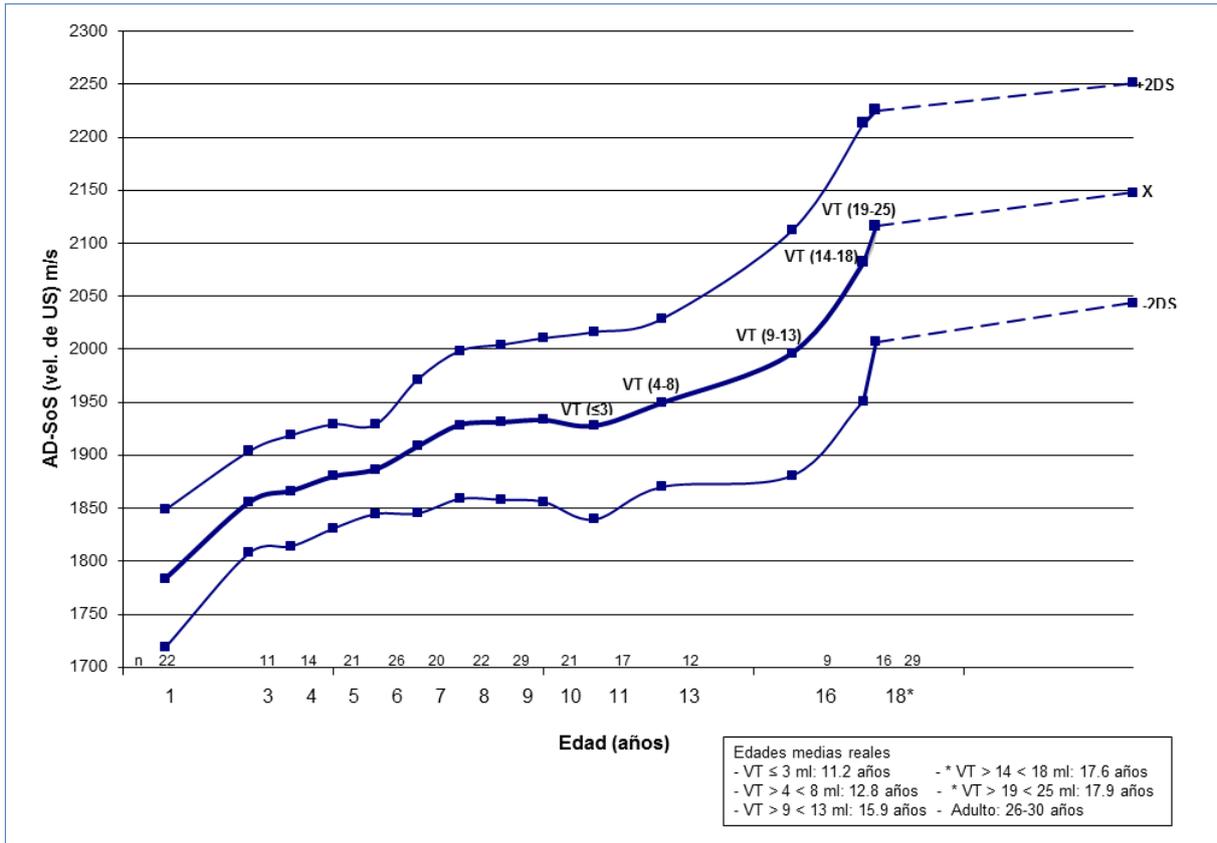


Figura 3. Evolución de la MO por US (AD-SoS) según estadios prepuberales, puberales y adulto. Volumen testicular (VT) en ml. Varones.

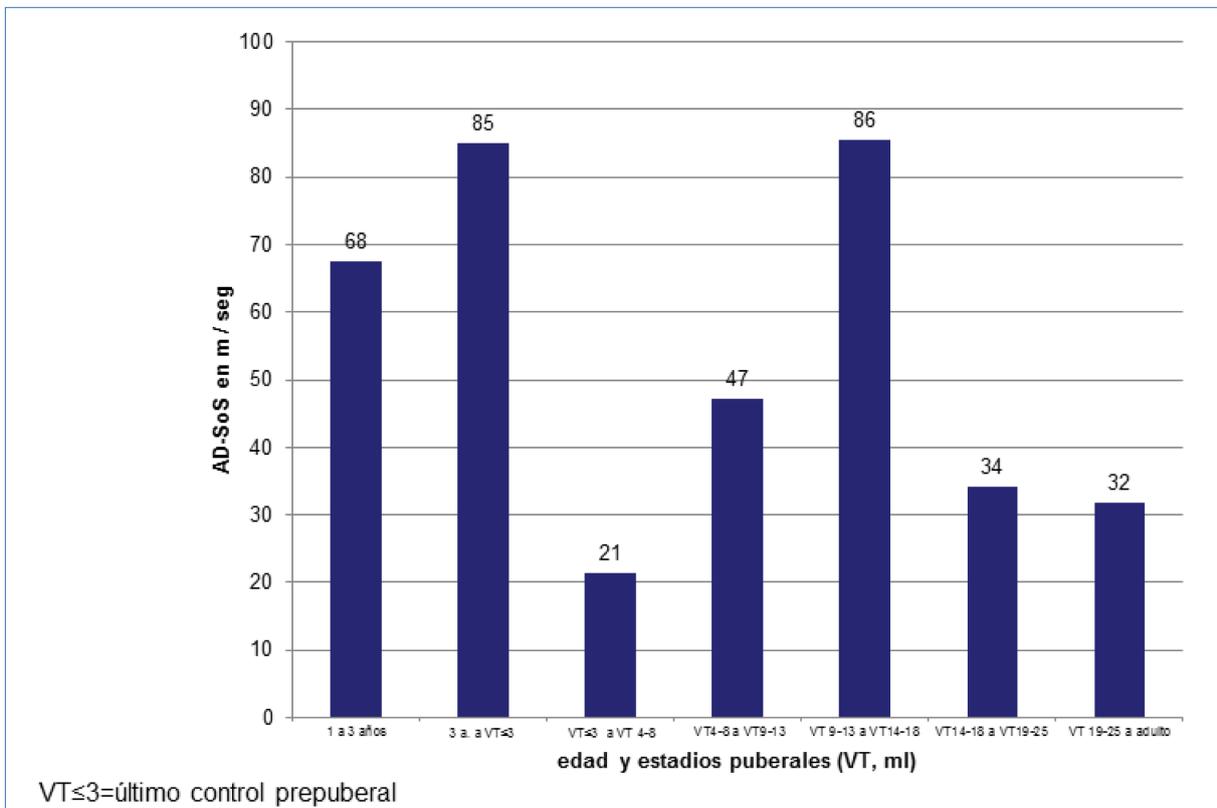


Figura 4. Variación de la MO por US (AD-SoS) entre estadios prepuberales, puberales y adulto. Varones.

Tabla 4. Valores de AD-SoS, m por seg. Varones.

|    |            | edad   | AD-SoS |
|----|------------|--------|--------|
| a) | n          | 22     | 22     |
|    | x          | 1      | 1775,4 |
|    | ds         | 0,04   | 23,0   |
|    | n          | 11     | 11     |
|    | x          | 3,0    | 1842,9 |
|    | ds         | 0,06   | 34,0   |
|    | n          | 14     | 14     |
|    | x          | 4,1    | 1866,5 |
|    | ds         | 0,06   | 26,2   |
|    | n          | 21     | 21     |
|    | x          | 5,0    | 1880,1 |
|    | ds         | 0,04   | 24,6   |
|    | n          | 26     | 26     |
|    | x          | 6,1    | 1886,8 |
|    | ds         | 0,04   | 21,1   |
| n  | 20         | 20     |        |
| x  | 7,1        | 1908,4 |        |
| ds | 0,12       | 31,6   |        |
| n  | 22         | 22     |        |
| x  | 8,0        | 1928,7 |        |
| ds | 0,04       | 34,9   |        |
| n  | 29         | 29     |        |
| x  | 9,0        | 1931,2 |        |
| ds | 0,04       | 36,6   |        |
| n  | 21         | 21     |        |
| x  | 10,0       | 1933,3 |        |
| ds | 0,04       | 38,6   |        |
| n  | 17         | 17     |        |
| x  | 11,2       | 1927,9 |        |
| ds | 0,99       | 44,2   |        |
| b) | VT (4-8)   |        |        |
|    | n          | 12     | 12     |
|    | x          | 12,8   | 1949,3 |
|    | ds         | 1,46   | 39,6   |
|    | VT (9-13)  |        |        |
|    | n          | 9      | 9      |
|    | x          | 15,9   | 1996,4 |
|    | ds         | 2,39   | 57,8   |
|    | VT (14-18) |        |        |
|    | n          | 16     | 16     |
|    | x          | 17,6   | 2081,9 |
|    | ds         | 1,93   | 65,3   |
|    | VT (19-25) |        |        |
|    | n          | 29     | 29     |
|    | x          | 17,9   | 2116,0 |
| ds | 1,41       | 54,6   |        |
| c) | Adultos    |        |        |
|    | n          | 41     | 41     |
|    | x          | 27,9   | 2147,8 |
|    | ds         | 0,75   | 51,9   |

AD-SoS : Amplitude Dependent Speed of Sound. a) Pre-puberales (VT $\leq$ 3ml): 1-11,2 años; b) puberales: 12,8-17,9 años; c) adultos: 26-30 años.

franco descenso de la masa grasa de 3,5 kg ( $p<0,001$ ) y un aumento de la masa magra de 4,2 kg ( $p<0,004$ ). A este incremento de la masa magra muy probablemente contribuyó la masa ósea, aunque no fue específicamente evaluada<sup>(25)</sup>.

En cuanto a la efectividad estrogénica sobre el incremento puberal de la MO, se sabe que la MO está disminuida en niñas con síndrome de Turner (ST)<sup>(26, 27)</sup> y que se recupera con tratamiento sustitutivo con GH y estradiol<sup>(23)</sup>.

La MO también está muy disminuida, en el muy infrecuente síndrome de deficiencia de aromatasas, que cursa con unos niveles muy bajos de estradiol al no ser posible la conversión de testosterona en estradiol<sup>(28)</sup>.

En la pubertad precoz (PP) y en la pubertad adelantada (PA) existe una MO incrementada en relación con la edad cronológica que regresa y se mantiene en valores más próximos a la media, bajo tratamiento con análogos de LHRH<sup>(29)</sup>.

La edad del inicio puberal podría, según algunos autores, influir en la adquisición de la MO.

En mujeres postmenopáusicas, que habían presentado una menarquia tardía, se observó una DMO más baja en la columna vertebral, radio y extremidad proximal de fémur<sup>(30, 31, 32)</sup>.

Según algún autor, la edad de la menarquia es una variable significativa asociada a la adquisición del pico de masa ósea vertebral<sup>(33)</sup>.

El retraso constitucional del crecimiento y desarrollo (RCCD), que consideramos fisiológico y casi siempre con antecedentes genéticos, y por tanto "normal", podría, según algún autor, acarrear un déficit de MO en el adulto<sup>(34, 35, 36)</sup>.

Sin embargo estos estudios no presentan los datos de cómo era la DMO de estos pacientes en la época puberal, por lo que no es posible relacionar una DMO entre los 15-18 años y los 50 años. Resulta difícil de comprender cómo un retraso "constitucional", "normal" del inicio puberal, que no repercute ni en el desarrollo total de la pubertad, ni en alcanzar la talla genética, aunque sea años más tarde que la mayoría de la población, pueda afectar negativamente a la calcificación esquelética que si bien acaba hacia los 25 años puede posteriormente deteriorarse.

De estos resultados se deduce que, la masa ósea sufre un incremento muy importante durante la edad infanto-juvenil y es aquí donde hay que conseguir la máxima aposición cálcica para aminorar las consecuencias de la OP. Para ello habrá que elaborar y difundir guías y consejos para la población de esas edades y adecuar hábitos de vida que favorezcan esa aposición. Esto es especialmente relevante en mujeres, que según nuestra experiencia publicada hace años, ingieren menos calcio y practican menos ejercicio durante la adolescencia<sup>(11)</sup>, lo que puede repercutir negativamente en

edades posteriores, en las que soportarán situaciones con aumento de necesidades, como embarazo y lactancia y otras con incremento de pérdidas, como la osteopenia de la menopausia.

Esto explica la mayor prevalencia de la OP en las mujeres, desde edades más tempranas, lo que obliga a implementar planes preventivos en esta población diana.

## CONCLUSIONES

Presentamos valores de DMO de individuos sanos, obtenida por ultrasonidos, desde el primer año de vida, hasta el final de la tercera década, refiriendo los datos, según el estadio madurativo a partir del inicio de la pubertad y no según la edad cronológica.

La edad media del inicio del estadio B2 en las niñas estudiadas fue de 10,8 años y la del volumen testicular 4 ml en los varones estudiados de 12,8 años.

Durante los tres primeros años de vida se observa, el segundo incremento más intenso de DMO, después del puberal.

La DMO sufre una aceleración importante durante la pubertad, no siempre concordante con la edad cronológica, pero sí con el estadio puberal. Dicha aceleración es máxima, durante el paso del estadio puberal III al IV en las mujeres y del volumen testicular 9-13 ml al de 14-18 en los hombres. Esta aportación de referir el resultado al estadio puberal y no a la edad cronológica sin más, nos parece de un gran interés para el clínico y viene a llenar una carencia existente.

La DMO muestra una desaceleración desde el final de la pubertad hasta el final de la tercera década. Estos cambios suceden en ambos sexos, más precoces y más acusados en las mujeres.

Los resultados son muy similares a los obtenidos por radiogrametría metacarpiana.

La técnica de US es válida e inocua para "examinar la salud ósea" a lo largo de la infancia-pubertad-adolescencia y tercera década de la vida.

## PATROCINIO

Este trabajo ha sido posible gracias al apoyo de la Consejería de Sanidad del GOBIERNO DE ARAGÓN, a éste y a otros proyectos de investigación. Muy especialmente agradecemos a IBERCAJA que, a través de su Obra Social, sigue colaborando con la Fundación "Andrea Prader" en tema de la trascendencia personal y social como es la Osteoporosis.

## Referencias Bibliográficas

1. Borrajo E, Gutierrez A, Gutierrez E. Osteoporosis. En: Dieguez C, Iturriaga R. eds. Actualizaciones en Endocrinología 9. Metabolismo fosfocálcico 1ª edición. Madrid: Mac Graw-Hill-Interamericana de España, S.A.U.; 2003: 117.
2. Ferrández Longás A., Baguer L., Labarta JI., Labena C., Mayayo E., Puga B., Rueda C., Ruiz-Echarri M. Estudio longitudinal de niños españoles normales desde el nacimiento hasta la edad adulta. Datos antropométricos, puberales, radiológicos e intelectuales. Fundación Andrea Prader 2005. ISBN: 609-3217-6: 1-259.
3. Ferrández Longás A., Baguer L., Labarta JI., Labena C., Mayayo E., Puga B., Rueda C., Ruiz-Echarri M.: Longitudinal growth study of normal Spanish children from birth to adulthood. Anthropometric, pubertal, radiological and intellectual data. *Pediatric Endocrinology Reviews (PER)* 2005;2(S4): 417-642.
4. Ballabriga A, Carrascosa A. Masa ósea y Nutrición. En: Ballabriga A, Carrascosa A. eds. Nutrición en la Infancia y en la adolescencia. Tomo II. 3ª edición. Madrid: Ergón; 2006: 921-24.
5. Baroncelli GI. Quantitative ultrasound methods to assess bone mineral status in children: technical characteristics, performance and clinical application. *Pediatr Res* (2008); 63:220-228.
6. Kushner P. Osteoporosis: la epidemia silente. *Tiempos Médicos / N° 533*-Noviembre 1998: 7-17.
7. Greenfield EM, Golderg VM. Genetic determination of bone density. *Lancet* 1998; 350:1263-4.
8. Bouillon R. Report on recent vitamin D research (ASBMR 2012). *Journal namIBMS BoneKey* (2013) Volume: 10: 329; DOI: doi:10.1038/bonekey.2013.63. <http://www.nature.com/bonekey/knowledgeenvironment/2013/130410/bonekey201363/full/bonekey201363.html>
9. Guidelines for the early detection of osteoporosis and prediction of fracture risk. Council of the National Osteoporosis Foundation. *S Afr Med J* 1996; 86(9):1113-6.
10. Cabasés JM, G Carmona, N Uregui. Estudio de los costes socioeconómicos de la osteoporosis en España. *Rev Esp Enf Metab Oseas* 1997; 6(Suppl A):5.
11. Ruiz-Echarri M., Rueda Caballero C., Ferrández Longás A. Prevención de la osteoporosis desde la infancia (parte I). *Bol Pediat Arag Rioj Sor* 2003;33: 11-16.
12. Fernández Espuelas C. Trabajo para Tesis Doctoral pendiente de lectura.
13. A Carrascosa, JM Fernández, A Ferrández, JP López Sigüero, D López, E Sánchez y grupo colaborador. Estudios españoles de crecimiento 2010. Gráficas de crecimiento. <http://www.seep.es/privado/prpubli.htm>.

14. Frost HM. Bone development during childhood. A tutorial ( some insights of a new paradigm). In Schönau E ed. Paediatric osteology: new developments in diagnostics and therapy. Amsterdam; Elsevier; 1996:3-39.
15. Ruiz-Echarri M., Rueda C., Labarta E., Mayayo E., Ferrández Longás A. Masa ósea en pediatría. Valoración por métodos incruentos: radiogrametría metacarpiana. Rev Esp Pediatr 2003; 59(1):70-73.
16. Ruiz-Echarri M., Puyuelo P., Villanueva MC., Labarta JI., Bello E., Ferrández A. et al. Cortical thickness and metacarpal diameter of normal swiss children from 12 to 20 years old. Vth International Congress of Auxology. Abstract nº 31:88.
17. Carrascosa A., Del Río L., Gussinye M., Pons F., Yeste D. Densidad mineral ósea en niños y adolescentes. Patrones de la normalidad. Relación con el crecimiento. An Esp Pediatr 1993;38: S53(28).
18. Del Río L, Carrascosa A, Pons F, Gusinye M, Yeste D, Domenech FM. Bone mineral density of the lumbar spine in white Mediterranean Spanish children and adolescents: changes related to age, sex, and puberty. Pediatr Res 1994;35(3): 362-6.
19. Alonso M, Redondo MP, Castro MJ, Conde F, Redondo D, Martínez Sopena MJ. La prevención de la osteoporosis en la infancia. Un reto para el pediatra. Ed.: Nestlé España. Barcelona. 2003. En Premios Nutrición Infantil 2002; 7:65.
20. Theintz G, Buchs B, Rizzoli R, Slosman D, Clavien H, Sizonenko PC et al. Evidence for virtual completion of bone mass accumulation in adolescent girls after 16 years of age: the results of a longitudinal study. Horm Res 1991;35(Suppl 2):1-17.
21. Theintz G, Buchs B, Rizzoli R, Slosman D, Clavien H, Sizonenko PC et al. Longitudinal monitoring of bone mass accumulation in healthy adolescents: evidence for a marked reduction after 16 years of age at the levels of lumbar spine and femoral neck in female subjects. J Clin Endocrinol Metab 1992;75:1060-1065.
22. Ferrández Longás A. Zachmann M. Prader A. Illig R. Isolated growth hormone deficiency in prepubertal children. Influence of human growth hormone on longitudinal growth, adipose tissue, bone mass and bone maturation. Helvetica Paediatrica Acta 1970;6:566-75.
23. Ruiz-Echarri M. Ferrández Longás A. Mayayo E. Labarta JI. Cáncer E. Evaluation of bone mass on X-rays of the left hand and wrist with a magnifying glass. In: Paediatric osteology: New developments in diagnostics and therapy. E. Schönau, ed. 1996 Elsevier Science: 181-191.
24. Ruiz-Echarri M. Ferrández Longás A. Ciprés L. Ulied A. The effect of recombinant human growth hormone on body composition (bone mass and bone metabolism) in adults with childhood-onset growth hormone deficiency. In: Pediatric Osteology. Prevention of Osteoporosis – a Paediatric Task? E Schönau and V Matkovic, editors. 1998 Elsevier Science:225-34.
25. Casajús JA, Ferrández A, Mayayo E, Labarta JI, Ulied MA. Physical repercussions of childhood-onset growth hormone (GH) deficiency and hGH treatment in adulthood. J Pediatr Endocrinol Metab 2003;16:27-34.
26. Ferrández Longás A. Mayayo E. Arnal JM. García C. Buñuel C. Lasarte JJ. et al. Effect of recombinant human growth hormone therapy on bone and clinical parameters in girls with Turner's syndrome. Acta Paediatr Scand (Suppl) 1989; 356:87-91.
27. Ferrández Longás A. Mayayo E. Castillo JA. Lallana MP. Oliván MP. Navarro MC et al. Bone effects of rhGH in Turner syndrome. In: Turner syndrome: Growth promoting therapies. M.B. Ranke, R.G. Rosenfeld, eds. 1991 Elsevier Science Publishers: 119-123.
28. Morishima A. Grumbach MM. Simpson ER. Fisher C. Qin K. Aromatase deficiency in male and female siblings caused by a novel mutation and the physiological role of estrogens. J Clin Endocrinol Metab 1995;80:3689-3698.
29. Ruiz-Echarri M, Ferrández Longás A, Mayayo E, Dehesa E. Evolución de la masa ósea de pacientes con pubertad precoz y pubertad adelantada tratados con análogos de LHRH. An Esp Pediatr 1999; 51: 499-504.
30. Fox KM, Magaziner J, Sherwin R, Scott JC, Plato CC, Nevitt M et al. Reproductive correlates of bone mass in elderly women. Study of Osteoporotic Fractures Research Group. J Bone Miner Res 1993;8(8):901-8.
31. Tuppurainen M, Kroger H, Saarikoski S, Honkanen R, Alhava E. The effect of gynecological risk factors on lumbar and femoral bone mineral density in peri- and postmenopausal women. Maturitas 1995;21(2):137-45.
32. Varena M., Binelli L., Zucchi F., Ghiringhelli D., Gallazzi M., Sinigaglia L. Prevalence of osteoporosis by educational level in a cohort of postmenopausal women. Osteoporos Int 1999;9(3):236-41.
33. Galuska DA., Sowers MR. Menstrual history and bone density in young women. J Womens Health Gend Based Med 1999;8(5):647-56).
34. Finkelstein JS., Neer RM., Biller BM., Crawford JD., Klibanski A. Osteopenia in men with a history of delayed puberty. N Engl J Med 1992;326(9):600-4.
35. Finkelstein JS, Klibanski A, Neer RM. A longitudinal evaluation of bone mineral density in adult men with histories of delayed puberty. J Clin Endocrinol Metab 1996;81(3):1152-5.

36. Zadik K, Sinai T, Borondukov E, Zung A, Yaniv I, Reifen R. Longitudinal monitoring of bone accretion measured by quantitative multi-site ultrasound (QUS) of bones in patients with delayed puberty ( a pilot study). *Osteoporos Int* 2005; 16: 1036-1041.

# Registro de Diabetes Mellitus Tipo 1 en Aragón: 20 años de seguimiento

Santiago Conde Barreiro<sup>1</sup>, Mercedes Rodríguez Rigual<sup>2</sup>, Gloria Bueno Lozano<sup>3</sup>,  
M<sup>a</sup> Pilar Rodrigo Val<sup>4</sup>, María Luisa Compés Dea<sup>4</sup>, Jesús Soria Aznar<sup>5</sup>,  
Beatriz González Pelegrín<sup>6</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Pediatría. Centro de Salud de Barbastro. Huesca.

<sup>2</sup>Sección de Endocrinología Pediátrica, Servicio de Pediatría. Hospital Universitario Miguel Servet. Zaragoza.

<sup>3</sup>Sección de Endocrinología Pediátrica. Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa. Zaragoza.

<sup>4</sup>Sección de Información e Investigación Sanitaria. Dirección General de Salud Pública de Aragón. Zaragoza.

<sup>5</sup>Servicio de Pediatría. Centro de salud de Azpilañaga. Pamplona, Navarra.

<sup>6</sup>Unidad de Cuidados Intensivos. Hospital de Barbastro. Huesca.

## Resumen

El Registro de diabetes mellitus de tipo 1 (DM1) en Aragón recoge los nuevos casos diagnosticados desde 1991 y permite el estudio epidemiológico de la enfermedad en nuestra Comunidad Autónoma. **Objetivos:** Analizar las características epidemiológicas de la DM1 en Aragón y su evolución a lo largo del tiempo. **Material y métodos:** Estudio descriptivo de los nuevos casos de DM1 diagnosticados en menores de 15 años en Aragón en el periodo 1991-2010. Recogida de los casos a través de notificación anual por parte de fuentes principales y secundarias. **Resultados:** En el periodo estudiado han sido notificados 569 casos, el 97,5% a través de las fuentes primarias. El 57,3% fueron varones y el 42,7% mujeres. Se encontró una incidencia media de 17,05 casos/100.000 habitantes-año. La edad media de aparición ha descendido de 8,82 años en el periodo 1991-1995 a 7,97 años en el periodo 2006-2010. En un 90% de los casos es conocido el dato de cetoacidosis al debut, estando presente en el 36,6%. El valor medio de la HbA1c al diagnóstico

fue de 11,4%, existiendo diferencias al comparar la media para cada grupo de edad (0-4 años: 10,1%; 5-9 años: 11,3% 10-14 años: 12,1%;  $p < 0,05$ ). Conclusiones: La creación de un registro de DM1 es el método indicado para el estudio epidemiológico de la enfermedad en una determinada región. La incidencia de DM1 en Aragón es alta según clasificación de la OMS. La edad media de aparición de la DM1 en Aragón ha descendido a lo largo del periodo estudiado. Un elevado porcentaje de los casos presenta cetoacidosis al debut.

**Palabras clave:** Diabetes Mellitus Tipo 1, Incidencia, Epidemiología, Niños.

## Type 1 Diabetes mellitus registry in Aragon: 20 years of follow-up Abstract

**Introduction:** The Registry of type 1 diabetes mellitus (DM1) in Aragón collects the new cases diagnosed from 1991, allowing the study of the epidemiological characteristics of the disease in our region. **Objectives:** To analyze the epidemiological characteristics of DM1 in Aragón and its evolution since 1991. **Methods:** Descriptive study of the new cases of DM1 in population under 15 years old in Aragón between 1991-2010. Data were collected annually from primary and secondary sources. **Results:** In the studied period, 569 new cases of DM1 were identified, 97,5% from primary sources. 57,3% were

## Correspondencia:

Santiago Conde Barreiro.  
Servicio de Pediatría, Centro de Salud de Barbastro.  
Saint Gaudens, nº2.  
22300 Barbastro. Huesca.  
E-mail: santycon@terra.es

boys and 42,7% girls. Global incidence rate is 17,05 cases/ 100.000 inhabitants-years. The mean age of presentation decreased from 8,82 years in 1991-1995 to 7,97 years in 2006-2010. 36,6% of the cases were diagnosed with diabetic ketoacidosis. The mean HbA1c level at diagnosis was 11,4%, and it was different between age groups (0-4 years: 10,1%; 5-9 years: 11,3% 10-14 years: 12,1%;  $p < 0,05$ ). **Conclusions:** The creation of DM1 allows the epidemiological study of the disease in specific areas. The incidence rate of DM1 in Aragon is high, according to the WHO classification. The mean age of DM1 onset in Aragón has decreased along the study period. Many of the new cases are diagnosed with diabetic ketoacidosis.

**Key Words:** Type 1 Diabetes Mellitus, Incidence, Epidemiology, Children.

## INTRODUCCIÓN

La diabetes mellitus de tipo 1 (DM1) es un trastorno endocrino-metabólico crónico caracterizado por un aumento mantenido de los niveles de glucosa en sangre, producido por un déficit de insulina, originado por la destrucción autoinmune de las células beta pancreáticas. Tanto por su frecuencia como por su carácter de cronicidad, como por la ausencia de un tratamiento curativo en la actualidad y por la existencia de complicaciones agudas y crónicas, supone un importante problema de Salud Pública a nivel mundial, que exige recursos adecuados para su manejo e investigación<sup>(1)</sup>. A pesar de los avances en epidemiología, genética e inmunología, todavía no se ha aclarado el papel que juega cada uno de los factores (predisposición genética y factores ambientales) en el origen de la enfermedad<sup>(2)</sup>. Dado que la DM1 no es una enfermedad de declaración obligatoria, el establecimiento de registros específicos de la enfermedad pudiera permitir el estudio de la incidencia de la misma en regiones geográficas concretas. El conocimiento de las características epidemiológicas de la enfermedad podría ser de utilidad para orientar los estudios etiológicos y mejorar la planificación de los recursos sanitarios destinados a la misma<sup>(3)</sup>.

En 1995, se creó el registro de DM1 en menores de 15 años de Aragón, por acuerdo entre el Departamento de Salud Pública del Servicio Aragonés de Salud y el Hospital Miguel Servet de Zaragoza, para el estudio de la incidencia de la enfermedad en la población aragonesa menor de 15 años, recogiendo datos epidemiológicos y clínicos de los nuevos casos diagnosticados desde el 1 de enero de 1991 hasta la actualidad. El objetivo de este trabajo es el de analizar las características epidemiológicas de esta enfermedad a lo largo de los últimos 20

años, según han sido recogidos en el mencionado registro.

## MATERIAL Y MÉTODOS

**Tipo de estudio:** estudio observacional descriptivo. **Población de estudio:** población aragonesa menor de 15 años. **Criterios de inclusión:** Diagnóstico de DM1 a lo largo del periodo 1991-2010, excluyendo otras formas de diabetes mellitus y de diabetes secundaria a otras enfermedades. Edad inferior a 15 años en el momento del diagnóstico. Residencia en la comunidad autónoma de Aragón al menos en los seis meses previos al diagnóstico de la enfermedad.

**Fuentes de información:** Fuentes principales: Servicios de endocrinología hospitalarios (pediátricos y de adultos), hospitales públicos de las provincias limítrofes con Aragón, centros médicos de especialidades y centros privados de asistencia médica (mutuas y clínicas). Fuentes secundarias: Pediatras de atención primaria, consultas privadas de endocrinólogos, asociaciones de diabéticos, campamentos de niños diabéticos. Recogida de los datos a través de encuesta anual a partir de 1996 con la declaración de los casos diagnosticados en 1995, recogiendo además de forma retrospectiva los casos diagnosticados en el periodo 1991-1994. Cumplimiento de los requisitos relativos a la protección de datos de carácter personal (regulada por la LOPD 15/1999). Registro incluido como fichero de titularidad pública en la Agencia Española de Protección de Datos (AEPD).

**Variables incluidas en el registro:** identificación, sexo, fecha y lugar de nacimiento, municipio y provincia de residencia, nacionalidad de los padres del paciente, antecedentes familiares de diabetes mellitus, fecha del diagnóstico y del inicio de tratamiento con insulina, existencia de cetoacidosis diabética al diagnóstico (definida por un pH igual o inferior a 7,30 y/o por un HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> igual o inferior a 15 mEq/L en la analítica inicial), necesidad de hospitalización al diagnóstico y valor de hemoglobina glicosilada (HbA1c) al diagnóstico.

**Método estadístico:** Se establecieron cuatro periodos quinquenales a lo largo del periodo estudiado (1991-1995; 1996-2000; 2001-2005; 2006-2010). Se ha empleado el método captura-recaptura para calcular el grado de exhaustividad del registro en la identificación de los casos y estimar el número real de casos incidentes en la población<sup>(4)</sup>. La Tabla 1 muestra las fórmulas del método captura-recaptura utilizadas en el estudio. Cálculo de las tasas de incidencia con sus intervalos de confianza al 95%, utilizando las poblaciones del censo de 1991 y del pa-

Tabla 1. Fórmulas del método captura-recaptura utilizadas en el estudio.

|   |
|---|
| <p><b>Número total de casos estimados:</b></p> $N = \frac{(M + 1)(n + 1)}{(m + 1)} - 1$   |
| <p><b>Intervalo de confianza al 95% para el número de casos estimados</b></p> <p><i>Intervalo de confianza del 95%: <math>N \pm 1,96\sqrt{Var(N)}</math></i></p> $Var(N) = \frac{(M + 1)(n + 1)(M - m)(n - m)}{(m + 1)^2(m + 2)}$ |
| <p><b>Exhaustividad de la fuente principal (%):</b></p> $S(1) = \frac{M}{N} \times 100$   |
| <p><b>Exhaustividad de la/s fuente/s secundaria/s (%):</b></p> $S(2) = \frac{n}{N} \times 100$  |
| <p><b>Exhaustividad conjunta de ambas fuentes (%):</b></p> $S(1,2) = \frac{M + n - m}{N} \times 100$  |

N: número total de casos estimados. M: número de casos identificados por la primera fuente. n: número de casos identificados por la/s fuente/s secundaria/s. m: número de casos identificados por las fuentes primaria y secundaria/s. Var(N): varianza de N. S (1): Exhaustividad de la fuente principal. S (2): Exhaustividad de la/s fuente/s secundaria/s. S (1,2): exhaustividad conjunta de ambas fuentes.

drón municipal a partir de 1996, calculando mediante interpolación lineal las correspondientes a los años en que no existen datos publicados. Estudio descriptivo de las variables recogidas utilizando pruebas de t de student, ANOVA y Chi cuadrado para la comparación de variables cuantitativas y cualitativas. Estudio del coeficiente de estacionalidad. Se han utilizado Excel 2007, Epidat 3.1 y SPSS 15.0 para el cálculo y análisis de los datos.

## RESULTADOS

En el periodo estudiado se notificaron 569 casos, el 97,5% de los mismos a través de las fuentes primarias. El número estimado de casos fue de 577 (IC95%: 569-583). La exhaustividad de la fuente principal fue del 96,2%, la de las fuentes secundarias, del 64,6%, y la exhaustividad conjunta (nivel de seguridad del registro) del 98,65%.

El 57,3% de los casos notificados fueron varones y el 42,7% mujeres. En todos los grupos de edad (0-4, 5-9 y 10-14 años) existió un predominio del sexo masculino (Figura 1).

La edad media de aparición descendió desde 8,82 años en el periodo 1991-1995 a 7,97 años en el periodo 2006-2010.

La incidencia media del periodo estudiado fue de 17,05 casos/100.000 habitantes-año ( $c/10^5$  h-a), siendo la incidencia por quinquenios: 1991-1995: 15,76c/ $10^5$  h-a; 1996-2000: 16,18 c/ $10^5$  h-a; 2001-

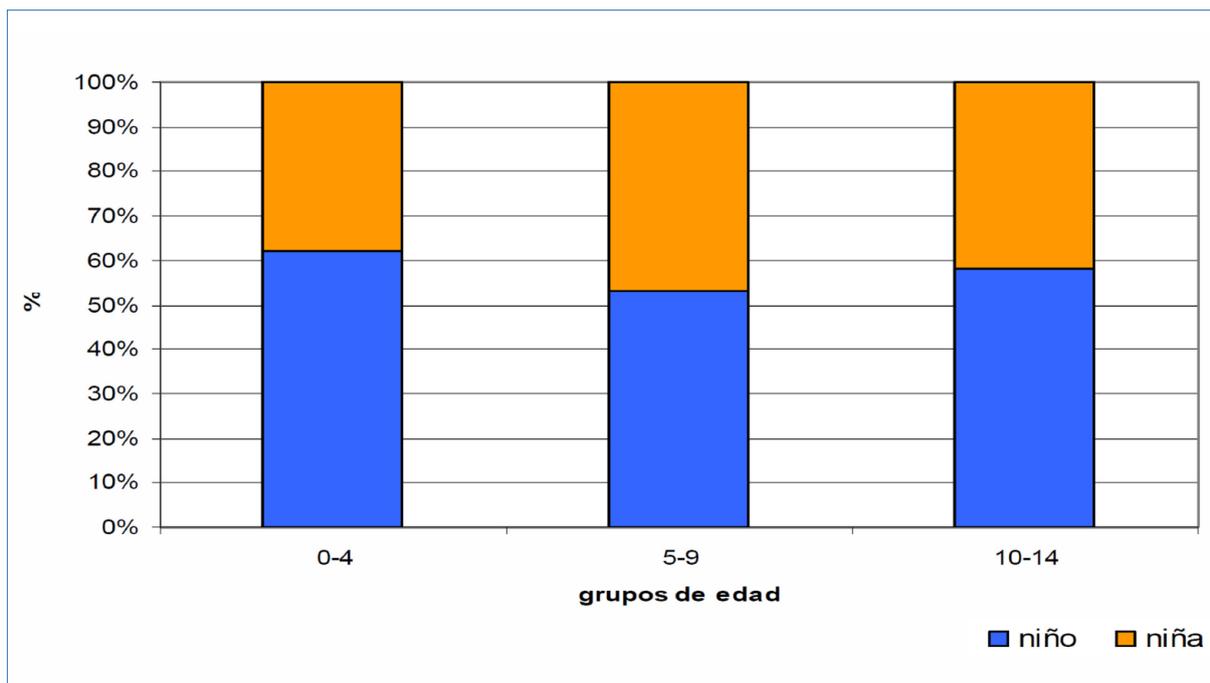


Figura 1. Distribución de los casos por sexos en los diferentes grupos de edad.

2005: 16,04 c/10<sup>5</sup> h-a; 2006-2010: 20,08 c/10<sup>5</sup> h-a. Los años de mayor incidencia fueron 2002 y 2007 con 24,9 y 24,4 c/10<sup>5</sup> h-a respectivamente (Figura 2).

La incidencia media por grupos de edad fue: 0-4 años: 11,31 c/10<sup>5</sup> h-a; 5-9 años: 17,89 c/10<sup>5</sup> h-a; 10-14 años: 21,10 c/10<sup>5</sup> h-a. Incidencia en niños de 19,03 c/10<sup>5</sup> h-a y en niñas de 14,69 c/10<sup>5</sup> h-a. Por provincias, la incidencia fue de 17,6 c/10<sup>5</sup> h-a en Zaragoza, de 16,4 c/10<sup>5</sup> h-a en Huesca y de 13,7 c/10<sup>5</sup> h-a en Teruel.

La prevalencia de DM1 en Aragón en el año 2010 fue de 1,1 casos/1000 habitantes (198 casos de 0 a 14 años a fecha de 31/12/2010).

En 512 casos (90% de los mismos) fue reportado la presencia/ausencia de cetoacidosis diabética (CAD) al debut, estando presente en el 36,6%. Se observó en el grupo de 0-4 años un mayor porcentaje de debut con CAD (45,2%), sin ser significativa la diferencia con los de mayor edad (Figura 3). El 40,6% de las niñas y el 33,5% de los niños debutaron con CAD. La evolución del debut en CAD fue variable a lo largo del tiempo, con una discreta tendencia descendente desde el año 2002, sin significación estadística (Figura 4).

El valor medio de la HbA1c al diagnóstico fue de 11,4% (rango: 5,6-17,6%), existiendo diferencias significativas al comparar la media para cada grupo de edad (0-4 años: 10,1%; 5-9 años: 11,3%

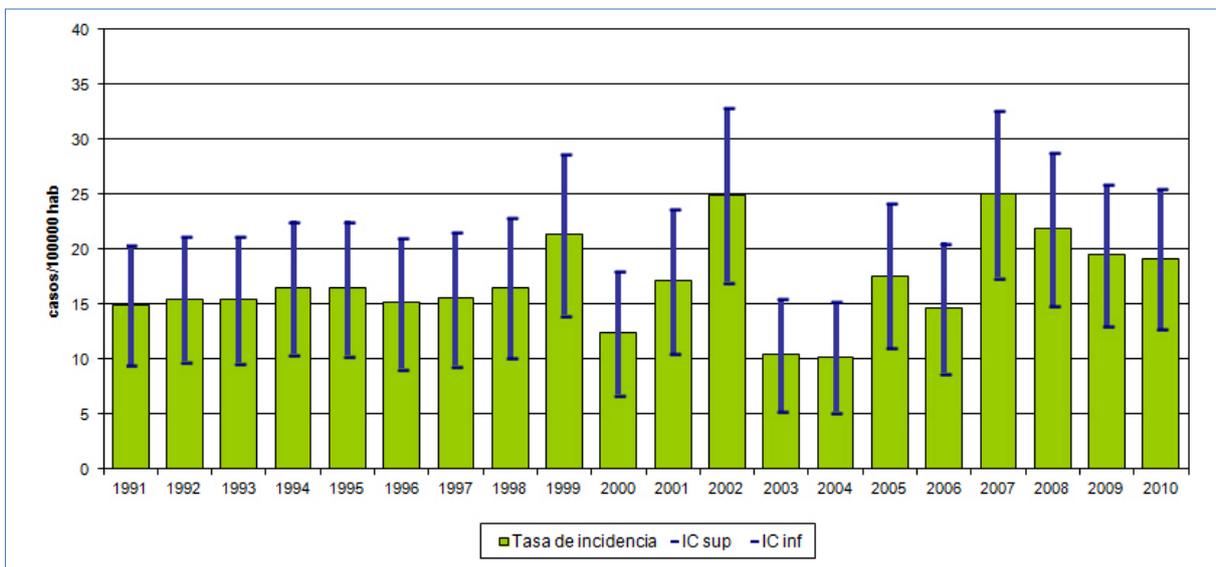


Figura 2. Tasas de incidencia anuales de DM1 en Aragón en el periodo 1991-2010.

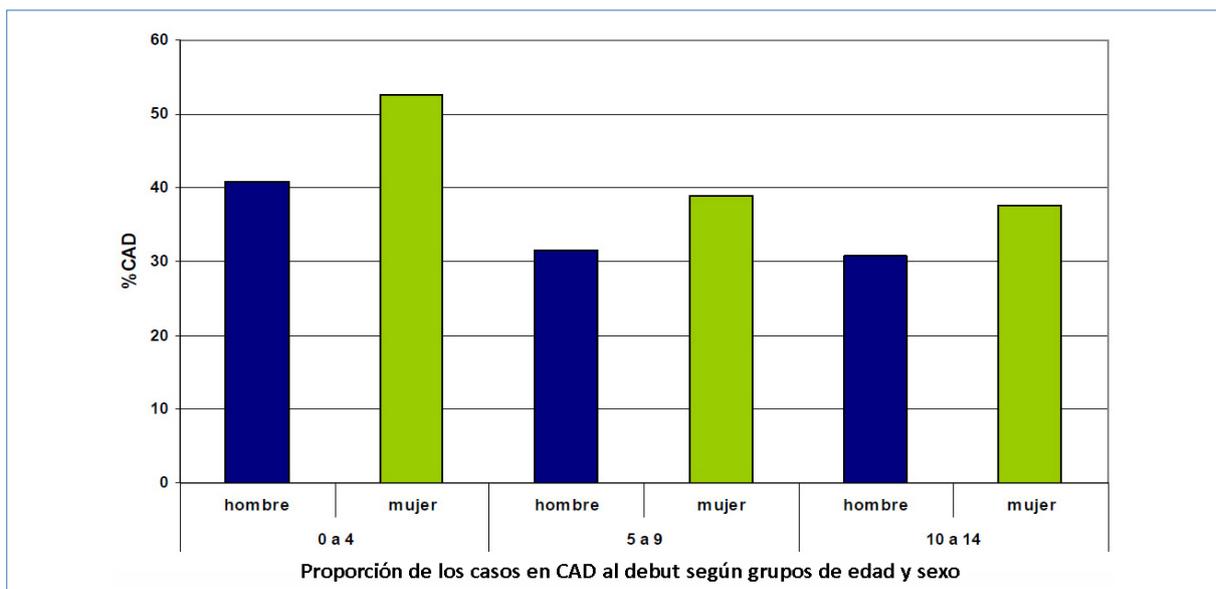


Figura 3. Proporción de casos en CAD según grupos de edad y sexo.

10-14 años: 12,1%;  $p < 0,05$ ). Por sexo, las niñas tuvieron una HbA1c media al diagnóstico significativamente superior a los niños (11,8 vs. 11,0,  $p < 0,05$ ). Por provincia de residencia, la HbA1c media al diagnóstico no presentó diferencias significativas, siendo en Zaragoza de 11,2 (11,0-11,5); en Huesca de 11,7 (11,0-12,4), y en Teruel de 12,0 (10,9-13,1).

Al analizar el coeficiente estacional de todos los casos incidentes de DM, se observó en los meses de febrero y octubre un discreto aumento del número de casos (Figura 5).

## DISCUSIÓN

La incidencia media de DM1 en menores de 15 años en Aragón durante el periodo 1991-2010 es de 17,05 c/10<sup>5</sup> h-a, siendo por ello una zona de incidencia alta según la clasificación propuesta por la OMS en el estudio DIAMOND<sup>(5,6)</sup>. Esta incidencia es similar a la encontrada en otras comunidades autónomas españolas como Extremadura<sup>(7,8)</sup>, Galicia<sup>(9,10)</sup>, Comunidad Valenciana<sup>(11)</sup>, Cantabria<sup>(12)</sup>, Navarra<sup>(13)</sup> y Madrid<sup>(14)</sup>; inferior a la comunicada en Andalucía<sup>(15)</sup>, Murcia<sup>(16)</sup>, Canarias

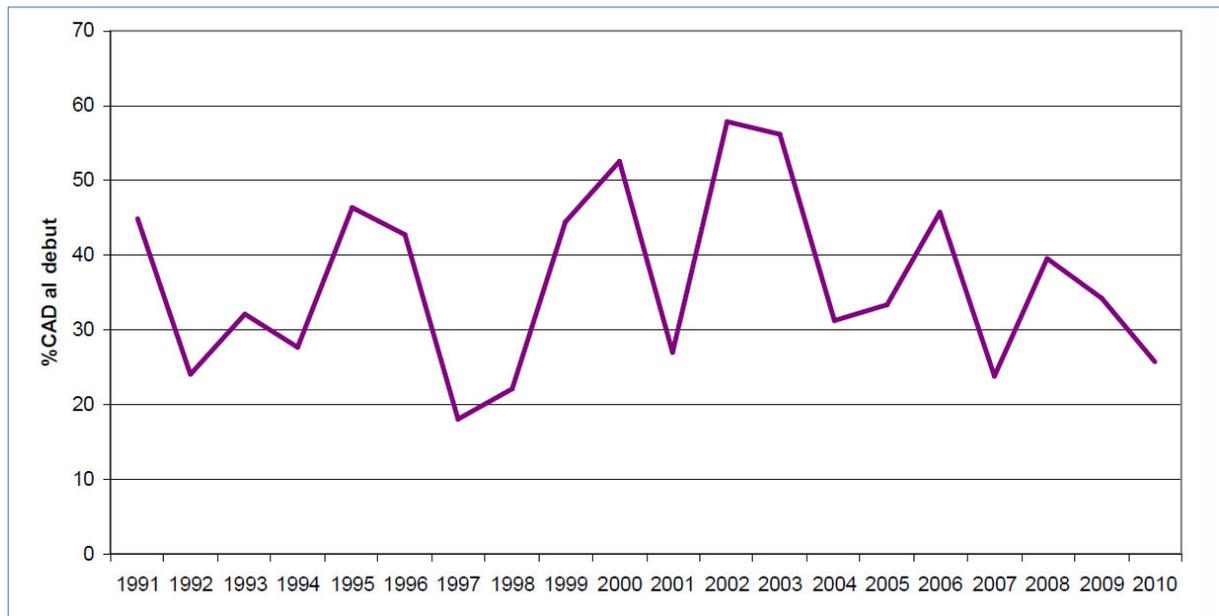


Figura 4. Evolución del debut en CAD en el periodo 1991-2010.

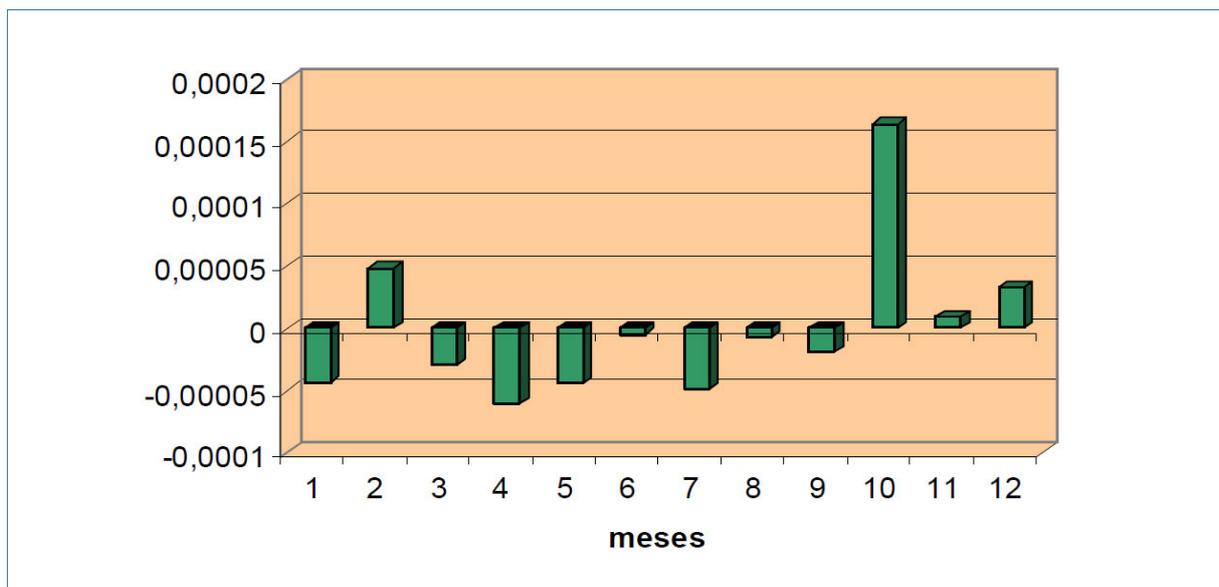


Figura 5. Variabilidad mensual de los casos de DM1 diagnosticados durante el periodo 1991-2010, representada según el coeficiente estacional.

<sup>(17)</sup>, Castilla La Mancha <sup>(18)</sup> y Castilla León <sup>(19)</sup>, y superior a la encontrada en Cataluña <sup>(20)</sup>, País Vasco <sup>(21)</sup> y Asturias <sup>(22)</sup>. Las incidencias encontradas en los estudios comunicados en las distintas comunidades autónomas españolas hacen pensar que en España no se constata el gradiente norte-sur descrito para la incidencia de DM1 en Europa <sup>(23)</sup>, al encontrar las cifras de incidencia más altas en comunidades situadas al sur del país. Además, estas incidencias son en su mayoría superiores a las encontradas en otros países del sur de Europa como Portugal, Grecia, Italia –a excepción de Cerdeña- y Francia <sup>(5,6,23)</sup>, por lo que se puede afirmar que la incidencia de DM1 en España no cumple el modelo del gradiente norte-sur. No obstante, dentro de la comunidad autónoma de Aragón si se ha observado un cierto gradiente norte-sur en la incidencia de DM1 en niños, pero no en niñas <sup>(24)</sup>. La Tabla 2 muestra un resumen de los estudios epidemiológicos de DM1 en menores de 15 años realizados en España en los últimos años.

Se observa un aumento de la incidencia de DM1 en Aragón en el último periodo estudiado, con 20,08 c/10<sup>5</sup> h-a, pudiendo considerarse en ese periodo una región de incidencia muy alta ( $\geq 20$  c/10<sup>5</sup> h-a). Este aumento también se ha constatado en los estudios de Málaga <sup>(25)</sup>, Murcia <sup>(16)</sup> y Cantabria <sup>(12)</sup>, así como al comparar estudios realizados en periodos diferentes en Ávila <sup>(19, 26)</sup>, Madrid <sup>(14,27)</sup> y Navarra <sup>(13,28)</sup>, pero no en los estudios de Cataluña <sup>(20,29)</sup>, Galicia <sup>(9,10)</sup> y País Vasco <sup>(30)</sup>. Los resultados de los estudios del grupo EURODIAB describen un incremento de la incidencia de DM1 en toda Europa, más acusado en los países de menor incidencia en el sur y este de Europa, si bien en España, que participa en el proyecto a través del registro catalán de DM1, no se ha encontrado este incremento <sup>(29)</sup>.

En Aragón se observa una mayor incidencia en varones, también observada en Canarias <sup>(17)</sup> y Badajoz <sup>(7)</sup>, pero no en otros estudios españoles. A nivel mundial esta tendencia varía según los países estu-

**Tabla 2.** Resumen de los estudios epidemiológicos de DM1 en menores de 15 años realizados en España en los últimos años.

| Comunidad autónoma   | Área estudiada <sup>1</sup>    | Periodo estudiado             | Grupo de edad | Incidencia comunicada (casos/100.000 hab-año) | Prevalencia estimada (casos/1.000 habitantes) | CAD (%) | Referencia bibliográfica |
|----------------------|--------------------------------|-------------------------------|---------------|---|---|---------|--------------------------|
| Andalucía            |                                | 2000-2009                     | <14 años      | 20,76   |   | 30,29   | 15                       |
| Aragón               |                                | 1991-2010                     | <15 años      | 17,05   | 1,1   | 36,6    | 32                       |
| Asturias             |                                | 1991-1995                     | <14 años      | 11,5  |   |         | 22                       |
| Canarias             |                                | 1995-1996                     | <15 años      | 23,2  |   |         | 17                       |
| Cantabria            |                                | 1990-2001                     | <15 años      | 16,4  | 1,53 <sup>2</sup>                             |         | 12                       |
| Castilla La Mancha   |                                | Junio de 2007<br>Mayo de 2008 | <15 años      | 27,6  | 1,44  |         | 18                       |
| Castilla y León      |                                | 2003-2004                     | <15 años      | 22,22   | 1,18  |         | 19                       |
| Cataluña             |                                | 1989-1998                     | <15 años      | 14,4  |   |         | 20                       |
| Comunidad Valenciana | Elda                           | 1988-1992                     | <15 años      | 16,7  |   | 77      | 11                       |
| Extremadura          | Badajoz                        | 1992-1996                     | <15 años      | 17,6  |   | 34,8    | 7                        |
|                      | Cáceres                        | 1988-1999                     | <14 años      | 16,8  |   |         | 8                        |
|                      | Mérida                         | 2006-2008                     | <14 años      | 22  | 0,95  | 34,6    | 30                       |
| Galicia              |                                | 2001-2010                     | <14 años      | 17,2  |   | 28,44   | 10                       |
| Madrid               |                                | 1997-2005                     | <14 años      | 15,9  |   |         | 14                       |
| Navarra              |                                | 1990-2011                     | <15 años      | 16,48   |   | 33,8    | 15                       |
| País Vasco           | Vizcaya                        | 1990-2011                     | <15 años      | 11,6  |   |         | 21                       |
| Región de Murcia     | Hospital Virgen de la Arrixaca | 2003-2007                     | <11 años      | 25,41 <sup>3</sup>                            |   | 31,2    | 16                       |

Notas: No se han encontrado referencias sobre estudios realizados en Baleares ni La Rioja. 1: Se señala el ámbito del estudio cuando éste no corresponde a toda la comunidad autónoma. 2: Prevalencia estimada para el periodo 1990-1996. 3: La referencia utilizada describe la incidencia anual y su incremento a lo largo del periodo estudiado (De 18,5 a 30,3 casos/100.000 habitantes menores de 11 años en el periodo 2003 a 2007) sin citar la incidencia media anual, que se ha estimado calculando la media de las incidencias comunicadas para cada año del periodo.

diados, encontrando en la mayoría de los países incidencia similar en ambos sexos o un discreto predominio en varones<sup>(6)</sup>.

La incidencia en Aragón fue mayor en los grupos de 10-14 y 5-9 años, dato similar al encontrado en la mayoría de países del proyecto DIAMOND<sup>(6)</sup>. Sin embargo, la edad media de diagnóstico de la DM1 ha disminuido a lo largo del periodo estudiado, hecho que sugiere el desplazamiento del diagnóstico de DM1 hacia edades más tempranas y/o el aumento del número de casos en niños de menor edad encontrado por el proyecto EURODIAB en los países europeos<sup>(23)</sup>.

Pocos de los estudios epidemiológicos de DM1 realizados en España comunican la prevalencia encontrada, ya que suelen estar orientados al cálculo de la incidencia a partir del registro de los casos nuevos. La prevalencia de DM1 observada en Aragón es similar a la comunicada en el área de influencia del Hospital de Mérida en Extremadura<sup>(31)</sup> y en Castilla y León<sup>(19)</sup>, y algo inferior a la encontrada en Cantabria y Castilla La Mancha<sup>(18)</sup>.

La proporción de casos diagnosticados como ceoacidosis diabética al debut clínico de la enfermedad, es similar a la encontrada en otras regiones españolas, habitualmente en el rango del 25-40%, describiéndose también en algunos trabajos un mayor porcentaje de CAD en el grupo de edad de 0-4 años. Un estudio multicéntrico comunicado en 2010 por el Grupo de Trabajo de Diabetes de la SEEP, que incluía 1169 pacientes diagnosticados de DM1 en el periodo 2004-2008 en 11 unidades de diabetes pediátrica de todo el país, encontró un porcentaje de CAD al diagnóstico, elevándose a 51,7% en el grupo de 0-4 años<sup>(32)</sup>. En los últimos años se han llevado a cabo campañas orientadas a un diagnóstico más precoz de la enfermedad para disminuir la incidencia de CAD al debut, que según los datos del registro no están siendo todo lo efectivas como fuera deseable.

## CONCLUSIONES

La creación y mantenimiento de un registro de DM1 es el método indicado para el estudio epidemiológico de la enfermedad en una determinada región. La incidencia media de DM1 en Aragón es de 17,1 casos/100.000 habitantes-año, siendo en el último quinquenio de 20,08 casos/100.000 habitantes-año. La edad media de aparición de la DM1 en Aragón ha descendido a lo largo del periodo estudiado. Un alto porcentaje de los pacientes debuta con CAD, especialmente en el grupo de 0 a 4 años, por lo que es necesario mantener

campañas orientadas al diagnóstico de la enfermedad por sus síntomas iniciales, y reorientarlas para que su mensaje llegue mejor a todos los implicados.

## Agradecimientos

Agradecemos su esfuerzo a todos los pediatras y endocrinólogos que a través de la declaración anual de los nuevos casos hacen posible la existencia del Registro de DM1 en menores de 15 años de Aragón.

## Referencias Bibliográficas

1. Ruiz-Ramos M, Escolar Pujolar A, Mayoral-Sánchez E, Corral-San Laureano F, Fernández-Fernández I. La diabetes mellitus en España: mortalidad, prevalencia, incidencia, costes económicos y desigualdades. *Gac Sanit* 2006; 20 (S1): 15-24.
2. Knip M, Veijola R, Virtanen SM, Hyöty H, Vaarala O, Akerblom HK. Environmental triggers and determinants of type 1 diabetes. *Diabetes* 2005; 54 (S2):125-136.
3. Goday A, Castell C, Lloveras G. Los registros de diabetes mellitus tipo I. Una necesidad actual. *Med Clin (Barc)* 1993; 101:431-6.
4. Laporte RE, Mccarty D, Bruno G, Tajima N, Baba S. Counting diabetes in the next millennium: application of capture-recapture technology. *Diabetes Care* 1993; 16: 528-534.
5. Karvonen M, Viik-kajander M, Moltchanova E, Libman I, Laporte R, Tuomilehto J, For the diabetes mondiale (DIAMOND) Project group. Incidence of childhood type1 diabetes worldwide. *Diabetes Care* 2000; 23:1516-26.
6. DIAMOND Project Group. Incidence and trends of childhood type 1 diabetes worldwide 1990-1999. *Diabet Med.* 2006; 23: 857-866.
7. Morales-Pérez FM, Barquero-Romero J, Pérez-Miranda M. Incidence of type 1 diabetes among children and young adults (0-29 years) in the province of Badajoz, Spain, during 1992 to 1996. *Acta Paediatr* 2000; 89: 101-04.
8. Lora-Gómez RE, Morales-Pérez FM, Arroyo-Díez FJ, Barquero-Romero J. Incidence of type 1 diabetes in children in Cáceres, Spain, during 1988-1999. *Diabetes Res Clin Pract.* 2005; 69: 169-74.
9. Cepedano A, Barreiro J, Pombo M, et al. Incidencia y características clínicas al manifestarse la diabetes mellitus tipo 1 en niños de Galicia (España, 2001-2002). *An Pediatr (Barc)* 2005; 62: 123-7.
10. Barreiro J, Heredia C, Pavón A, Lazaro P, Chamorro JL, Fariña P et al. Incidencia y características clínicas de los nuevos casos de diabe-

- tes mellitus tipo 1 en Galicia: años 2001-2010. Abstract. XXXIII Congreso de la Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica. Granada. 2011. *Rev Esp Endocrinol Pediatr* 2011; 2 (Suppl): 105.
11. Aleixandre FA. Incidencia de la diabetes mellitus tipo I en población infantil de 0 a 14 años (1988-1992). *Act Ped Esp* 1994; 52: 147-152.
  12. Luzuriaga C, San Román M, Argumosa A, Castaño L, Bilbao R, Leyva-Cobián F et al. Aspectos epidemiológicos de la diabetes mellitus. *Bol Pediatr* 2002; 42: 283-295.
  13. Berrade S, Chueca M M, Lecumberri MN, Delgado E, Mozas D, Oyarzabal M. Epidemiología de debut de diabetes tipo 1 en niños menores de 15 años en Navarra. XXXIV Congreso de la Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica. *Rev Esp Endocrinol Pediatr* 2012; 3 (Suppl): 117.
  14. Zorrilla B, Cantero JL, Barrios R, Ramirez J, Argente J, Gonzalez A, et-al. Incidencia de diabetes mellitus tipo 1 en niños: resultados del registro poblacional de la Comunidad de Madrid, 1997-2005. *Med Clin (Barc)*. 2009; 132: 545-8.
  15. Gómez AL, López-Siguero J-P y Grupo Andalus de Diabetes Infantil (GADI). Incidencia de diabetes mellitus tipo 1 en menores de 14 años en Andalucía (2000-2009). Abstract. XXXIII Congreso de la Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica. Granada. 2011. *Rev Esp Endocrinol Pediatr* 2011; 2 (Suppl): 104-105.
  16. Escribano A, Martos JM, Valcárcel I, Gutiérrez A. Revisión del Debut de Diabetes Tipo 1 en Hospital terciario: 2003-2007. Abstract. XXX Congreso de la Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica. Madrid. 2008. *An Pediatr* 2008; 68 (Suppl 1): 111-112.
  17. Carrillo A y grupo de Epidemiología de la Sociedad Canaria de Endocrinología y Nutrición. Incidencia de diabetes mellitus tipo 1 en las Islas Canarias (1995-1996). *Rev Clin Esp* 2000; 200:257-60.
  18. Giralt P, Ballester MJ, Palomo E, Angulo JJ, Sánchez G, Santillana L. Estudio epidemiológico de la diabetes tipo 1, en menores de 15 años en Castilla-La Mancha. *An Pediatr (Barc)*. 2012; 76: 83-91.
  19. Bahillo MP, Hermoso F, García, C. Epidemiología de la diabetes tipo 1 en menores de 15 años en las provincias de Castilla y León. *An Pediatr (Barc)*. 2006; 65: 15-21.
  20. Abellana R, Ascaso C, Carrasco JL, Castell C, Tresserras R. Geographical variability of the incidence of Type 1 diabetes in subjects younger than 30 years in Catalonia, Spain. *Med Clin (Barc)*. 2009; 132: 454-8.
  21. Fernández C, Martul P, Gutiérrez R, Jiménez P, Nuñez J, Rica I. ¿Existen diferencias en la incidencia de Diabetes Tipo 1 en Menores de 15 años dentro de Vizcaya? Abstract. XXIII Congreso de la Sociedad Española de Diabetes. Vigo. 2012. *Av Diabetol*. 2012; 28:25.
  22. Rivas MF, Garcia del Real S, Diaz F, Castaño G, Alonso J, Prieto J. Grupo de diabetes de Asturias. Oviedo. Diabetes tipo 1 en niños: incidencia en Asturias. *An Esp Pediatr*. 1998; 11:63.
  23. EURODIAB ACE Study Group. Variation and trends in incidence of childhood diabetes in Europe. *Lancet* 2000; 355: 873-876.
  24. Compés ML, Feja C, Guzmán EN, Aguilar I, Conde S, Alonso JP, et al. Bayesian analysis of the geographical variation of type 1 diabetes mellitus in under 15 yr olds in northeast Spain, 1991-2009. *Pediatr Diabetes* 2013; 14: 66-76.
  25. Lopez Siguero et al. Increased incidence of type 1 diabetes in the south of Spain. *Diabetes Care* 2002; 25: 1099.
  26. Calle AL, Vicente A, Martín PJ. Estimation of prevalence of diabetes mellitus diagnosed and incidence of type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus in the Avila Health Care region of Spain. *Diab Res Clin Practice*. 1993; 19: 75-81.
  27. Serrano M, Moy CS, Martín R, Minuesa A, Labat T, Zaradieta G et al. Incidence of type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus in subjects 0-14 years of age in the Comunidad de Madrid, Spain. *Diabetología* 1990; 33: 422-42.
  28. Chueca M, Oyarzábal M, Reparaz F, Garagorri JM, Sola A. Incidence of type 1 diabetes mellitus in Navarre, Spain (1975-1991). *Acta Pediatr*. 1997; 86:632-7.
  29. Patterson CH, Dahlquist G, Gyurus E, Green A, Soltész, EURODIAB STUDY GROUP. Incidence trends for childhood type 1 diabetes in Europe during 1989-2003 and predicted new cases 2005-20: a multicentre prospective registration study. *Lancet*. 2009; 373: 2027-2033.
  30. Fernández C, Gutiérrez R, Martul P, Jiménez P, Nuñez J, Rica I. CIBERDEM. ¿Existen cambios en la incidencia de diabetes tipo 1 en Bizkaia en la última década de estudio?. Abstract. XXXIII Congreso de la Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica. Granada. 2011. *Rev Esp Endocrinol Pediatr* 2011; 2 (Suppl): 187.
  31. Gil E; Real R, Hamed F, González C, Montero A, Vilela A et al. Estudio descriptivo de diabetes infantil en el área de salud de Mérida. *Foro Pediátrico* 2010; 7: 8-12.
  32. Oyarzabal M, Barrio R, García Cuartero B, Gómez Gila A, González I, Hermoso F et al. Ceptoacidosis al diagnóstico de diabetes tipo 1 en edad pediátrica. Estudio multicéntrico. Abstract. XXI Congreso de la SED. Barcelona. 2010. *Av Diabetol* 2010; 26(Suppl 2): 34-105.

33. Conde S, Rodríguez M, Bueno G, Rodrigo Val MP, Compés Dea ML, Soria Aznar J. Registro de DM1 en Aragón: 20 años de seguimiento.

XXXIV Congreso de la Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica. Rev Esp Endocrinol Pediatr 2012; 3 (Suppl): 97.

# Elaboración y acreditación de una página web para la educación sanitaria de niños diabéticos tipo 1

Jeronimo Javier Momblan De Cabo, Jose Luis Gomez Llorente, Maria Angeles Lopez Sanchez, Antonio Bonillo Perales, Juana Ramos Lao

*Dpto. de Pediatría. Hospital Torrecardenas. Almería.*

## Resumen

**Antecedentes:** La educación sanitaria en la diabetes tipo 1 es un pilar fundamental para su correcto manejo, debido a que el propio paciente y/o sus familiares, deben tomar decisiones terapéuticas de forma continua. Internet es una herramienta de acceso a la información prácticamente universal y ésta debe ser de calidad. **Objetivo:** Descripción del proceso de elaboración, acreditación y presentación de la página web: diabetesinfantilcht.com: la página de la unidad de endocrinología pediátrica de nuestro hospital, y dar a conocer la página web como herramienta de educación sanitaria. **Métodos:** Para el diseño de la página se adquirió el dominio.es y el hosting para asegurar el acceso universal. Se establecieron una serie de pestañas: introducción, alimentación, insulinas, factor de sensibilidad y ratio, transición, obesidad y diabetes tipo 2 y otras. Una vez realizado se procedió a la aprobación institucional y a la acreditación. **Resultados:** Tras elaborar la página web, se difundió entre nuestros pacientes y dado el alto número de visitas en el escaso tiempo transcurrido, pensamos que la aceptación ha sido muy alta, habiendo recibido felicitaciones y agradecimientos expresos de nuestros pacientes y familiares. La página ha sido aprobada por la comisión Web de nuestro hospital y está ac-

tualmente acreditada por tres agencias externas. **Conclusiones:** Los pacientes con diabetes tipo 1 deben disponer de educación diabetológica que sea accesible y de calidad, siendo en la actualidad las páginas web un medio de fácil acceso y la acreditación un paso importante para tratar de garantizar la calidad de la información.

**Palabras clave:** diabetes tipo 1, educación, Internet, página web, acreditación.

## **Creation and accreditation of a website providing health care educational information for children with type 1 diabetes** **Abstract**

**Background:** Healthcare education with respect to type 1 diabetes is mandatory to optimize the management of this disease, as lifestyle and treatment decisions must be taken continuously. Internet is a tool of universal access to information, hence the information it provides must be of high quality. **Aims:** To describe the process of creation, accreditation and presentation of the website "diabetesinfantilcht.com", published by the paediatric endocrinology unit at our hospital, and to discuss its utility as a tool for providing healthcare education. **Methods:** The .es domain and the corresponding website hosting were obtained, to ensure universal accessibility. The following tabs were incorporated: Introduction; What is diabetes?; Nutrition; Exercise; Insulin; Insulin sensitivity factor; Carb ratio; Transition to adulthood; Obesity; Type 2 diabetes and others. Institutional approval and accreditation of the website were then requested. **Results:** After creating the website, our patients were informed of its existence. It has recei-

## Correspondencia:

Jeronimo Javier Momblan De Cabo.  
Dpto. de Pediatría. Hospital Torrecardenas.  
Osa Menor 88. 04009 Almería.  
Tel: 635662880.  
E-mail: momblan@gmail.com  
E-mail: momblan1967@gmail.com

*ved a large number of visits in a very short time, and so we believe it has been very well received; indeed, many users have congratulated us and expressed their gratitude for this initiative. The website has been approved by the Hospital's Website Committee and it has been accredited by three external agencies. Conclusions: Diabetic patients and the parents of children with type 1 diabetes should be provided with readily accessible, high quality information in this respect, and an appropriate website is an excellent mean of doing so. Accreditation of such a website is an important step in ensuring the quality of the information provided.*

**Key Words:** *type 1 diabetes, education, Internet, website, accreditation.*

## INTRODUCCIÓN

Internet es un medio de comunicación que nos permite facilidad de acceso a la información, rapidez, comodidad, personalización, interacción... pero debemos de tener en cuenta otros aspectos de vital importancia como la calidad y fiabilidad de los contenidos que consultamos. Los motores de búsqueda de Internet son herramientas que nos ayudan a localizar información en la Web de forma rápida y eficiente<sup>1</sup>. Por ello se han convertido en una gran e importante fuente de información sobre salud entre otros temas. Internet modifica la forma de comunicarnos, de acceder a la información y de expresarnos, estamos en la era de la información lo que nos permite acceder a innumerables contenidos sobre infinidad de temas<sup>2</sup>. El principal inconveniente del usuario para seleccionar la información es la gran cantidad de datos que existen sin rigor contrastable (o no se cita la fuente, o esta es de muy baja calidad científica). Existen numerosos estudios para evaluar la calidad y/o fiabilidad de los contenidos en Internet sobre temas específicos de salud, que generalmente concluyen que existe información de baja calidad en Internet y no avalada por profesionales de la salud pudiendo suponer un riesgo para la misma<sup>3</sup>.

La creciente facilidad de acceso a las nuevas tecnologías de la información y comunicación así como la necesidad de que el paciente se involucre en aspectos de autocuidado sanitario y educación sanitaria, hacen que la búsqueda de salud en Internet sea un fenómeno cada vez mayor. Las páginas web, debido a la gran difusión que obtienen a través de la red, son una herramienta potencialmente relevantes para la educación sanitaria y dentro de ella para la de los diabéticos tipo 1. No obstante, en la actualidad no disponemos de certificaciones estandarizadas de páginas web que garanticen la calidad de la información en Internet, siendo necesario que las páginas web sigan recomendaciones que garanticen la fiabilidad de la información<sup>4-6</sup>.

El sistema de acreditación de páginas web de la fundación Health On the Net, certifica los sitios web con el sello HON Code<sup>7</sup> cuando se cumplen los criterios de autoría (que cualquier consejo sugerido estará avalado por un profesional de la salud cualificado, a menos que se declare lo contrario), complementariedad, confidencialidad, atribución, referencias y actualización, garantía, transparencia de los autores, transparencia del patrocinador, y existencia de honestidad en la política publicitaria.

En España, el Colegio Oficial de Médicos de Barcelona (COMB)<sup>5</sup> certifica mediante el sello WMA (Web Médica Acreditada) sitios web que cumplen el vigente Código de Deontología del Consejo de Colegios de Médicos de Cataluña y las normas establecidas por el Código de Conducta para webs de contenidos médicos y sanitarios que incluyen aspectos de acreditación, identificación, contenidos, confidencialidad, control y validación, publicidad y otras fuentes de financiación, consulta virtual, incumplimiento y responsabilidades. Los sellos de calidad únicamente garantizan el cumplimiento de los criterios que establecen, siendo necesario en muchas ocasiones utilizar de forma complementaria instrumentos adicionales para evaluar la calidad de los contenidos. Especificar la autoría se muestra como un requisito fundamental. Para evaluar la calidad de los contenidos se utilizan instrumentos y/o cuestionarios validados, como son el instrumento DISCERN<sup>8</sup>, los criterios JAMA benchmark<sup>9</sup>, y en general se analiza la presencia de certificaciones como el HON Code<sup>7</sup>, Web Médica Acreditada (WMA)<sup>5</sup>, Web de interés sanitario<sup>10</sup>, entre otros.

La salud en la red puede mejorar la continuidad y el flujo sobre la información del cuidado de la misma, puede facilitar el proceso de cuidado y hacer que los pacientes sean más dueños y controladores de ella, así como permitirles mejores vías de acceso a la misma<sup>3</sup>. Desde las Web de lectura, donde el objetivo principal es dar acceso a información sobre salud, se ha derivado a las web sociales que proporcionan apoyo a los pacientes, colaboración en los cuidados, etc.<sup>3</sup>

Algunos estudios intentan evaluar el efecto de un portal web comparado con la no intervención en un entorno real, donde se concluye que puede tener efectos positivos sobre las aptitudes hacia la búsqueda de información sobre la salud<sup>11</sup>.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Para la realización de la página web contactamos con un especialista en informática, se registró el dominio.es y se alquiló un hosting, que es un lugar físico en un ordenador muy potente con amplio ancho

de banda y que está encendido las 24 horas del día. Nos propusimos que la página web fuera muy intuitiva (nos decidimos por el uso de pestañas con distintas áreas de formación específica) y que existiera la posibilidad de descargarse documentos en distintos formatos (indicando los autores y la fecha de realización y/o actualización). La dirección URL es: [www.diabetesinfantilcht.com](http://www.diabetesinfantilcht.com). Las pestañas que se han considerado son las siguientes:

1. Página principal: con una breve introducción, presentación del equipo de endocrinología pediátrica para identificar quién escribe en la página, el director de la unidad de gestión clínica de pediatría para confirmar el apoyo de la unidad a la misma, los sellos de acreditación (como veremos mas adelante), la no existencia de conflicto de intereses ni financiación externa, y un contador de visitas.

2. ¿Qué es la diabetes?: Siguiendo lo arriba expuesto hay un resumen de la enfermedad y dos archivos descargables: un documento que es el mismo que entregamos a nuestros pacientes en el debut, donde se recoge tanto el módulo básico como avanzado del manejo de su enfermedad y las nuevas Guías de Práctica Clínica (GPC)<sup>4</sup> tanto en su versión profesional como de paciente.

3. Alimentación: un resumen y una serie de archivos descargables: alimentación saludable realizado por nuestra educadora y alimentación por raciones y equivalencias.

4. Ejercicio: con un resumen de recomendaciones, un archivo descargable más extenso y una tabla orientativa de reducción de insulinas según la nueva GPC<sup>4</sup>.

5. Insulinas: a) un resumen y una serie de archivos descargables: tipos de insulina, consejos de conservación, consejos para viajes, y b) un taller, donde se indica la técnica de administración de insulina, rotaciones..etc.

6. Factor de sensibilidad y ratio: al inicio con una tabla de objetivos glucémicos según la Asociación Americana de Diabetes (ADA)<sup>12</sup>, explicación de factor de sensibilidad y ratio y fórmula para calcular extras de insulina.

7. Transición a adultos: dada la importancia de la transición a adultos (GPC 2012)<sup>4</sup>, planteamos un sistema de transición donde es imprescindible que el diabético conteste a un cuestionario básico sobre su enfermedad, que una vez contestado se entregara en la consulta o se remite por e-mail.

8. Obesidad y diabetes mellitus tipo 2: aprovechando que la obesidad es la nueva epidemia del

siglo XXI<sup>13</sup>, la relación con la diabetes tipo 2 y la existencia de niños con diabetes tipo 1 con sobrepeso y obesidad, decidimos incluir esta pestaña donde damos una serie de recomendaciones sobre la alimentación, dejando una serie de menús adaptados por nuestros nutricionistas y unos archivos descargables procedentes del plan integral de obesidad infantil en Andalucía (PIOBIN)<sup>13</sup>. A todos los pacientes que acuden a la consulta por sobrepeso u obesidad se les indica que realicen estas encuestas y nos las envíe por correo electrónico o físicamente en la próxima visita médica.

9. Noticias y calendarios: Se exponen noticias importantes, novedosas o curiosas con sus referencias, así como las sesiones grupales que tenemos en la Unidad con los temas que se van a dar en archivos descargables (para que puedan consultarnos antes de la sesión y sacar mas rendimiento a las sesiones grupales).

10. Ejercicios: son ejercicios básicos actualizados cada 2-3 meses de 5 preguntas con respuesta múltiple y que son enviados a la consulta físicamente con la cita o por e-mail.

11. En la parte inferior de la página web existen una serie de "minipestañas":

11.1. Acerca de nosotros: una pequeña presentación de quiénes somos.

11.2. Información de Contacto: con el e-mail de la consulta, el horario de la consulta y el teléfono directo.

11.3. Lista de servicios de todo lo que se realiza en la unidad.

11.4. Vínculos a páginas web de interés para los diabéticos.

11.5. Aviso Legal.

Una vez realizado el diseño original de la web y dado que en un principio era una página personal de los profesionales, decidimos institucionalizarla en nuestro sistema sanitario, para lo que se procedió a evaluarla dentro de la comisión web que dispone nuestro hospital y una vez obtenido el visto bueno, se procedió a instalar el logo del Servicio Andaluz de Salud.

Para garantizar que disponemos de una página web de calidad, nos propusimos su acreditación por instituciones externas a nuestro sistema sanitario: Web Médica Acreditada<sup>5</sup>, Web de interés sanitario<sup>6</sup> y certificación HON code<sup>7</sup> de la Fundación Health on the Net.

## RESULTADOS

La página web se creó en Abril del 2011 y es accesible desde el 1 de Mayo de 2011. Posteriormente se inició el proceso de acreditación en "Web Médica Acreditada" obteniendo la certificación en Agosto de 2011. Esta acreditación nos aportó numerosas recomendaciones: identificación con número de colegiado de los responsables de la web, realizar el aviso legal, plasmar que no existen conflictos de intereses y si existía financiación externa. El siguiente sello de acreditación fue el de "Web de Interés Sanitario" en Septiembre 2011.

Una vez obtenidas las anteriores certificaciones de calidad de la página web, nos propusimos oficializar nuestra página (hasta entonces personal). Solicitamos la presentación y evaluación de la página por la Comisión Web de nuestro hospital, y tras su aprobación incorporamos la página como una web oficial con el logotipo institucional (Febrero de 2012), procediéndose a la difusión a nuestros pacientes, coincidiendo con su visita a consultas externas.

La última acreditación "HON Code" se obtuvo en Abril de 2012. Desde entonces se ha procedido a la renovación anual de los sellos de acreditación con los cambios oportunos que nos indican en las revisiones realizadas.

El número de visitas a las diferentes pestañas y las descargas realizadas se exponen la Tabla 1. Como podemos observar en dicha tabla, el número total de visitas desde el inicio es de 42.365, con incrementos anuales muy significativos (desde 530 visitas/mes en el año 2011 a 2.931 visitas/mes en el

año 2013). En el año 2013 visitan al menos 2 pestañas de la página web aproximadamente el 80,5% de los usuarios. No obstante el dato más importante es que el 37,5% de los que visitan nuestra página descargan algún documento de ella; por lo que nuestra página web no solo es accesible (gran número de visitas) y de gran interés para los pacientes y sus familiares (visitan más de una pestaña), sino que además los documentos formativos que difundimos, llegan a nuestros usuarios (descargan dichos documentos).

En la Tabla 2 se presentan en orden descendiente las pestañas más visitadas y los documentos descargados por los usuarios desde el inicio de la publicación de la página web. La pestaña más visitada de nuestra página ha sido la alimentación (11,9%),

Tabla 1. Número de visitas a la página web y descargas de documentos.

|  | 2011<br>(9 meses) | 2012<br>(12 meses) | 2013<br>(5 meses) |
|--|-------------------|--------------------|-------------------|
| Número de visitas                          | 4.767             | 22.941             | 14.657            |
| Visita 2 páginas                           | -                 | 7.736              | 11.807            |
| Visita Página Alimentación                 | -                 | 5.800              | 2.525             |
| Descargas del documento tipos de insulinas | -                 | 3.559              | 3.800             |
| Descarga documento taller insulina         | -                 | 2.280              | 1.440             |

Registro de visitas, pestañas visitadas y documentos más descargados de la página web anualmente.

Tabla 2. Visitas y descargas de la página web desde su inicio (mayo 2011).

|   | Nº visitas | %     |
|---|------------|-------|
| Pestaña alimentación  | 8.325      | 11.9  |
| Documento descargable sobre tipos de insulina pediátricas   | 7.359      | 10.24 |
| Presentaciones de la sesión educacional grupal de diabetes  | 5.679      | 8.12  |
| Documento descargable de taller de insulina                 | 3.720      | 5.30  |
| Pestaña ¿qué es la diabetes?                                | 3.109      | 4.45  |
| Pestaña factor de sensibilidad                              | 2.689      | 3.84  |
| Pestaña de insulina   | 2.657      | 3.80  |
| Pestaña de ejercicio  | 2.120      | 3.03  |
| Presentación sobre alimentación saludable                   | 2.065      | 2.95  |
| Pestaña de obesidad y diabetes tipo 2                       | 1.917      | 2.74  |
| Pestaña de noticias y calendarios                           | 1.761      | 2.52  |
| Pestaña sobre ejercicios a realizar y enviar                | 1.547      | 2.21  |
| Documento descargable sobre recomendaciones a diabéticos    | 1.395      | 1.99  |
| Pestaña de transición                                       | 1.361      | 1.95  |
| Documento descargable sobre raciones de hidratos de carbono | 460        | 0.66  |
| Documento descargable sobre consejos para viajes            | 399        | 0.57  |

Visitas y descargas más frecuentes de los documentos de nuestra página web desde su creación.

siendo los documentos descargados con mayor frecuencia: los tipos de insulina (10,24%), la presentación sobre educación grupal de pacientes diabéticos (8,12%) y el taller de insulina (5,3%), lo que representa que aproximadamente el 25% de nuestros usuarios (10.023 usuarios) han descargado al menos uno de estos tres documentos formativos.

Todas estas visitas sin haber realizado una difusión externa activa (no hay ningún vínculo desde las sociedades científicas, no está actualmente en la página Web del hospital... etc). Hemos recibido felicitaciones tácitas de nuestros pacientes diabéticos y usuarios a través de la página Web y en el último año 109 pacientes diabéticos han realizado el cuestionario de transición, siendo transferidos a endocrinología de adultos 10 niños diabéticos a través del protocolo de transición.

La página es revisada mensualmente, con actualizaciones si fuera el caso (añadiendo cuestionarios cada tres meses). Siempre que se actualiza la página se indica su parte inferior, y cada documento que se cambia y se modifica, se actualiza igualmente con autor y fecha de realización.

## DISCUSIÓN

Debido a que Internet es una herramienta que cada vez es más extendida en la población, ya sea a través del ordenador personal o sistema móviles tan versátiles como los teléfonos móviles o tabletas con acceso a internet, su utilización hace que la difusión de cualquier sistema de educación sanitaria pueda llegar a muchos usuarios con gran rapidez.

La diabetes tipo 1 es una enfermedad que requiere constantes actuaciones de autocuidado en el paciente y/o familiar, que hace casi imprescindible que el cuidador de los niños conozca la máxima información posible sobre la enfermedad, y poder tomar de forma autónoma decisiones, a veces muy importantes sobre su salud. Esta información debe de estar disponible para que el paciente y/o familiares repasen conceptos, adquieran conceptos nuevos, resuelvan dudas y pueda de alguna manera evaluarse sobre sus conocimientos (para conocer sus destrezas, limitaciones y necesidades de formación). El uso del correo electrónico es una herramienta muy útil para mejorar la comunicación médico-paciente, sobre todo en aquellos aspectos en los que no es necesario el contacto inmediato, permitiendo resolver dudas no urgentes, y orientar a los pacientes y padres en el manejo de la enfermedad de sus hijos y en su formación sobre la diabetes.

Los pacientes tendrán que aprender a ser críticos, valorando la calidad y credibilidad de la informa-

ción que reciben. Los médicos y profesionales sanitarios desempeñan un nuevo papel de mediadores entre sus pacientes e Internet, aconsejando y orientando, indicando a qué páginas pueden recurrir y ayudando a interpretar la información que han obtenido. Se plantea pues que los profesionales de la salud adquieran el rol de transmitir los accesos avalados por resultados científicos a sus pacientes, mediante la implantación de buenas prácticas relacionadas con la educación del paciente en su asistencia diaria.

Algunos estudios realizados con pacientes diabéticos demuestran la utilidad de éste tipo de páginas web. Uno de ellos realizado en 60 diabéticos entre 8 y 22 años realizando un test antes y otro test tras realizar una educación online de la página web demuestran una mejora significativa en las respuestas<sup>14</sup>. En nuestro caso realizamos también un sistema test de éstas características utilizando no solo la información de la página web sino que la reforzamos de forma presencial con los contenidos de nuestra página, con una sesión grupal, y encontramos también una mejora significativa en los aciertos en los test, con hasta 100% de aciertos en la mayoría de los casos.

Otros estudios también han demostrado que páginas web de estas características mejoran no sólo los conocimientos sanitarios sino también la hemoglobina glicosilada (Hb1ac) y la tensión arterial. De esta manera Jordan et al<sup>15</sup> observaron una disminución de 1,4% de la HbA1c relacionado con el acceso y el nº de visitas de usuarios a la página web, que aunque no resultó estadísticamente significativo si juzgaron clínicamente relevante. Un estudio similar realizado por Graham et al<sup>16</sup> demostró que el modelo educacional por web puede ser útil como ayuda en los pacientes con pobre control de su diabetes, mejorando igualmente la tensión arterial, disminuyendo los triglicéridos y aumentando el HDL colesterol. A este respecto hemos observado que nuestros pacientes han mejorado los conocimientos sanitarios sobre la enfermedad, después de utilizar la página Web, aunque no disponemos del efecto producido en la hemoglobina glicosilada.

Existen igualmente páginas mucho más complejas que no buscan solamente la educación sanitaria sino que también realiza alguna intervención, como es el caso del portal web AIDA<sup>17</sup> que combina texto o información estática con un simulador interactivo de diabetes para proporcionar una atractiva y eficaz herramienta educativa. AIDA online permite la simulación de la insulina en plasma y niveles de glucosa según los datos aportados por el paciente según la dosis de insulina y la ingesta de carbohidratos. El software AIDA es efectivamente un prototipo y su desarrollo es continuo. Nuevas insulinas,

niveles de estrés y ejercicio, así como otras muchas características han de ser incorporadas en futuras versiones de AIDA, de esta manera en su versión v4, AIDA proporciona una simulación de regímenes de utilización de análogos de insulina.

Entre las limitaciones de nuestros resultados, debemos reseñar que el número de visitas puede estar infravalorado ya que desde un mismo ordenador (una misma dirección IP) pueden acceder diferentes usuarios y sólo es registrada 1 visita. Por el contrario, los resultados pueden estar sobrevalorados en aquellos casos que el usuario permanezca más de 30 minutos conectado en la página, ya que se contabilizaría como dos visitas. Ambas limitaciones pensamos, no tienen trascendencia en los resultados obtenidos.

En los próximos meses nos proponemos evaluar el grado de satisfacción de nuestros pacientes con la página Web, su repercusión asistencial (mejora o no de la hemoglobina glicosilada de nuestros niños diabéticos), y hemos iniciado la acreditación de la página por la Agencia de Calidad Sanitaria de Andalucía.

Los pacientes tendrán que aprender a ser críticos, valorando la calidad y credibilidad de la información que reciben. Los médicos y profesionales sanitarios desempeñan un nuevo papel de mediadores entre sus pacientes e Internet, aconsejando y orientando, indicando a que páginas pueden recurrir y ayudando a interpretar la información recogida. Se plantea pues que los profesionales de la salud adquieran el rol de aconsejar las mejores páginas Web (en calidad y fiabilidad) para mejorar el autocuidado de nuestros pacientes.

## CONCLUSIONES

Las páginas web de calidad son una realidad, y forman parte del futuro en la comunicación médico-paciente dada su gran accesibilidad. La acreditación garantiza estándares de calidad de las páginas web, siendo necesario estandarizar criterios de fiabilidad de la información que reciben nuestros pacientes.

## Referencias Bibliográficas

1. Jennifer P, D<sup>a</sup>Auria. J. Googling for health information. *Pediatr Health Care* [revista en internet] 2012 [acceso 20 de diciembre 2012]; 26 [3 páginas]. Disponible en: [http://www.jpedhc.org/article/S0891-5245\(12\)00079-X/fulltext](http://www.jpedhc.org/article/S0891-5245(12)00079-X/fulltext)
2. Navas MA, Albornos-Muñoz L, Escandell-García C. Acceso a fuentes de información sobre salud en España: como combatir la intoxicación. *Enferm Clin*. 2012;22(3):154-158.

3. López-Jornet P, Camacho-Alonso F. The quality of internet sites providing information relating to oral cancer. *Oral Oncol*. 2009;45:95-8.
4. Grupo de trabajo de la Guía de Práctica Clínica sobre Diabetes mellitus tipo 1. Guía de Práctica Clínica sobre Diabetes mellitus tipo 1. Plan de Calidad para el Sistema Nacional de Salud del Ministerio de Sanidad y Política Social. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias del País Vasco-Osteba [página principal en Internet]. Vitoria: Guías de Práctica Clínica en el SNS; 2012. [acceso 2 de noviembre de 2012]. Disponible en : [http://www.guiasalud.es/GPC/GPC\\_513\\_Diabetes\\_1\\_Osteba\\_compl.pdf](http://www.guiasalud.es/GPC/GPC_513_Diabetes_1_Osteba_compl.pdf)
5. Web Médica Acreditada [página principal en Internet]. Barcelona: Colegio Oficial Médicos de Barcelona; c2012 [ actualizada 27 de Enero 2012 ; acceso 6 de Nov 2012]. Decálogo para el uso de páginas web [ 1 página]. Disponible en: <http://wma.comb.es/es/usuarios-decalogo.html>
6. Decálogo para el uso de webs de salud [página principal en Internet]. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo; c2012 [ actualizada 27 de Nov 2012, citado 6 de Nov 2012]. Decálogo para el uso de webs de salud [1 página]. Disponible en: <http://www.guiasinfosalud.es/cast/home.html>
7. Fundación Health on the net. [página principal en Internet]. HonCode; c 1997 [citado 20 de diciembre 2012]. Disponible en : <http://www.healthonnet.org/HONcode/Spanish/>
8. Discern [página principal en Internet]. Quality criteria for consumer health information; c2004 [citado 21 de diciembre 2012]. Disponible en : <http://www.discern.org.uk/about.php>
9. Catarina I, Jeroan AI, Dale Williams O, Person S, Weaver M, Weissman N. Improving Quality Improvement Using Achievable Benchmarks For Physician Feedback: A Randomized Controlled Trial. *JAMA*. 2001;285(22):2871-28.
10. Pórtales Médicos.com. [página principal en Internet]. Web de Interés sanitario; c 1999-2012 [citado 2012 dic 20]. Disponible en: [http://www.portalesmedicos.com/web\\_interes\\_sanitario/index.htm](http://www.portalesmedicos.com/web_interes_sanitario/index.htm)
11. Austvoll-Dahlgren A, Bjørndal A, Odgaard-Jensen J, Helseth S. Evaluation of a Web Portal for Improving Public Access to Evidence-Based Health Information and Health Literacy: A Pragmatic Trial. *Plos One* [revista en internet] 2012 [acceso 28 de diciembre 2012] ;7(5). Disponible en : <http://www.plosone.org/article/info:doi/10.1371/journal.pone.0037715>.
12. Asociación Americana de diabetes (ADA) .Nutrition & diet for healthy lifestyles in Europe: science & policy implications. *Public Health Nutr* 2001; 4(2A):265-273.
13. Consejería de salud y bienestar social [página principal en Internet]. Sevilla: Consejería de

- Salud de la Junta de Andalucía; c2007-2012[citado 20 de Diciembre 2012]. Plan integral de Obesidad Infantil [1 página]. Disponible en: [http://www.csalud.juntaandalucia.es/salud/export/sites/csalud/galerias/documentos/c\\_1\\_c\\_6\\_planes\\_estrategias/plan\\_obesidad\\_infantil/ponencia\\_pi\\_obesidad\\_infantil.pdf](http://www.csalud.juntaandalucia.es/salud/export/sites/csalud/galerias/documentos/c_1_c_6_planes_estrategias/plan_obesidad_infantil/ponencia_pi_obesidad_infantil.pdf)
14. Amanda D, Adam B, Gary R . Online diabetes education: design and evaluation with prospective diabetes camp consellers. *J Telemed Telecare* 2005; 11: 93-96.
  15. Jordan E, Nguyen C , Young S, Gregory J, Cham D. A pilot project for improving paediatric diabetes outcomes using a website: the Pediatric Diabetes Education Portal. *J Telemed Telecare* 2011; 17: 226-230.
  16. Graham T, Helen E, Hickson S, Ming-Jye T, Betty A. Web-based care management in Patients with poorly controlled Diabetes. *Diabetes Care* 2005;28: 1624-1629.
  17. Lehmann ED, Reed K. Interactive educational Diabetes/Insulin Tutorial at [www.2aida.info](http://www.2aida.info). *Diabetes Technol Ther* 2006; 8:1.

# Evaluación de los signos precoces de aterosclerosis en niños con Diabetes Mellitus tipo 1. Estudio preliminar

María Marhuenda Baño<sup>1</sup>, M<sup>a</sup> José López García<sup>2</sup>, Francisco Núñez Gómez<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Pediatría. Hospital Universitario del Henares. Coslada, Madrid.

<sup>2</sup>Sección de Endocrinología Pediátrica. Servicio de Pediatría. Hospital Clínico Universitario de Valencia.

<sup>3</sup>Unidad de Cardiología Pediátrica. Servicio de Pediatría. Hospital Clínico Universitario de Valencia.

## Resumen

**Antecedentes:** La diabetes mellitus tipo 1 (DM1) representa un importante factor del riesgo de enfermedad cardiovascular. La medida del grosor íntima-media carotídeo (GIMc) mediante ecografía ha sido utilizado para determinar la extensión de la lesión vascular.

**Objetivos:** Evaluar la rigidez arterial y el GIMc en una población de niños con diabetes, en comparación con una población de niños sanos.

**Métodos:** Estudio de caso-control, de niños con DM1 de 8 a 17 años y controles sanos de similar edad y sexo. En todos se recogieron datos antropométricos, bioquímicos, estadio puberal y tensión arterial y en los niños con diabetes: dosis de insulina y control metabólico. Se determinó el GIMc mediante ecografía y la rigidez arterial mediante ultrasonografía Doppler de alta resolución, analizando el índice beta de resistencia, módulo elástico, complianza, índice de aumento y velocidad de onda de pulso, todo ello en la arteria carótida. La comparación de los resultados se realizó empleando la t de Student (para distribuciones normales) y U de Mann-Whitney (para distribuciones no normales).

**Resultados:** Se estudiaron 19 casos ( $12,9 \pm 2,8$  años) y 19 controles ( $12,7 \pm 2,3$  años). El GIMc fue más elevado en los niños con diabetes que en los controles ( $0,46 \pm 0,04$  Vs  $0,33 \pm 0,04$ ,  $p < 0,001$ ). Dentro de la población diabética, los de mal control mostraron, en comparación con los de mejor control, un discreto aumento del GIMc sin llegar a alcanzar la significación estadística y una velocidad de la onda de pulso mayor ( $p = 0,048$ ). En el resto de parámetros de elasticidad arterial estudiados no se encontraron diferencias destacables.

**Conclusiones:** Los pacientes con DM1 mostraron signos precoces de aterosclerosis subclínica, representada como el aumento del índice GIMc frente a controles. Estas diferencias tienden a ser mayores en diabéticos mal controlados. Se precisan estudios posteriores más amplios que corroboren estos hallazgos preliminares.

**Palabras clave:** Aterosclerosis, Rigidez arterial, Grosor íntima-media, Diabetes Mellitus Tipo 1, Factores de riesgo cardiovascular, Prevención de la enfermedad aterosclerótica.

## Evaluation of the early signs of atherosclerosis in children with type 1 diabetes. Pilot study Abstract

**Introduction:** Type 1 Diabetes Mellitus is a cardiovascular disease risk factor. The measurement of carotid intima-media thickness (cIMT) by ultrasound scan is a non invasive method to determine the extension of atherosclerotic injuries.

### Correspondencia:

María Marhuenda Baño.  
Servicio de Pediatría, Hospital Universitario del Henares.  
Coslada, Madrid.  
E-mail: maria.marhuenda@hotmail.com  
E-mail: lopez\_margar@gva.es

**Objectives:** To evaluate the arterial stiffness and cIMT in children with Type 1 Diabetes, in comparison with healthy children.

**Methods:** Case-control study of 8 to 17 years old children with DM1 and similar aged healthy subjects. Family histories of cardiovascular risk factors and anthropometric and biochemical measurements were recorded. Functional parameters of arterial stiffness (i.e. arterial compliance, elastic modulus, beta stiffness index, pulse wave velocity and augmentation index) and the intima-media thickness of carotid artery were also measured. The statistical analysis were performed by Student's t-test and Mann-Whitney test as appropriate.

**Results:** We studied 19 cases ( $12,9 \pm 2,8$  years) and 19 controls ( $12,7 \pm 2,3$  years). cIMT was higher in diabetic patients in comparison with the healthy controls ( $0,46 \pm 0,04$  opposite to  $0,33 \pm 0,04$ ,  $p < 0,001$ ); and in diabetics with poor metabolic control in comparison with diabetics with good metabolic control. There was a significant difference in pulse wave velocity between diabetics and controls. There were no significant differences in any other arterial stiffness parameters.

**Conclusions:** Patients with DM1 show signs of sub-clinical atherosclerosis, represented as an increased cIMT index in relation to healthy controls. Future studies to confirm these findings are warranted.

**Key Words:** Atherosclerosis, Arterial stiffness, Intima-media thickness, Type 1 Diabetes Mellitus, Cardiovascular risk factors, Prevention of atherosclerotic disease.

## INTRODUCCIÓN

La enfermedad cardiovascular es la mayor causa de mortalidad en el adulto con Diabetes Mellitus tipo 1 (DM1); sin embargo, es rara su aparición antes de los 30 años<sup>(1, 2)</sup>. Su presentación está asociada a la existencia de aterosclerosis, proceso degenerativo crónico, que comienza principalmente en las arterias de medio y gran tamaño, y que morfológicamente se caracteriza por un engrosamiento focal asimétrico de la capa más interna de la arteria; la íntima<sup>(3)</sup>. La formación de las lesiones vasculares se inicia en la niñez y avanza más rápidamente en presencia de otros factores de riesgo cardiovascular como son hipertensión, hipercolesterolemia, obesidad, tabaquismo, historia familiar de eventos cardiovasculares y especialmente en la enfermedad que nos ocupa como es la Diabetes Mellitus<sup>(4, 5)</sup>.

Desde 1980 se ha venido estudiando la utilidad de la medición del grosor íntima-media (GIM) mediante ecografía para detectar aterosclerosis subclí-

ca<sup>(6-9)</sup>. Aunque esta evaluación puede realizarse en diferentes arterias, el lugar de elección suele ser la arteria carótida, por su localización superficial y mayor accesibilidad, además tiene un tamaño adecuado y un movimiento escaso. Esta exploración se conoce como grosor íntima-media carotídeo (GIMc) y se relaciona de manera positiva con el riesgo de accidente cerebrovascular e infarto de miocardio en los adultos<sup>(10, 13)</sup>. Los hallazgos en los niños han sido contradictorios<sup>(1, 15, 25, 26)</sup> y sólo recientemente se han comunicado exploraciones en la población pediátrica<sup>(11, 12, 17-19)</sup>. En los últimos años, se han añadido además exploraciones sobre la elasticidad arterial para detectar estos cambios precoces a nivel arterial en pacientes diabéticos y obesos<sup>(20, 21)</sup>.

Por todo ello, parece interesante valorar los límites de los valores del GIMc y de elasticidad arterial y su relación con la presencia de DM1 en la población pediátrica. Nuestra hipótesis es que la existencia de Diabetes Mellitus en el niño es capaz de condicionar en sí misma un aumento de la rigidez arterial.

El objetivo del presente estudio, es evaluar el GIMc y los parámetros de elasticidad arterial en una población de niños con DM1 y establecer las posibles diferencias con una población de niños sanos de similar edad y sexo. En segundo lugar, se establecerá la relación de estos hallazgos con el grado de control metabólico de los niños con diabetes.

## MATERIAL Y MÉTODOS

### Pacientes

Se trata de un estudio observacional de casos-contróles.

La población a investigar o **casos** la componen niños-adolescentes diagnosticados de DM1, controlados en Consultas Externas de Endocrinología Infantil del Hospital Clínico de Valencia.

### Criterios de inclusión

- Edades de 8 a 17 años (ambos inclusive). Se descartan los pacientes menores de 8 años, ya que aumenta la dificultad de la valoración ecográfica por su menor colaboración.
- Tiempo de evolución de la diabetes superior a un año.
- Control de seguimiento sistematizado con al menos 3 ó 4 determinaciones de hemoglobina glicosilada por año de evolución.

- Aceptación, con firma del consentimiento informado, de la participación en el estudio.

De cada paciente se recogen los siguientes indicadores:

- Datos de filiación, antecedentes familiares, antropometría, estado puberal, perímetro braquial y perímetro abdominal, pliegue tricótipal, pliegue subescapular, Tensión Arterial Sistólica (TAS) y Diastólica (TAD).

- Otros datos: tabaquismo, historia familiar de Diabetes Mellitus (DM) e historia familiar de Enfermedad Cardiovascular (ECV).

- Bioquímica sanguínea: glucemia, hemoglobina glicosilada (HbA1c), colesterol total, fracciones HDL y LDL y triglicéridos.

- Datos del manejo de la enfermedad: años de evolución diabética, dosis de insulina (U/Kg/día), número de controles de glucemia capilar diario, uso de sistema de infusión continua de insulina.

- Presencia de complicaciones microvasculares: retinopatía diabética, diagnosticada mediante el estudio del fondo de ojo; nefropatía diabética, valorada mediante los niveles de microalbuminuria; y neuropatía diabética, insiendiendo en la anamnesis de la presencia de historia de dolor, parestesias o pérdida de sensibilidad.

- Existencia de otras enfermedades relacionadas: celiaquía y enfermedad tiroidea.

### Control Metabólico

Con intención de subdividir a los pacientes en función de su control metabólico, se considera paciente con buen control metabólico el que presenta una media de HbA1c inferior a 7,5% en el año previo y muestra una actitud activa, preocupada y responsable en el manejo de su enfermedad, valorada mediante la entrevista personal a lo largo de las revisiones en consulta. Se considera paciente con mal control metabólico el que no cumpla estos criterios.

La población **control** está constituida por niños/as sanos, de 8 a 17 años, valorados en Consultas Externas de Cardiología Infantil del Hospital Clínico Universitario de Valencia por otra afección no relacionada con factores de riesgo cardiovascular (generalmente soplos funcionales). De cada niño se recogen los mismos indicadores salvo los derivados de la diabetes.

### La ecografía carotídea

Para valorar la rigidez arterial se emplea una técnica no invasiva de ultrasonografía Doppler de alta

resolución, con la aplicación EchoTracking®, en un ecógrafo Aloka  $\alpha$ 10 (Aloka Inc).

### Protocolo de estudio

1. Con el fin de conseguir datos reproducibles de la exploración ecográfica, un único profesional experimentado en ecografía cardíaca y vascular realiza las ecografías para todos los sujetos estudiados. De este modo, se evita el sesgo en los resultados derivados de una técnica no precisa.

2. Los pacientes se citan a primera hora de la mañana o de la tarde para evitar otras influencias externas a la propia investigación. La ecografía se realiza bajo condiciones estandarizadas (habitación tranquila y temperatura confortable 22-25°) y con el paciente en reposo al menos 5 minutos.

3. Las mediciones se llevan a cabo en la carótida común derecha, 1 cm por debajo del bulbo carotídeo. El paciente se coloca en decúbito supino y con la cabeza incorporada y girada 45° hacia la izquierda. Se elige la carótida común por ser una arteria central, rama directa de la aorta y ser especialmente accesible.

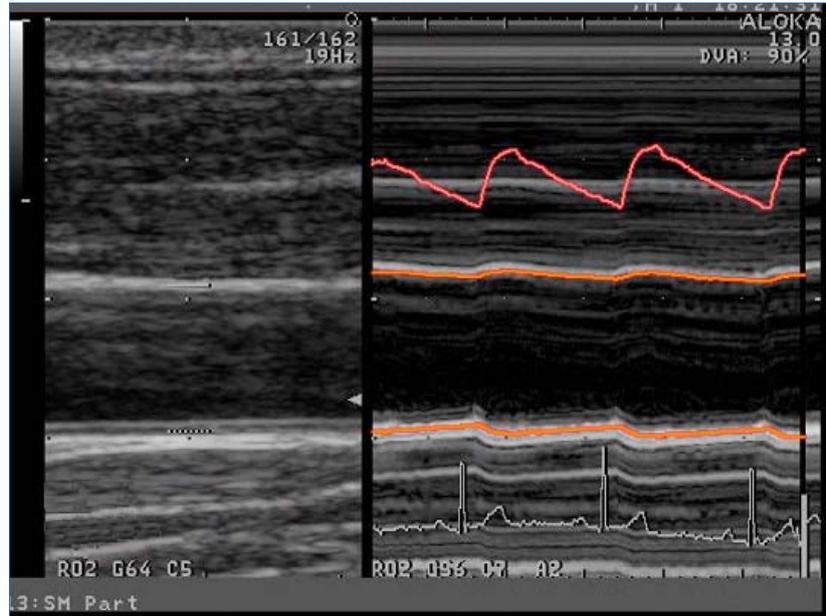
### Técnica de la ecografía

Tal como se describe en trabajos previos(6-9), el transductor del ecógrafo se coloca de forma que la carótida se pueda observar en sentido longitudinal y se va inclinando hasta maximizar los ecos procedentes de la interfase entre la media y la adventicia (Figura 1).

Con esta técnica se obtiene:

- Registro gráfico de la onda de pulso.
- Diámetro arterial máximo o sistólico (Ds).
- Diámetro arterial mínimo o diastólico (Dd).

Previo a la realización de la ecografía, con el paciente en reposo, se realizan 3 mediciones de la tensión arterial, separadas entre sí 1-2 minutos, según las recomendaciones de la Sociedad Europea de Hipertensión<sup>(22)</sup>. Se introducen los valores obtenidos de la TAS y TAD a la aplicación EchoTacking®, que calcula la media de los tres valores. Esta media es la utilizada en los cálculos posteriores. Se asume que la presión arterial a nivel de la arteria braquial es equiparable a la de la carótida. Con todos esos datos la aplicación es capaz de calcular automáticamente los 5 parámetros relacionados con la elasticidad de la pared arterial mediante una serie de ecuaciones, descritas en los trabajos anteriormente citados<sup>(6-9)</sup>.



**Figura 1.** Ventana ecográfica y colocación de trazadores en la interfase entre la media y la adventicia, que se desplazaron al mismo tiempo que la pared arterial, lo que permitió obtener un registro de la distancia entre ambos en función del tiempo.

1. Complianza arterial (Arterial compliance = AC): Se obtuvo según el siguiente cálculo  $p \frac{(Ds^2 - Dd^2)}{4(PAS-PAD)}$ . Unidades:  $mm^2/kPa$ .
2. Módulo elástico de Petersen (Ep):  $\frac{(PAS - PAD)}{Dd / (Ds - Dd)}$ . Unidades: kPa.
3. Índice de rigidez (b):  $\ln \frac{(PAS/PAD)}{[(Ds - Dd)/Dd]}$ .
4. Velocidad de la onda de pulso (Pulse Wave Velocity = PWVb):  $\frac{Distancia}{Dt}$ . Unidades: m/s.
5. Índice de aumento (IA):  $\frac{(D2 - D1)}{(Ds - Dd)} \cdot 100$ . Unidades: %.

El índice GIMc de la pared posterior de la arteria se determina siguiendo los criterios de Mannheim<sup>(9)</sup>. En una imagen longitudinal de la arteria carótida común derecha, se visualizan claramente ambas paredes, determinando el GIM en la pared posterior, 10 mm antes de su división en las arterias carótida interna y externa (Figura 2). Se realizan tres determinaciones y se calcula automáticamente la media para el GIMc medio y una determinación para el GIMc máximo. Los resultados se expresan en mm.

La arteria carótida común y la región del bulbo carotídeo son también visualizadas, en busca de la presencia de placas de ateroma, definidas como un área diferente del vaso, que presenta una profusión de más del 50% de las partes adyacentes de la línea íntima-media.

### Análisis estadístico

Los datos demográficos y clínicos se presentan como medias  $\pm$  desviaciones estándar. Las diferen-

cias entre las variables continuas son valoradas con t de Student para distribución normal de los valores, y con la U de Mann-Whitney para distribuciones no normales. Se establecieron correlaciones entre los distintos parámetros y el GIMc y los índices de elasticidad arterial determinando el coeficiente de correlación de Pearson. El nivel de significación del estadístico es un 5%.

Todo el análisis estadístico se realiza con el programa SPSS para Windows, versión 17.0.

### RESULTADOS

El presente estudio preliminar incluye 19 pacientes y 19 controles sanos. La edad promedio de los niños con Diabetes es de  $12,9 \pm 2,8$  años y de  $12,7 \pm 2,3$  años en el grupo control. Las características antropométricas y metabólicas de los participantes se muestran en la Tabla 1. Ninguno de los pacientes con diabetes presenta complicaciones microvasculares como retinopatía, neuropatía o nefropatía diabéticas. Sólo un paciente diabético es portador de sistema de infusión continua de insulina.

Se observa una diferencia estadísticamente significativa entre los dos grupos en el IMC, con valores más elevados, pero dentro de rangos normales, en pacientes diabéticos:  $19,83 \pm 3,52$  frente a  $17,71 \pm 2,24$  ( $p = 0,034$ ). Así mismo, esta diferencia también se observa en las determinaciones de perímetro braquial, pliegue tricípital y pliegue subescapular, siendo estadísticamente significativas.

En el grupo de niños con Diabetes, las medias de los valores de tensión arterial sistólica y diastólica

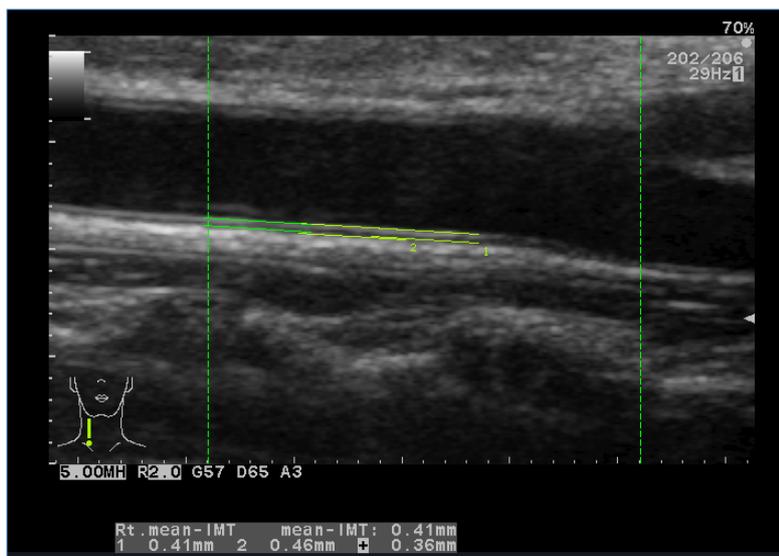


Figura 2. Medición del grosor íntima-media carotídeo (GIMc).

son superiores a las del grupo control, y esta diferencia es claramente significativa en la tensión arterial diastólica. No hay diferencias significativas en los niveles de colesterol total y triglicéridos (Tabla 1).

Las determinaciones del GIMc (medio y máximo) (Tabla 2) son más elevadas en pacientes diabéticos en comparación con los controles sanos ( $0,46 \pm 0,04$  frente a  $0,33 \pm 0,04$ ), siendo estas diferencias estadísticamente significativas ( $p < 0,001$ ). El aumento del índice GIMc parece estar, además, ligado al sexo masculino en los pacientes diabéticos ( $0,50 \pm 0,02$  en niños Vs  $0,42 \pm 0,03$  en niñas, frente a  $0,33 \pm 0,03$ ) y no en los sanos  $0,33 \pm 0,04$ .

En los niños con diabetes con peor control metabólico, existe un muy discreto aumento (no significativo) del GIMc (Tabla 3) en relación a los pacientes diabéticos mejor controlados y ello puede valorarse también en la correlación significativa entre la glucemia media y el GIMc (coeficiente de Pearson de 0,606,  $p < 0,001$ ) así como en la tendencia de asociación positiva con la HbA1c, el colesterol total y triglicéridos (sin significación estadística).

Entre los parámetros de elasticidad arterial estudiados, sólo el índice beta de rigidez mostró diferencias significativas entre los niños con diabetes y los controles ( $p = 0,04$ ). La velocidad de la onda de pulso y el módulo elástico, aunque fueron también mayores que en los controles, las diferencias no fueron estadísticamente significativas (Tabla 2). Destaca únicamente una velocidad de la onda de pulso, que es ligeramente mayor en el grupo de mal control metabólico ( $p = 0,048$ ).

No se han encontrado placas de ateroma en ninguno de los pacientes examinados.

## DISCUSIÓN

El índice GIMc es un buen marcador de aterosclerosis precoz, como ya ha sido referido por los diferentes autores<sup>(10-13)</sup>, y presenta una buena correlación con los factores de riesgo cardiovascular y aterosclerosis del territorio carotídeo. Su técnica no invasiva y de mayor facilidad en su obtención, muestra resultados comparables a los obtenidos en otras exploraciones como la angiografía carotídea<sup>(11, 12)</sup>.

Si la diabetes en sí misma es reconocida como factor que aumenta el riesgo de aterosclerosis precoz, no es de extrañar que en este estudio se haya encontrado que los niños con diabetes, independientemente de estar bien o mal controlados, tengan una mayor velocidad de la onda de pulso, lo que traduce mayor rigidez arterial, y un índice GIMc superior a la población sana de igual edad y sexo.

Sin embargo, en la bibliografía revisada no hay unanimidad en este sentido. Frente a Jarvisalo y otros autores<sup>(13-16, 17, 21)</sup> que refieren, al igual que lo hallado en el presente trabajo, valores significativamente elevados de GIM en arteria carótida, pero sobre todo en la arteria aorta; otros autores<sup>(25, 26)</sup> no encuentran diferencias entre niños con diabetes y sin ella. Estos aspectos dispares podrían ser debidos, en parte al menos, a las técnicas ecográficas realizadas, cuya dificultad es conocida, ya que requieren personal muy experimentado; o bien derivado de las diferencias entre los grupos poblacionales estudiados, como el rango de edad; la gravedad, duración y control metabólico de la diabetes, o un limitado tamaño muestral. Se podría interpretar que este último aspecto sería el responsable de haber provocado

Tabla 1. Características clínicas, antropométricas y metabólicas.

|  | Total        |              |        | Niños        |              | Niñas        |              |
|--|--------------|--------------|--------|--------------|--------------|--------------|--------------|
|  | DM           | Controles    | p      | DM           | Controles    | DM           | Controles    |
| N  | 19           | 19           |        | 10           | 10           | 9            | 9            |
| Sexo   |              |              |        | 10           | 10           | 9            | 9            |
| Edad (años)  | 12,9 ± 2,8   | 12,7 ± 2,3   | 0,829  | 13,3 ± 2,9   | 13,1 ± 2,2   | 12,5 ± 2,9   | 12,3 ± 2,4   |
| Duración Diabetes (años)   | 6,9 ± 4,2    | -            |        | 6,5 ± 3,3    | -            | 7,3 ± 5,1    | -            |
| Peso (Kg)  | 48,8 ± 14,7  | 41,6 ± 13,2  | 0,122  | 52,0 ± 17,2  | 44,2 ± 12,0  | 45,3 ± 11,3  | 38,8 ± 14,5  |
| ZPeso  | -0,04 ± 0,9  | -0,3 ± 1,4   | 0,599  | -0,03 ± 1,2  | 1,53         | -0,04 ± 0,6  | -0,9 ± 0,8   |
| Talla (cm)   | 155,9 ± 13,5 | 151,0 ± 16,6 | 0,330  | 159,9 ± 14,4 | 155,2 ± 13,6 | 151,5 ± 11,8 | 146,4 ± 19,2 |
| ZTalla   | 0,19 ± 1,02  | 0,26 ± 1,37  | 0,855  | 0,29 ± 1,21  | 0,84 ± 1,29  | 0,07 ± 0,81  | -0,39 ± 1,21 |
| IMC (Kg/m <sup>2</sup> )   | 19,8 ± 3,5   | 17,7 ± 2,2   | 0,034  | 20,1 ± 3,9   | 18,0 ± 2,3   | 19,4 ± 3,1   | 17,3 ± 2,2   |
| ZIMC   | 0,17 ± 0,97  | -0,68 ± 0,45 | 0,002  | 0,42 ± 0,92  | -0,69 ± 0,48 | -0,11 ± 1,00 | -0,68 ± 0,44 |
| Estado Puberal (Tanner)  | 3,00 ± 1,11  | -            |        | 3,20 ± 0,92  | -            | 2,78 ± 1,30  | -            |
| Perímetro Braquial (mm)  | 24,9 ± 3,9   | 21,41 ± 3,2  | 0,009  | 25,1 ± 4,4   | 21,9 ± 2,9   | 24,8 ± 3,6   | 20,4 ± 3,8   |
| Pliegue Tricipital (mm)  | 15,3 ± 6,1   | 9,9 ± 3,2    | 0,003  | 11,9 ± 4,8   | 9,1 ± 2,6    | 19,0 ± 5,5   | 11,5 ± 4,0   |
| Pliegue Subescapular (mm)  | 9,7 ± 4,2    | 6,8 ± 1,9    | 0,016  | 8,1 ± 3,1    | 6,4 ± 1,4    | 11,4 ± 4,8   | 7,6 ± 2,6    |
| Perímetro Abdominal (cm)   | 73,4 ± 10,0  | -            |        | 73,5 ± 10,8  | -            | 73,2 ± 9,5   | -            |
| TAS (mmHg)   | 108 ± 12     | 101 ± 10     | 0,079  | 113 ± 12     | 107 ± 10     | 103 ± 10     | 96 ± 6       |
| TAD (mmHg)   | 69 ± 7       | 57 ± 6       | <0,001 | 73 ± 6       | 59 ± 6       | 65 ± 5       | 55 ± 6       |
| HistoriaFamiliarDM   | 26,3%        | -            |        | -            | -            | -            | -            |
| HistoriaFamiliarECV  | 21%          | -            |        | -            | -            | -            | -            |
| Glucemia (mg/dL)   | 182 ± 53     | 90 ± 6       | <0,001 | 190 ± 59     | 93 ± 7       | 173 ± 47     | 86 ± 4       |
| HbA1c (%)  | 8,0 ± 1,2    | -            |        | 8,1 ± 1,6    | -            | 7,9 ± 0,4    | -            |
| Colesterol Total (mmol/L)  | 178 ± 30     | 162 ± 24     | 0,109  | 186 ± 35     | 161 ± 19     | 169 ± 24     | 163,30       |
| Triglicéridos (mmol/L)   | 71 ± 25      | 69 ± 33      | 0,889  | 70 ± 32      | 67 ± 18      | 72 ± 19      | 71 ± 44      |
| Dosis Insulina (U/Kg/día)  | 0,9 ± 0,2    | -            |        | 1,1 ± 0,1    | -            | 0,7 ± 0,2    | -            |
| Controles diarios glucemia capilar                                     | 4 ± 1        | -            |        | 4 ± 1        | -            | 4 ± 0        | -            |
| Control Metabólico<br>1 = Muy bueno<br>2 = bueno<br>3 = mejorable/malo | 1,9 ± 0,8    | -            |        | 2,1 ± 0,8    | -            | 1,7 ± 0,8    | -            |

(Datos en medias ± DS y %).

DM= Diabetes mellitus, IMC= índice de masa corporal, TAS= tensión arterial sistólica, TAD= tensión arterial diastólica, ECV= enfermedad cardiovascular, HbA1c= hemoglobina glicosilada.

algunos resultados poco esperables en nuestro estudio, como por ejemplo, una mayor diferencia en el índice β de rigidez al comparar los controles

con los diabéticos bien controlados que en la comparación de los controles con los diabéticos mal controlados.

Tabla 2. GIMc y elasticidad vascular.

|                                   | Total        |              |        | Niños         |              | Niñas        |             |
|-----------------------------------|--------------|--------------|--------|---------------|--------------|--------------|-------------|
|                                   | DM           | Controles    | p      | DM            | Controles    | DM           | Controles   |
| Índice Beta Rigidez               | 3,21 ± 0,64  | 3,61 ± 0,71  | 0,044  | 3,16 ± 0,67   | 3,37 ± 0,83  | 3,27 ± 0,65  | 4,04 ± 0,48 |
| Módulo Elástico (kPa)             | 38,05 ± 9,61 | 38,46 ± 6,57 | 0,772  |               | 13,1 ± 2,2   | 12,5 ± 2,9   | 12,3 ± 2,4  |
| Complianza (mm <sup>2</sup> /kPa) | 1,43 ± 0,29  | 1,36 ± 0,29  | 0,344  | 1,40 ± 0,21   | 1,45 ± 0,30  | 1,46 ± 0,38  | 1,22 ± 0,25 |
| Índice Aumento (%)                | 10,30 ± 14,6 | 2,48 ± 15,72 | 0,114  | 12,76 ± 11,72 | 4,36 ± 19,31 | 7,83 ± 17,44 | 0,35 ± 9,77 |
| Velocidad Onda Pulso (m/s)        | 5,40 ± 7,18  | 3,71 ± 0,29  | 0,317  | 3,83 ± 0,58   | 3,65 ± 0,30  | 7,14 ± 10,45 | 3,80 ± 0,26 |
| GIMc Medio (mm)                   | 0,46 ± 0,04  | 0,33 ± 0,04  | <0,001 | 0,50 ± 0,02   | 0,33 ± 0,05  | 0,42 ± 0,03  | 0,33 ± 0,04 |
| GIMc Máximo (mm)                  | 0,52 ± 0,04  | 0,39 ± 0,07  | <0,001 | 0,53 ± 0,04   | 0,42 ± 0,10  | 0,51 ± 0,03  | 0,37 ± 0,05 |

(Datos en medias ± DS).

DM= Diabetes Mellitus. GIMc= grosor íntima-media carotídeo.

Tabla 3. Comparación entre controles y diabéticos mal controlados; controles y diabéticos bien controlados; diabéticos mal y bien controlados.

|                      | Controles (N 19) | DM mal control metabólico (N 6) | P valor | Controles (N 19) | DM buen control metabólico (N 13) | P valor | DM mal control metabólico (N 6) | DM buen control metabólico (N 13) | P valor |
|----------------------|------------------|---------------------------------|---------|------------------|-----------------------------------|---------|---------------------------------|-----------------------------------|---------|
| Índice Beta Rigidez  | 3,6 ± 0,71       | 3,5 ± 0,73                      | 0,766   | 3,61 ± 0,71      | 3,06 ± 0,56                       | 0,029   | 3,51 ± 0,73                     | 3,06 ± 0,56                       | 0,164   |
| Módulo elástico      | 38,46 ± 6,57     | 44,33 ± 10,46                   | 0,117   | 38,46 ± 6,57     | 35,15 ± 8,00                      | 0,217   | 44,33 ± 10,46                   | 35,15 ± 8,00                      | 0,05    |
| Complianza           | 1,36 ± 0,29      | 1,24 ± 0,18                     | 0,391   | 1,36 ± 0,29      | 1,52 ± 0,30                       | 0,148   | 1,24 ± 0,18                     | 1,52 ± 0,30                       | 0,06    |
| Índice de aumento    | 2,48 ± 15,72     | 7,58 ± 15,92                    | 0,5     | 2,48 ± 15,72     | 11,65 ± 14,43                     | 0,117   | 7,58 ± 15,92                    | 11,65 ± 14,43                     | 0,592   |
| Velocidad onda pulso | 3,71 ± 0,29      | 4,06 ± 0,61                     | 0,073   | 3,71 ± 0,29      | 3,59 ± 0,35                       | 0,29    | 4,06 ± 0,61                     | 3,59 ± 0,35                       | 0,048   |
| GIMc medio           | 0,33 ± 0,04      | 0,47 ± 0,06                     | <0,001  | 0,33 ± 0,04      | 0,46 ± 0,04                       | <0,001  | 0,47 ± 0,06                     | 0,46 ± 0,04                       | 0,88    |
| GIMc máximo          | 0,39 ± 0,07      | 0,51 ± 0,04                     | 0,003   | 0,39 ± 0,07      | 0,52 ± 0,03                       | 0,001   | 0,51 ± 0,04                     | 0,52 ± 0,03                       | 0,348   |

(Datos en medias ± DS).

DM= Diabetes Mellitus. GIMc= grosor íntima-media carotídeo.

Aunque existe controversia sobre el mecanismo exacto de cómo influye el control de la diabetes sobre la aparición de aterosclerosis en los pacientes con DM1, tal efecto es evidente. La exposición crónica a cifras elevadas de glucosa en sangre (en concreto el grado y la duración de la hiperglucemia) está claramente vinculada con el desarrollo de complicaciones macrovasculares y el aumento del riesgo cardiovascular en adultos diabéticos. En este estudio hemos encontrado una asociación estadísticamente significativa entre las cifras medias de glucemia y el valor del GIMc.

Una vez más, las exploraciones precoces de cualquier problema que vaya a surgir o que ya esté surgiendo en el niño con diabetes pueden influir en la toma de decisiones secundarias para evitar

el posible progreso de estos hallazgos. Así, los resultados obtenidos deben ser conocidos por los padres y pacientes, como posible motivación de comportamientos posteriores en orden a conseguir un control metabólico óptimo. ¿Es capaz de mejorar o mantenerse estable el GIMc a lo largo de los años si la Hb A1c mejora? Será necesario un seguimiento prospectivo para poder contestar a este interrogante. Hay que recordar, sin embargo, que la valoración a largo plazo puede estar sesgada, ya que en adultos que el GIMc aumenta con la edad. Este estudio preliminar no ha encontrado asociación directa entre la edad y el GIMc ni en niños sanos ni en niños con diabetes, posiblemente esta relación se ha visto limitada por el volumen muestral<sup>(23, 24)</sup>, y el estrecho margen de edad estudiado.

Si estos hallazgos deben ir seguidos de un tratamiento precoz preventivo, al igual que en los niños hiperlipémicos, está todavía por dilucidar y serán necesarios más estudios para llegar a una unificación en este sentido así como valoraciones de riesgo-beneficio de las estrategias a emplear.

## CONCLUSIONES

La medición del GIMc y los parámetros de elasticidad arterial mediante ultrasonografía es un procedimiento sensible, que permite una aproximación para detectar la presencia de signos precoces de aterosclerosis en niños con DM1. Su aplicación sistemática podría ser de gran importancia a nivel pronóstico y podría ayudar a fijar nuevos objetivos de control metabólico con el fin de evitar la progresión del daño vascular.

Se necesita continuar y completar el estudio con un mayor número de pacientes para poder validar los resultados obtenidos hasta el momento y comprobar otros índices cuyos resultados no avalan la hipótesis inicial en relación con los parámetros de elasticidad arterial.

## AGRADECIMIENTOS

Al Servicio de Pediatría del Hospital Clínico de Valencia, por su hospitalidad. A nuestros pacientes.

## Referencias Bibliográficas

- Dahl-Jorgensen K, Larsen JR, Hansen KF. Atherosclerosis in childhood and adolescent type 1 diabetes: early disease, early treatment? *Diabetologia* 2005;48:1445-1453.
- Calvo F, López MJ, Oyarzabal M, Rodríguez M. Diabetes Mellitus tipo 1. Tratamiento. Seguimiento. Complicaciones agudas. En: Guías diagnóstico-terapéuticas en Endocrinología Pediátrica. Capítulo 23. De la Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica. <http://www.seep.es/privado/prpubli.htm>
- Bauer M, Caviezel S, Teynor A, Erbel R, Mahabadi AA, Schimidt-Trucksäss A. Carotid intima-media thickness as a biomarker of subclinical atherosclerosis. *Swiss Med Wkly* 2012;142: w13705.
- Järvisalo MJ, Putto-Laurila A, Jartti L, Lehtimäki T, Solakivi T, Rönnemaa T, Raitakari OT. Carotid intima-media thickness in children with type 1 diabetes. *Diabetes* 2002;51:493-498.
- Hong YM. Atherosclerotic cardiovascular disease beginning in childhood. *Korean Circ J* 2010;40(1):1-9.
- Pignoli P, Tremoli E, Poli A, Oreste P, Paoletti R. Intimal plus medial thickness of the arterial wall: a direct measurement with ultrasound imaging. *Circulation* 1986;74(6):1399-406.
- Pignoli P, Longo T. Evaluation of atherosclerosis with B-mode ultrasound imaging. *J Nucl Med Allied Sci* 1988;32(3):166-73.
- Pignoli P, Longo T. Ultrasound evaluation of atherosclerosis. Methodological problems and technological developments. *Eur Surg Res.* 1986;18(3-4):238-53. Review.
- Touboul PJ, Hennerici MG, Meairs S, Adams H, Amarencu P, Bornstein N et al. Mannheim carotid intima-media thickness and plaque consensus (2004-2006-2011). An update on behalf of the advisory board of the 3rd, 4th and 5th watching the risk symposia, at the 13th, 15th and 20th European Stroke Conferences, Mannheim, Germany, 2004, Brussel, Belgium, 2006, and Hamburg, Germany, 2011. *Cerebrovasc Dis.* 2012;34(4):290-6.
- Izovich E, Daru V, Salmon E, Baratta S, Iglesias R, González M, et al. The carotid intima-media thickness as a marker of severe coronary artery disease. *Atherosclerosis* 2002.
- Margeirsdottir HD, Haakon K, Roald J, Brunborg C, Dahl-Jorgensen K. Early signs of atherosclerosis in Diabetic children on intensive insulin treatment. *Diabetes Care* 2010;33(9).
- Dalla Pozza R, Beverlein A, Thilmany C, Weissenbacher C, Netz H, Schmidt H et al. The effect of cardiovascular risk factors on the longitudinal evolution of the carotid intima medial thickness in children with type 1 diabetes mellitus. *Cardiovasc Diabetol* 2011;10:53.
- Lorenz MW, von Kegler S, Steinmetz H, Markus HS, Sitzer M. Carotid intima-media thickening indicates a higher vascular risk across a wide age range: prospective data from the Carotid Atherosclerosis Progression Study (CAPS). *Stroke* 2006; 37:87-92.
- Järvisalo MJ, Jartti L, Näntö -Salonen K, Irjala K, Rönnemaa T, Hartiala JJ et al. Increased aortic intima-media thickness: a marker of preclinical atherosclerosis in high-risk children. *Circulation* 2001;104:2943-2947.
- Atabek ME, Kurtoglu S, Pirgon O, Baykara M. Arterial wall thickening and stiffening in children and adolescents with type 1 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* 2006;74:33-40.
- Järvisalo MJ, Raitakari M, Toikka JO, Putto-Laurila A, Rontu R, Laine et al. Endothelial dysfunction and increased arterial intima-media thickness in children with type 1 diabetes. *Circulation* 2004;109(14):1750-5.
- Meyer AA, Kundt G, Steiner M, Schuff-Werner P, Kienast W. Impaired flow-mediated vasodilation, carotid artery intima-media thickening, and elevated endothelial plasma markers in obese children: the impact of cardiovascular risk factors. *Pediatrics* 2006;117(5):1560-7.
- Dalla Pozza R, Netz H, Schwarz HP, Bechtold S. Subclinical atherosclerosis in diabetic children:

- results of a longitudinal study. *Pediatr Diabetes* 2012;11(2):129-33.
19. Iannuzzi A, Licenziati MR, Acampora C, Salvatore V, Auriemma L, Romano ML et al. Increased carotid intima-media thickness and stiffness in obese children. *Diabetes Care* 2004;27(10):2506-8.
  20. Núñez F, Martínez-Costa C, Sánchez-Zahonero J, Morata J, Chorro FJ, Brines J. Medida de la rigidez de la arteria carótida como marcador precoz de lesión vascular en niños y adolescentes con factores de riesgo cardiovascular. *Rev Esp Cardiol* 2010; 63:1253-60.
  21. Babar GS, Zidan H, Widlansky ME, Das E, Hoffmann RG, Daoud M. Impaired endothelial function in preadolescent children with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2011;34(3):681-5.
  22. Lurbe E, Cifkiva R, Cruickshank JK, Dillon MJ, Ferreira I, Invitti C et al. Sociedad Europea de Hipertensión. Management of high blood pressure in children and adolescents: Recommendations of the European Society of hypertension. *An Pediatr (Barc)* 2010;73(1):51.
  23. Dalla Pozza R, Bechtold S, Bofig W, Putzker S, Kolik-Feldmann R, Netz H, Schwarz HP. Age of onset of type 1 diabetes in children and carotid intima medial thickness. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92(6):2053-7.
  24. Stein JH, Douglas PS, Srinivasan SR, Bond MG, Tang R, Li S, Chen W, Berenson GS. Distribution and cross-sectional age-related increases of carotid artery intima media thickness in young adults: the Bogalusa Heart Study. *Stroke* 2004;35: 2782-2787.
  25. Gunczler P, Lanes R, Lopez E, Esaa S, Villarroel O, Revel-Chion R. Cardiac mass and function, carotid artery intima-media thickness and lipoprotein (a) levels in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus of short duration. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2002;15(2):181-6.
  26. Yavuz T, Akcay A, Omeroglu RE, Bundak R, Sükür M. Ultrasonic evaluation of early atherosclerosis in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2002;15(8):1131-6.

# Tiroiditis autoinmune en la infancia

Concepcion Freijo Martin, Maria Laura Bertholt, Ana Rebollo Rebollo

*Endocrinología Pediátrica. Hospital Universitario Marques de Valdecilla. Santander, Cantabria.*

## Resumen

**Objetivo:** describir las tiroiditis autoinmunes (TA) en la infancia diagnosticadas en los últimos años revisando la epidemiología, clínica, analítica y tratamiento.

**Material y Metodos:** Estudio retrospectivo y descriptivo de 77 pacientes, diagnosticados de TA, se analizó edad, sexo, clínica, patologías asociadas y tratamiento. El análisis estadístico se realizó mediante el sistema SPSSv11.

**Resultados:** 77 pacientes, 62 niñas (80.5%)/ 15 niños (19.5%), relación 4.1/1, edad media al diagnóstico 10.6 años (rango 2.3-16) siendo más frecuente entre los 6-12 años 45 (58.4%), antecedentes familiares de enfermedad tiroidea 36 (46.8%). El motivo de consulta fue: obesidad 20 (26%), bocio 13 (16.9), otras patologías previas 12 (15.6%), astenia 10 (13%), talla baja 9 (11.7%), pubertad precoz 5 (6.5%), estreñimiento 2 (2.6%), otros síntomas (alopecia, hipercolesterolemia, reglas irregulares) 6 (7.8%). Los anticuerpos antiperoxidasa fueron positivos en 66 (85.7%) y antitiroglobulina en 46 (61%). El diagnóstico: eutiroides 19 (24.7%), hipotiroides 57 (74%), hipertiroideos 1 (1.3%). El valor medio de T4L en ng/dl y TSH en mUI/ml fue en los eutiroides  $1.07 \pm 0.15$  y  $3.2 \pm 1.5$ , en los hipotiroides  $1.08 \pm 1.36$  y  $49.8 \pm 119.8$  y el hipertiroideo 6.3 y 0.04 respectivamente. La ecografía (realizada en 65), fue positiva en 45 (58.4%). La tiroglobulina (medida en 45) fue elevada en 11 (24.4%). Recibieron trata-

miento los hipotiroides con levotiroxina dosis  $1.07 \pm 0.42$   $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{día}$  y, el hipertiroideo, metimazol.

**Conclusiones:** La TA afecta con mayor frecuencia al sexo femenino siendo mayor la incidencia a partir de 6 años. Los síntomas más frecuentes son obesidad, bocio y la presencia de otras patologías autoinmunes asociadas. La forma de presentación más frecuente es el hipotiroidismo. Los anticuerpos antiperoxidasa positivos son los que con mayor frecuencia aparecen y por tanto el método diagnóstico más eficaz. Es necesario un seguimiento por el endocrinólogo infantil mientras los anticuerpos se mantengan positivos.

**Palabras clave:** tiroiditis autoinmune, anticuerpos antitiroglobulina y anticuerpos antiperoxidasa.

## Autoimmune thyroiditis in childhood Abstract

**Objective:** describe the autoimmune thyroiditis (TA) in child diagnosed in recent years reviewing the epidemiology, clinical, analytical results and treatment.

**Material and methods:** Retrospective descriptive study of 77 patients, diagnosed with TA, analyzing the age, sex, clinical presentation, associated pathology and treatment. The statistical analysis was performed using the SPSSv11 system.

**Results:** 77 patients, 62 females (80.5%), 15 males (19.5%), 4.1/1 ratio, average age to the diagnosis 10.6 years (range 2.3-16) being more frequent between 6-12 years 45 (58.4%), family history of thyroid disease 36 (46.8%). The reason of inquiry was: Obesity 20 (26%), goiter 13 (16.9), other pathologies previous 12 (15.6%), asthenia 10 (13%), short stature 9 (11.7%), precocious puberty 5 (6.5%), constipation 2 (2.6%), other symp-

## Correspondencia:

Concepcion Freijo Martin  
Endocrinología Pediátrica  
Hospital Universitario Marques de Valdecilla  
Cazoña s/n. 39011 Santander  
Tel: 661932185  
E-mail: pedfmc@humv.es

toms (alopecia, hypercholesterolemia, irregular menstruation) 6 (7.8%). Thyroid peroxidase autoantibodies were positive in 66 (85.7%) and thyroglobulin autoantibodies in 46 (61%). The diagnosis was: euthyroidism 19 (24.7%), hypothyroidism 57 (74%), hyperthyroidism 1 (1.3%). The average value of T4L in ng/dl and TSH in mIU/ml was in euthyroid 1.07±0.15 and 3.2±1.5, hypothyroid 1.08±1.36 and 49.8±119.8, hyperthyroid 6.3 and 0.04, respectively. The Ultrasound (performed in 65), was positive in 45 (58.4%). Thyroglobulin (measured at 45) was elevated in 11 (24.4%). They received treatment the hypothyroid with levothyroxine dose 1.07±0.42 µg/kg/day and the hypertyroid metimazol.

**Conclusions:** TA affects with greater frequency to the female being the highest incidence since six years. Symptoms most common are obesity, goiter, and the presence of other associated autoimmune diseases. The most frequent presentation is hypothyroidism. Thyroid peroxidase positives are most frequently appear and therefore the diagnostic method more effective. It necessary a follow-up by paediatric endocrinologist while autoantibodies stayed positives.

**Key Words:** *autoimmune thyroiditis, thyroid peroxidase and thyroglobulin autoantibodies.*

## INTRODUCCIÓN

La glándula tiroidea juega un papel importante en el crecimiento y desarrollo del niño, siendo muy vulnerable a la inflamación por mecanismos inmunológicos originando la entidad conocida como "tiroiditis autoinmune" (TA)<sup>1,2</sup>. La TA representa la patología tiroidea adquirida más frecuente en la infancia<sup>3</sup>. El grado de afectación es variable, lo que originará que el paciente se encuentre eutiroides, hipertiroides o hipotiroides, siendo esta última la forma más frecuente de presentación. El diagnóstico de esta enfermedad requiere siempre la presencia de ac. antiperoxidasa y/o antitiroglobulina. Nuestro objetivo fue analizar dicha patología a partir de los pacientes diagnosticados en nuestra consulta.

## MATERIAL Y METODOS

Se realizó un estudio retrospectivo descriptivo de 77 pacientes menores de 16 años, vistos en la consulta de endocrinología pediátrica de nuestro hospital el último año, diagnosticados de TA, analizándose la edad, sexo, clínica en el momento del diagnóstico, datos analíticos, tratamiento realizado y asociación con otras patologías (diabetes, celiaquía, síndrome de Down). Se estudió la

frecuencia, sexo, la edad agrupada en menores de 6, entre 6 y 12, y mayores de 12 años, los antecedentes familiares, síntomas al diagnóstico más frecuente valorando el peso, la talla, índice de masa corporal (BMI), la presencia de bocio, niveles de hormonas tiroideas T4L (0.8-1.8 ng/dl) y TSH (0.35-5.5 µUI/ml) realizadas por quimioluminiscencia directa mediante el sistema ADVIA Centaur, la tiroglobulina por quimioluminiscencia directa en Inmulate 2000, ac. antiperoxidasa (<90 UI/ml) y antitiroglobulina (<70 UI/ml) por Elisa de Orgentec Diagnostics y la utilidad de la ecografía. El diagnóstico de eutiroides (T4L 0.8-1.8 ng/dl y TSH 0.35-5.5 µUI/ml), hipotiroides TSH >5.5 µUI/ml y/o T4L ≤0.8 ng/dl e hipertiroides TSH <0.35 µUI/ml y T4L >1.8 ng/dl. Asimismo se analizó el número de pacientes tratados con levotiroxina por hipotiroidismo. Solo uno de los pacientes precisó tratamiento con metimazol por hipertiroidismo.

El análisis estadístico se realizó mediante el sistema SPSSv11. Se analizó la media y el rango de las variables cuantitativas y la frecuencia y los porcentajes de las variables cualitativas, correlacionándolas entre ellas.

## RESULTADOS

El estudio incluye 77 pacientes, 62 niñas (80.5%) y 15 niños (19.5%), ratio 4.1/1, la edad media al diagnóstico fue 10.63 años (rango 2.3-16), siendo la distribución por edades: <6años 4 (5.2%), entre 6 y 12 años 45 (58.4%) y >12 años 28 (36.4%) (Tabla 1).

Los síntomas más frecuentes al diagnóstico : obesidad (n:20, 26%) con un índice de masa corporal (IMC) media de 25.9 (rango 22-30.7), la presencia de bocio (n:13, 16.9%), asociado a otras patologías como diabetes, celiaquía o síndrome de Down (n:12, 15.6%), astenia (n:10, 13%), talla baja (n:9, 11.7%) DE media -2.45 (rango -2 y -3.17), pubertad precoz (n:5, 6.5%), estreñimiento (n:2, 2.6%), ciclos menstruales irregulares (n:2, 2.6%), hipercolesterolemia (n:2, 2.6%) y alopecia (n:2, 2.6%) (Tabla 1).

Se diagnosticó eutiroides 19 (24.7%), hipotiroides 57 (74%), e hipertiroides 1 (1.3%). El valor medio de T4L medido en ng/dl y TSH en mIU/ml, fue en los eutiroides T4L 1.07±0.15 y la TSH 3.2±1.5, en los hipotiroides T4L 1.08±1.36 y TSH 49.8±119.8 y en el hipertiroides T4L 6.3 y TSH 0.04 (Tabla 2).

En 36 (47%) pacientes existían antecedentes familiares de enfermedad tiroidea, siendo 31 (86%) de ellos hipotiroides.

**Tabla 1.** Características de los 77 pacientes diagnosticados de tiroiditis autoinmune.

| Características                         | Valores        |
|---|----------------|
| <b>Sexo</b>                             |                |
| Niñas                                   | 62 (80.5%)     |
| Niños                                   | 15 (19.5%)     |
| Niñas/niños                             | 4.1/1          |
| <b>Edad</b>                             |                |
| Edad media                              | 10.63 (2.3-16) |
| < 6 años                                | 4 (5.2%)       |
| 6-12 años                               | 45 (58.4%)     |
| >12 años                                | 28 (36.4%)     |
| <b>Clínica al diagnóstico</b>           |                |
| Obesidad                                | 20 (26%)       |
| Bocio                                   | 13 (16.9%)     |
| Patología asociada                      | 12 (15.6)      |
| Astenia                                 | 10 (13%)       |
| Talla baja                              | 9 (11.7%)      |
| Pubertad precoz                         | 5 (6.5%)       |
| Estreñimiento                           | 2 (2.6%)       |
| Reglas irregulares                      | 2 (2.6%)       |
| Hipercolesterolemia                     | 2 (2.6%)       |
| Alopecia                                | 2 (2.6%)       |
| <b>Estudio de anticuerpos positivos</b> |                |
| Ac. antiperoxidasa                      | 66 (85.7%)     |
| Ac. antitiroglobulina                   | 47 (61%)       |

**Tabla 2.** Diagnóstico (T4L valor normal 0.8-1.8 ng/dl. TSH valor normal 0.35-5.5 mcrUI/ml).

|     | Eutiroideos | Hipotiroideos | Hipertiroideos |
|-----|-------------|---------------|----------------|
|     | 19 (24.7%)  | 57 (74%)      | 1 (1.3%)       |
| TSH | 3.2±1.5     | 49.8±119.8    | 0.04           |
| T4L | 1.07±0.15   | 1.08±1.36     | 6.3            |

Respecto a los resultados del laboratorio los ac antiperoxidasa fueron positivos en 66 (85.7%) y los antitiroglobulina en 47 (61%). La tiroglobulina (medida en 45) fue elevada en 11 (24.4%).

La ecografía se realizó en 65 pacientes, confirmando la tiroiditis en 45 (69.2%).

Todos los hipotiroideos recibieron tratamiento con levotiroxina (dosis media 1.07±0.42 µg/kg/día) y, el paciente hipertiroideo, metimazol a una dosis de 0.6 mg/kg/día.

## DISCUSIÓN

La Tiroiditis Autoinmune representa un patología frecuente sobre todo en el sexo femenino, en nuestro estudio la relación mujer/varón fue 4.1/1, similar a otros autores<sup>1,5</sup>, aunque se desconoce la causa, parece tener relación con el cromosoma X o con las concentraciones de estrógenos<sup>2,6</sup>, este hecho podría relacionarse con la edad media al diagnóstico de 10.63 años, es decir cuando inician la pubertad.

La presencia de antecedentes familiares (53.2%) tan elevada indica claramente el origen autoinmunitario de la enfermedad<sup>4</sup>.

Dentro de los datos clínicos por los que se llegó al diagnóstico, el más frecuente fue la obesidad con un IMC medio de 25.9, en segundo lugar la presencia de bocio 13 (16.9%), sin embargo en la exploración posterior en la consulta el bocio estaba presente en 33 (43%), lo que nos obliga a indicar la exploración rutinaria de dicha glándula<sup>1</sup>. La asociación con otras patologías nos indica la importancia de realizar estudios de la función tiroidea para detectarlos lo más precozmente posible.

El uso de la ecografía no debe ser una prueba diagnóstica rutinaria ya que lo verdaderamente importante son la presencia de los ac antitiroglobulina o antiperoxidasa.

El tratamiento con levotiroxina resultó eficaz en los pacientes hipotiroideos, mejorando los síntomas clínicos y en los eutiroideos se realizó un seguimiento en la consulta mientras los ac. se mantenían positivos.

## Referencias Bibliográficas

- De Vries L, Bulvik S, Phillip. Chronic autoimmune thyroiditis in children and adolescents: at presentation and during long-term follow-up. *Arch Dis Child* 2009;94:33-7.
- Saranac L, Zivanovic S, Bjelakovic B, et al. Why is the thyroid so prone to autoimmune disease? *Horm Reserch Pediatr* 2011;75:157-65.
- Demirbilek H, Kandemir N, Gonc En, et al. Hashimoto thyroiditis in children and adolescents: a retrospective study on clinical, epidemiological and laboratory properties of the disease. *J Pediatr Endocrinol* 2007;20:1199-205.
- Segni M, Wood J, Pucarelli I, et al. Clustering of autoimmune thyroid diseases in children and adolescents: a study of 66 families. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2001;14:1271-5.
- Manepää J, Raayikka M, Räsänen J, et al. Natural course of juvenile autoimmune thyroiditis. *J Pediatr* 1985;107:889-04.

6. Ozcelik T, Uz E, Akyerdi CB, et al. Evidence from autoinmune thyroiditis of skewed X-chromosome inactivation in female predisposition to autoimmunity. *Eur J Hum Genet* 2006;14:791-7.

# Presencia de anticuerpos anti células parietales gástricas en niños y adolescentes con enfermedad tiroidea autoinmune

Mariona Bonet Alcaina<sup>1</sup>, María Victoria Borrás-Pérez<sup>2</sup>, Raquel Corripio Collado<sup>3</sup>,  
María Escolà Llop<sup>4</sup>, Marta Murillo Vallés<sup>5</sup>, Sandra Ortigosa Gómez<sup>1</sup>, Pilar Ruiz-Cuevas García<sup>6</sup>,  
Consuelo Sánchez Garre<sup>7</sup>, Meritxell Torrabías Rodas<sup>8</sup>

<sup>1</sup>Unidad de Endocrinología Pediátrica. Hospital Parc Salut Mar. Barcelona.

<sup>2</sup>Unidad de Endocrinología Pediátrica. Hospital General de Granollers. Granollers. Barcelona.

<sup>3</sup>Unidad de Endocrinología Pediátrica. Hospital de Sabadell. Corporació Universitària Parc Taulí. Universitat Autònoma de Barcelona. Sabadell, Barcelona.

<sup>4</sup>Unidad de Endocrinología Pediátrica. Hospital Joan XXIII. Tarragona.

<sup>5</sup>Unidad de Endocrinología Pediátrica. Hospital Universitari Germans Trias i Pujol. Badalona. Barcelona.

<sup>6</sup>Unidad de Endocrinología Pediátrica. Clínica Girona. Girona.

<sup>7</sup>Unidad de Endocrinología Pediátrica. Hospital de Terrassa. Terrassa, Barcelona.

<sup>8</sup>Unidad de Endocrinología Pediátrica. Hospital General de Vic. Vic. Barcelona.

## Resumen

**Introducción:** La asociación entre gastritis autoinmune (GAI) y enfermedad tiroidea autoinmune (ETAI) ha sido poco estudiada en la infancia. Hay autores que aconsejan la determinación de anticuerpos contra las células parietales gástricas (ACPG), marcador inmunológico de GAI, al diagnóstico de ETAI y, en caso de positividad, la determinación de gastrina. La hipergastrinemia establece la indicación de valoración histológica.

**Objetivos:** Determinar la frecuencia de ACPG en niños y adolescentes con ETAI, averiguar si la positividad de ACPG se asocia a hipergastrinemia y valorar las posibles manifestaciones clínicas de la asociación entre ETAI y ACPG.

**Material y métodos:** Estudio multicéntrico de un grupo de 57 pacientes afectados de ETAI: 39 con tiroiditis linfocitaria crónica y 18 con enfermedad de Graves. Se determinaron los niveles de ACPG en todos y gastrina en 32. Se practicó gastroscopia en 3 pacientes con ACPG positivos e hipergastrinemia.

**Resultados:** Se detectaron ACPG positivos en 4 adolescentes: 2 con enfermedad de Graves y 2 afectados de tiroiditis linfocitaria crónica, con edades comprendidas entre los 13 y los 18 años. Todos ellos presentaban hipergastrinemia. Tres de los pacientes con ACPG positivos tenían ferropenia. Se practicaron 3 gastroscopias, en 2 se confirmó por histología gastritis atrófica y en una de ellas presencia de *Helicobacter pylori*.

**Conclusiones:** La asociación entre GAI y ETAI está ya presente en adolescencia. Por ello aconsejamos su investigación mediante la determinación de ACPG y gastrina, y en presencia de ACPG e hipergastrinemia, confirmación histológica. Dada la edad de los pacientes en los que se confirmó GAI sugerimos que se realice el estudio cuando los pacientes presenten clínica asociada, y si esto no

## Correspondencia:

Mariona Bonet Alcaina.  
Unidad de Endocrinología Pediátrica.  
Hospital Parc Salut Mar.  
Paseo Marítim nº 25-29. 08003 Barcelona.  
Tel: 606684964  
E-mail: 18541@parcdesalutmar.cat  
E-mail: 12266wcl@comb.cat

ocurre, diferirlo hasta el momento previo al paso al servicio de adultos.

**Palabras clave:** Enfermedad tiroidea autoinmune, gastritis crónica autoinmune, anticuerpos contra células parietales gástricas.

### **Presence of anti-gastric parietal cell antibodies in children and adolescents with autoimmune thyroid disease**

#### **Abstract**

**Introduction:** *The association between autoimmune gastritis (AIG), and autoimmune thyroid disease (AITD) in childhood has been scarcely studied. Some authors advocate for the determination of anti-gastric parietal cells antibodies (PCA), the AIG immune marker, at the moment of diagnosis of AITD, and to measure the levels of gastrin, when PCA are present. Gastroscopy and histological assessment is recommended when increased gastrin plasma levels are found.*

**Objectives:** *To determine the frequency of PCA in children and adolescents with AITD, to investigate the correlation between PCA positivity and hypergastrinemia, and to evaluate the possible clinical manifestations of such association.*

**Methods:** *Multicenter study of a group of 57 patients affected by AITD: 39 with chronic lymphocytic thyroiditis and 18 with Graves' disease. PCA were determined in all 57 patients and gastrin in 32. Gastroscopy was performed in 3 of the 4 patients with positive PCA and hypergastrinemia.*

**Results:** *Four teenagers tested positive for PCA: two suffered from Graves' disease and two affected by chronic lymphocytic thyroiditis (age at sampling 13-18 years old). All four had hypergastrinemia. Three patients with positive PCA had also iron deficiency. Atrophic gastritis was observed in 2 of the 3 gastroscopies performed and in 1 of them, tissue staining for Helicobacter pylori was positive.*

**Conclusions:** *The relationship between AITD and AIG is already present at adolescence. Therefore in teenagers with AITD we recommend testing for PCA and gastrin when these are positive. If the patient has PCA and high levels of gastrin histological assessment is recommended.*

*Considering the age of the patients in which we found AITD and AIG, we recommend postponing test until patient are transfered to adult endocrinology units, or, of course, earlier if patients exhibits associated symptoms.*

**Key Words:** *Autoimmune thyroid disease, autoimmune gastritis, gastric parietal cell antibodies.*

## **INTRODUCCIÓN**

La enfermedad tiroidea autoinmune (ETAI) constituida por la tiroiditis linfocitaria crónica y la enfermedad de Graves se asocia frecuentemente a otras enfermedades, con las que comparte una misma etiología autoinmune, como la enfermedad celíaca y la diabetes mellitus tipo 1 (DM1). Sin embargo su asociación con la gastritis autoinmune (GAI) es menos conocida y por ello menos investigada.

La GAI anteriormente conocida como gastritis crónica atrófica tipo A, es una entidad con cierto fondo hereditario que afecta al cuerpo y fundus gástrico, respetando el antro. Sus características principales se resumen en la Tabla 1<sup>(1)</sup>. En la mucosa del cuerpo y fundus gástricos se alojan las glándulas oxínticas constituidas por distintos tipos de células, entre ellas las células parietales, responsables de la secreción de ácido clorhídrico (HCl) y de factor intrínseco, y las células principales que secretan pepsinógeno I. La secreción de HCl está regulada entre otros mecanismos por la gastrina que la estimula, y la somatostatina que la inhibe<sup>(2)</sup>.

En un 60-85% de los pacientes afectados de GAI se detectan en suero anticuerpos contra las células parietales (ACPG) siendo estos su principal marcador inmunológico y en una menor proporción (del 30 al 50%), anticuerpos contra el factor intrínseco. Los ACPG tiene como diana antigénica la bomba

**Tabla 1.** Características de la gastritis autoinmune.

|   |
|---|
| Atrofia de fundus y cuerpo gástricos, respetando antro                |
| Anticuerpos frente a células parietales gástricas y factor intrínseco |
| Hipo o aclorhidria  |
| Hipergastrinemia  |
| Disminución del pepsinógeno I plasmático                              |
| Anemia perniciosa por déficit de vitamina B12                         |
| Anemia ferropénica  |
| Asociación con enfermedades endocrinas autoinmunes:                   |
| Diabetes mellitus tipo 1, enfermedad tiroidea autoinmune              |
| Enfermedad de Addison, síndrome poliglandular autoinmune tipo I y II. |

de protones (ATPasa H<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>) de las células parietales lo que produce hipo o aclorhidria. La pérdida de retroalimentación negativa que ejerce el HCl sobre la secreción de gastrina determina hipergastrinemia. El ataque inmune que sufren las glándulas oxínticas ocasiona también la disminución de pepsinógeno I y de factor intrínseco, necesario para la absorción de vitamina B12<sup>(1)</sup>.

La GAI tiende a evolucionar hacia atrofia de la mucosa gástrica, cursando inicialmente con anemia ferropénica, y en un estadio avanzado de la enfermedad con anemia perniciosa y un incremento del riesgo de tumores gástricos malignos: adenocarcinoma y tumor carcinoide, relacionados con metaplasia intestinal e hiperplasia de células enterocromafines, de ahí la importancia de su diagnóstico precoz<sup>(3)</sup>. Se postula que este proceso inmune podría ser facilitado, a través de diferentes mecanismos, por la infección por *Helicobacter pylori* (Figura 1)<sup>(4)</sup>.

En adultos se conoce desde hace tiempo la asociación entre la GAI y la ETAI, habiéndose descrito que hasta un 40% de pacientes con GAI presentan de forma asociada ETAI<sup>(4)</sup>. Sin embargo existen pocos estudios realizados en edad pediátrica por lo que el objetivo de nuestro trabajo ha sido conocer la frecuencia de esta asociación, sus posibles manifestaciones clínicas, y determinar si estaría indicado incluir su investigación en pacientes con ETAI.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Se trata de un estudio descriptivo transversal multicéntrico (8 centros sanitarios del área de Cataluña) en el que se reclutaron 57 pacientes diagnosticados de ETAI (43 mujeres y 14 varones) por presentar hipertiroidismo o hipotiroidismo asociado a presencia de anticuerpos estimulantes del receptor de TSH, anticuerpos contra la peroxidasa o anticuerpos frente a la tiroglobulina. De ellos, 39 estaban afectados de tiroiditis linfocitaria crónica (28 mujeres, 11 varones con edades comprendidas entre 5 y 17 años) y 18 con enfermedad de Graves (15 mujeres, 3 varones con un rango de edad de 6-19 años). En todos, en el análisis de control de hormonas tiroideas, se añadió la determinación de ACPG y en 32 pacientes la determinación de gastrina. La determinación de ACPG se realizó en todos los casos por inmunofluorescencia. Se practicó gastroscopia en tres pacientes con ACPG positivos e hipergastrinemia. Se evaluó también edad al diagnóstico de ETAI, los años de evolución al inicio del estudio, la presencia de otras enfermedades autoinmunes y la clínica asociada.

## RESULTADOS

Se detectaron ACPG positivos en 4 de los 57 pacientes estudiados (7%) (Tabla 2). La edad del grupo de pacientes con ACPG positivos fue algo superior al grupo con ACPG negativos, no llegando esta diferencia a alcanzar significación estadística.

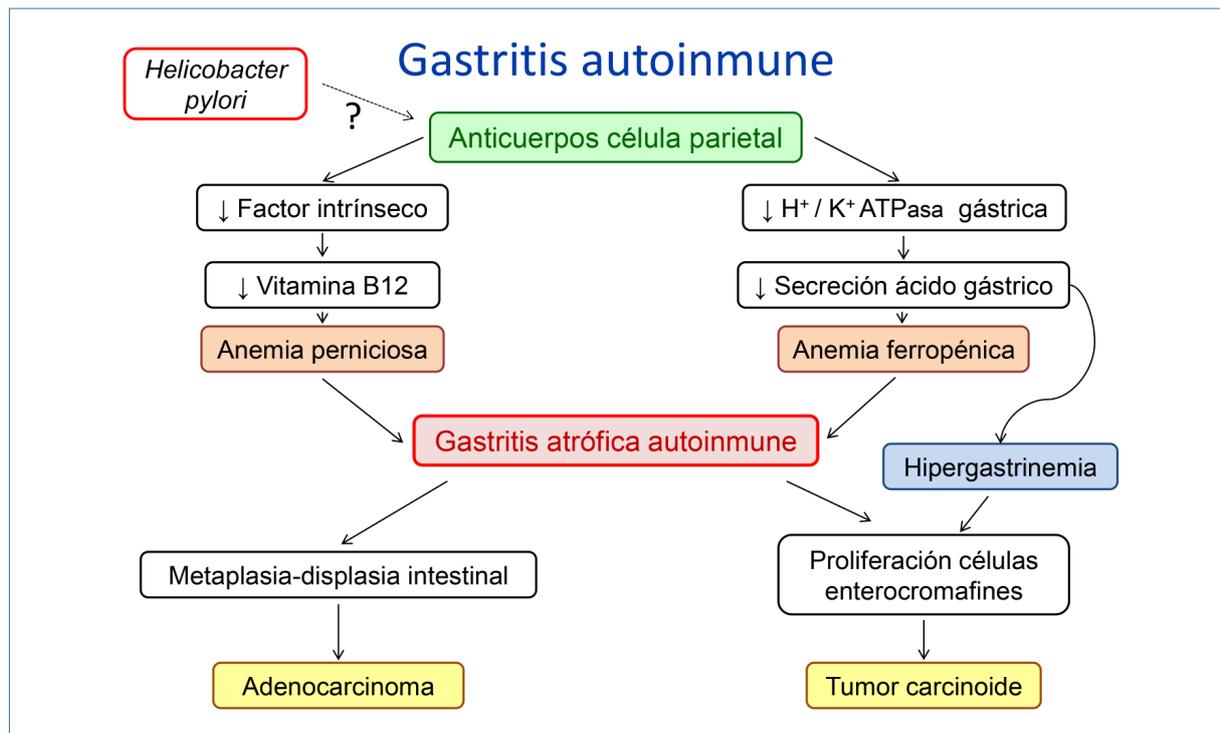


Figura 1. Etiopatogenia de la Gastritis autoinmune.

Como única clínica asociada se detectó ferropenia en 3 pacientes con ACPG positivos.

Todos los pacientes con ACPG positivos presentaron hipergastrinemia, siendo la cifra de gastrina significativamente más elevada que la del grupo con ACPG negativos. En el grupo de ACPG negativos se determinó la gastrinemia en 28 de los 53, y en 2 casos los valores de gastrina fueron ligeramente superiores al valor máximo de normalidad. En el grupo de ACPG positivos se determinó además, el ni-

vel de pepsinógeno I en 3 de los 4 pacientes, encontrándose valores disminuidos en todos ellos.

La ETAI se encontraba asociada a otras enfermedades autoinmunes en 7 pacientes, todos ellos con ACPG negativos, (DM1 en 3 casos, enfermedad celíaca en 1 y vitíligo en 3).

Se practicó endoscopia digestiva alta en 3 de los pacientes con ACPG positivos y en 2 se confirmó gastritis crónica (Tabla 3). Uno de ellos, (paciente nº 2) adolescente mujer de 18 años de edad diagnosticada a los 14 de enfermedad de Enfermedad de Graves, la histología realizada detectó gastritis crónica moderada e hiperplasia neuroendocrina micronodulillar unido a la presencia de escasos gérmenes compatibles con *H. pylori*. Tras realizar tratamiento erradicador de dicha infección con resultado positivo (Test de ureasa negativo), persistió la hipergastrinemia, por lo que se solicitó, para descartar tumor carcinoide, cromogranina A y gammagrafía con ocreótido, no evidenciándose proceso tumoral neuroendocrino. En el paciente nº 3 la endoscopia se realizó sin sedación y el informe refiere que por problemas técnicos, el resultado no fue concluyente.

Tabla 2. Características clínicas de los pacientes.

|                                 | ACPG (+)       | ACPG (-)   | P-valor |
|---------------------------------|----------------|------------|---------|
| Número                          | 4              | 53         |         |
| Mujer / Hombre                  | 3 / 1          | 40 / 13    |         |
| Tiroiditis linfocitaria crónica | 2              | 37         |         |
| E. Graves                       | 2              | 16         |         |
| Edad diagnóstico (años)         |                |            |         |
| Med (P25-P75)                   | 14 [11-15]     | 11 [9-14]  |         |
| Años evolución                  |                |            |         |
| Med (P25-P75)                   | 2 [2-4]        | 2 [0,7-3]  |         |
| Enfermedades asociadas          |                |            |         |
| Diabetes mellitus tipo 1        |                | 3          |         |
| Vitíligo                        |                | 3          |         |
| Enfermedad celíaca              |                | 1          |         |
| S. Down                         |                | 1          |         |
| S. DiGeorge                     |                | 1          |         |
| Gastrina (pg/ml)                | 918 [306-1350] | 40 [26-59] | < 0,001 |
| Med (P25-P75)                   |                |            |         |
| Ferropenia                      | 3              | 1          |         |

ACPG: anticuerpos contra las células parietales gástricas.

## DISCUSIÓN

La prevalencia de ACPG en nuestra serie de pacientes con ETAI es del 7%, inferior al 30% publicado con anterioridad por otros autores<sup>(5)</sup>, superior al observado en población de niños y adolescentes sanos<sup>(6)</sup> y similar al descrito en niños con otras patologías autoinmunes como DM tipo 1<sup>(7)</sup>.

Aunque algunos autores opinan que la GAI se asocia más frecuentemente a enfermedad de Graves<sup>(5)</sup>, en nuestro grupo la prevalencia de ACPG positivos

Tabla 3. Pacientes con ACPG positivos e hipergastrinemia.

|   | Sexo | ETAI   | Edad diagnóstico ETAI (años) | Edad estudio (años) | ACPG v.n. < 1/20 | Gastrina (pg/ml) v.n. 13-115 | Pepsinógeno I (ng/ml) v.n. 50-310 | Hb (g/dl) | Ferritina (ng/ml) v.n. 15-90 | Histología  |
|---|------|--------|------------------------------|---------------------|------------------|------------------------------|-----------------------------------|-----------|------------------------------|---|
| 1 | M    | Graves | 11                           | 13                  | 1/640            | 211                          |                                   | 11,8      | 6,6                          | No realizada  |
| 2 | M    | Graves | 14                           | 18                  | 1/320            | 591                          | 16,8                              | 11,3      | 8,5                          | Gastritis crónica ++<br>Hp+<br>Hiperplasia neuroendocrina micronodulillar |
| 3 | M    | TLC    | 14                           | 18                  | 1/2560           | 1384                         | 36,7                              | 11,5      | 11                           | No concluyente  |
| 4 | V    | TLC    | 13                           | 17                  | 1/2560           | 1245                         | 18                                | 15,3      |                              | Gastritis crónica +<br>Hp-  |

v.n.: valor normal; M: Mujer; V: Varón; TLC: Tiroiditis linfocitaria crónica; Hb: Hemoglobina; Gastritis crónica: + leve, ++ moderada; Hp: *H. pylori*.

fue similar en tiroiditis linfocitaria crónica que en enfermedad de Graves, al igual que lo publicado en otras series de pacientes adultos<sup>(6)</sup>.

La presencia de ACPG aumenta con la edad<sup>(3)</sup>. En población adulta se ha observado que la presencia de ACPG en la tercera década alcanza al 2,5% de la población, incrementándose hasta el 9,6% en la octava década<sup>(1)</sup>. En la edad pediátrica, la edad más joven en la que se ha publicado la asociación de GAI y ETAI fue una niña de 11 años<sup>(9)</sup>. En nuestro estudio la edad mínima, en la que se observó dicha positividad fue de 13 años; una adolescente mujer con más de dos años de evolución desde el diagnóstico de ETAI, similar al único caso publicado en nuestro país<sup>(10)</sup>.

La GAI es un proceso que se desarrolla de forma lenta y silente por lo que la clínica puede tardar años en aparecer<sup>(2,3)</sup>. Una de sus manifestaciones más precoces y frecuentes es la anemia ferropénica, que se observa en un 20-40% de los pacientes con GAI. A pesar de que el hierro no se absorbe en el estómago, el HCl facilita su absorción al liberarlo de su unión a proteínas y además favorecer el paso de ion férrico a ion ferroso<sup>(1)</sup>.

Se ha descrito una relación entre ACPG y ferritina siendo los pacientes con ACPG positivos, los que muestran valores de ferritina más bajos<sup>(6)</sup>. En nuestro estudio, tres de los cuatro pacientes con ACPG positivos mostraron diversos grados de ferropenia sin otra sintomatología asociada.

La anemia perniciosa, consecuencia de la disminución de factor intrínseco y de la falta de absorción de vitamina B12, es la manifestación más típica de la GAI pero sólo se detecta en un 15-25% de los casos y tarda 30-40 años en producirse, no habiéndose descrito casos en series pediátricas.

De lo anterior se deduce, que dada la escasa sintomatología de la GAI en sus fases tempranas, es importante para su detección precoz el disponer de marcadores biológicos, en este caso inmunológicos (los ACPG), que manifiesten su presencia en ausencia de clínica. La determinación de ACPG puede realizarse por inmunofluorescencia o por ELISA aconsejándose en la literatura este último, por ser un método cuantitativo, más sensible y menos subjetivo que el primero<sup>(3,1)</sup>. En nuestra serie sin embargo, los ACPG fueron determinados por inmunofluorescencia.

Algunos autores aconsejan que dado que la positividad de los ACPG en la GAI no es del 100%, se debe asociar a la determinación de los ACPG la cuantificación de gastrina<sup>(10)</sup>. Del mismo modo que los ACPG son el marcador inmunológico de GAI, la hipergastrinemia unida a disminución del pepsinó-

geno I constituyen los marcadores bioquímicos de GAI. En nuestra serie encontramos hipergastrinemia en todos los pacientes con ACPG positivos, lo que confirma la asociación, ya descrita, entre ACPG y gastrina<sup>(6)</sup>.

El método que confirma la gastritis atrófica es la biopsia de la mucosa gástrica tomada mediante endoscopia digestiva alta. La ausencia de clínica y siendo la gastroscopia un procedimiento invasivo que requiere en muchas ocasiones sedación, hace difícil su planteamiento como exploración a realizar a todo paciente con ACPG positivos. Segni en una serie de 39 pacientes pediátricos con ETAI y ACPG positivos, realiza 18 gastroscopias encontrando GAI sólo en 5 pacientes, 4 de los cuales presentaban hipergastrinemia y bajos niveles de pepsinógeno I, por lo que establece que es la presencia conjunta de positividad de ACPG e hipergastrinemia lo que hace aconsejable la realización de endoscopia digestiva alta<sup>(5)</sup>.

Se practicó una gastroscopia a 3 de los 4 pacientes con ACPG positivos, y en dos se confirmó la presencia de gastritis crónica, en un caso asociada a presencia de gérmenes compatibles con *H. pylori*. La asociación entre GAI e infección por *H. pylori* ha sido descrita por diferentes autores<sup>(1,2,5,7,8)</sup> y se discute si la infección por este microorganismo desempeña algún papel en la aparición de la GAI. Una de las posibles hipótesis que se postulan es que exista algún tipo de mimetismo molecular entre estructuras antigénicas bacterianas y ciertas proteínas de las células de la mucosa gástrica. Dado que la infección por *H. pylori* puede cursar con hipergastrinemia y evoluciona también a atrofia de la mucosa gástrica sería recomendable descartar y tratar dicha infección antes de realizar la endoscopia en búsqueda de GAI, en pacientes con ACPG positivos<sup>(6)</sup>.

De nuestro estudio se deduce que la investigación de GAI debería incluirse en el protocolo de seguimiento de adolescentes con ETAI aunque dado el pequeño número de nuestra muestra, sería recomendable la realización de estudios longitudinales con un mayor número de pacientes, para poder asegurar de forma más precisa cuándo y con qué frecuencia debería realizarse dicha búsqueda.

## CONCLUSIONES

La asociación entre GAI y ETAI puede estar ya presente en la adolescencia. Por ello aconsejamos su investigación mediante la determinación de ACPG y gastrina, y en presencia de ACPG e hipergastrinemia recomendamos la confirmación histológica. Dada la edad de los adolescentes en los que se encontró GAI, una opción sería diferir el estudio hasta el momento de la transferencia del paciente

al servicio de adultos, o antes si aparece clínica asociada.

### Referencias Bibliográficas

1. De Block C, De Leeuw I, Van Gaal L. Autoimmune Gastritis in Type 1 Diabetes: A Clinically Oriented Review. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93:363-71.
2. Sánchez-Fayos Calabuig P, Martín Relloso MJ, Porres Cubero JC. La mucosa gástrica como estructura diana de agresiones proinflamatorias persistentes: modelos patogénicos de gastritis crónica. *Gastroenterol Hepatol* 2009;32:294-306.
3. Iozzoli R, Kodermaz G, Perosa AR, Tampona M, Zucano A, Antico A et al. Autoantibodies to parietal cells as predictors of atrophic body gastritis: A five-year prospective study in patients with autoimmune thyroid diseases. *Autoimmunity Reviews* 2010;10:80-3.
4. Lahner E, Centanni M, Agnello G, Gargano L, Vannella L, Iannoni C et al. Occurrence and Risk Factors for Autoimmune Thyroid Disease in Patients with Atrophic Body Gastritis. *The American Journal of Medicine* 2008;121:136-41.
5. Segni M, Borrelli O, Pucarelli I, Delle Fave G, Pasquino AM, Annibale B. Early Manifestations of Gastric Autoimmunity in Patients with Juvenile Autoimmune Thyroid Diseases. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:4944-8.
6. Fröhlich-Reiterer E.E, Huber J, Katz H, Suppan E, Obermayer-Pietsch B, Deutschmann A et al. Do Children And Adolescents With Type 1 Diabetes Mellitus Have A Higher Frequency of Parietal Cell Antibodies Than Healthy Controls? *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2011;52(5):558-62.
7. Kakleas K, Kostaki M, Critselis E, Karayianni C, Giannaki M, Anyfantakis K et al. Gastric Autoimmunity in Children and Adolescents with Type 1 Diabetes: A Prospective Study. *Horm Res Paediatr* 2012;77:121-6.
8. García B, Gimeno JA, Aguillo E, Altemir J, Cabrejas C, Ilundáin A et al. Prevalencia y factores predictivos de la presencia de anticuerpos anti-célula parietal gástrica en la enfermedad tiroidea autoinmune. *Endocrinol Nutr* 2010;57:49-53.
9. Vaterlaws A. Gastric Atrophy in Childhood. *Arch Dis Child* 1969;44:710-4.
10. Pita F, Crespo D, Iglesias C, Rodríguez A, Rodríguez M.D Enfermedad tiroidea autoinmunitaria: posibilidad de asociación a gastritis autoinmunitaria. *An Pediatr (Barc)* 2009;71:240-3.
11. Checchi S, Montanaro A, Ciuoli C, Brusco L, Pasqui L, Fioravanti C et al. Prevalence of Parietal Cell Antibodies in a Large Cohort of Patients with Autoimmune Thyroiditis. *Thyroid* 2010;20:1385-9.

# Diagnóstico de Síndrome de Kallmann en varones durante el periodo neonatal: revisión de los últimos 15 años

Ariadna Campos Martorell, Laia Vega Puyal, María Clemente León, Diego Yeste Fernandez, Maria Angeles Albisu Aparicio, Antonio Carrascosa Lezcano

*Unidad de Endocrinología Pediátrica. Departamento de Pediatría. Hospital Universitari Vall d'Hebron (UAB). Barcelona.*

## Resumen

El síndrome de Kallmann (SK) es un hipogonadismo hipogonadotropo clásicamente asociado a trastornos olfatorios. Presenta gran heterogenicidad clínica y se ha relacionado con diferentes genes. Puede asociar anomalías renales, neurológicas y audiométricas. El diagnóstico suele realizarse por retraso puberal siendo excepcional en los primeros meses de vida. El objetivo de nuestro trabajo es estudiar las características clínicas y bioquímicas de 4 casos de SK diagnosticados durante el primer año de vida en nuestro hospital.

## Materiales y métodos

Revisión de historias clínicas con diagnóstico de SK en los últimos 15 años en hospital de tercer nivel: cuatro varones con presentación en los primeros cuatro meses de vida. Se recoge la edad y las características de los genitales al diagnóstico, los valores hormonales basales y tras test beta-HCG y se describen anomalías fenotípicas asociadas y los hallazgos en resonancia magnética. Se realizó estudio genético del gen KAL-1 en 3 pacientes y estudio audiométrico en uno de ellos.

## Resultados

Datos clínicos al diagnóstico: micropene (n=4), criptorquidia unilateral (n=1) o bilateral (n=1), testes pequeños (n=1). Analítica hormonal basal: testosterona (<20 ng/dl, n=4), LH (<0'38/L, n=4), FSH (<2'2UI/L, n=4). Test beta-HCG (3 pacientes test largo de 6 dosis y un paciente test corto de 3 dosis) testosterona intermedia (66-247ng/dl, n=3) y final (441-1078'7ng/dl n=4); aumento del tamaño del pene (> 2'5cm) en 3 pacientes. Resonancia Magnética Craneal: ausencia de tracto y/o bulbos olfatorios (n=4) e hipoplasia vérmix cerebeloso (n=1). Ecografía abdominal: agenesia renal unilateral (n=1). Estudio gen KAL-1 (Xp22.3): (n=3) Se hallaron mutaciones en dos de los tres casos.

## Conclusiones

- La presencia de alteraciones genitales, como micropene, testes pequeños o criptorquídicos, en el recién nacido, constituye un signo de alarma precoz para el diagnóstico de hipogonadismo hipogonadotropo.
- Ante la sospecha diagnóstica de SK, se deben buscar posibles anomalías asociadas. Debería realizarse ecografía renal, resonancia magnética cerebral y estudio audiométrico.
- Con el diagnóstico precoz se puede ofrecer tratamiento que normalice el tamaño del pene precozmente, así como consejo genético.

**Palabras clave:** Kallmann; hipogonadismo hipogonadotropo; anosmia; micropene, criptorquidia

---

## Correspondencia:

Ariadna Campos Martorell.  
Unidad de Endocrinología Pediátrica.  
Departamento de Pediatría.  
Hospital Universitari Vall d'Hebron (UAB). Barcelona.  
E-mail: arcampos@vhebron.net

## *Kallmann's syndrome diagnosis in males at birth: review of the last 15 years*

### **Abstract**

*Kallmann syndrome (KS) is an hypogonadotropic hypogonadism classically associated with olfactory disorders. It presents clinical heterogeneity and has been linked to different genes. It may associate renal, neurological and audiometric abnormalities. The diagnosis is usually performed by delayed puberty and it is exceptional in the first months of life. The aim of our study is to analyze the clinical and biochemical characteristics of 4 cases of KS diagnosed during the first year of life in our hospital*

### **Materials and methods**

*Review of medical reports with a diagnosis of KS in the last 15 years in our hospital: Four males with presentation in the first four months of life. We described the age and characteristics of the genitalia at diagnosis, hormone levels at baseline and after beta-HCG test, associated phenotypic abnormalities and the MRI findings. We performed molecular analysis of KAL-1 in 3 patients and audiometric study in one patient.*

### **Results**

*Clinical data at diagnosis: microphallus (n = 4), unilateral cryptorchidism (n = 1) or bilateral (n = 1), small testis (n = 1). Basal hormone analysis: testosterone (<20 ng / dl, n = 4), LH (<0.38 / L, n = 4), FSH (<2'2UI / L, n = 4). Beta-HCG test (3 patients long test with 6 doses and 1 patient short test with 3 doses) intermediate testosterone (66-247ng/dl, n = 3) and final (441-1078'7ng / dl n = 4), increased penis size (> 2'5cm) in 3 patients. Cranial MRI: no olfactory tract/ or bulbs (n = 4) and cerebellar vermis hypoplasia (n = 1). Abdominal ultrasound: unilateral renal agenesis (n = 1). Study of KAL-1 (Xp22.3) (n = 3) 2 mutations, 1 normal study.*

### **Conclusions**

*- The presence of genital abnormalities in the newborn, microphallus, small testis or cryptorchidism, are an early warning sign for the diagnosis of hypogonadotropic hypogonadism.*

*- If KS is suspected, it's mandatory to look for associated anomalies. Renal ultrasonography, brain MRI and audiometric study should be performed.*

*- With an early diagnosis we can offer treatment to normalize the size of the penis and genetic counseling.*

*Key Words: Kallmann; hypogonadotropic hypogonadism; anosmia.*

## **INTRODUCCIÓN**

El Síndrome de Kallmann (SK) se ha definido clásicamente como la asociación de hipogonadismo hipogonadotrofo con alteraciones olfatorias como anosmia o hiposmia. Esta asociación fue establecida inicialmente por el patólogo español, Maestre de San Juan en 1856, cuando realizando una autopsia a un paciente masculino asoció la presencia de genitales externos subdesarrollados con la ausencia de bulbos olfatorios. Kallmann en 1944 describió el trastorno como un síndrome genético basándose en los informes clínicos de 11 pacientes de tres familias con eunucoidismo y anosmia. En 1963 Morsier y Gauthier sugirieron la disfunción hipotalámica como la etiología del síndrome.

Las características principales del SK son el hipogonadismo hipogonadotrofo y la anosmia, la fisiopatología de los cuales radica en el defecto de migración, desde su origen común, de las neuronas de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH) y de las neuronas olfativas durante el desarrollo embrionario. El hipogonadismo hipogonadotrofo es un trastorno del eje hipotálamo-hipófisis-gonadal que resulta de una insuficiente secreción de GnRH, produciendo una inadecuada gametogénesis y una insuficiente producción de esteroides sexuales. Aunque un micropene o una criptorquidia nos podrían hacer pensar en el diagnóstico de un hipogonadismo hipogonadotrofo en el periodo neonatal, en la mayoría de ocasiones el diagnóstico de SK se realiza durante la adolescencia por un retraso en el desarrollo de los caracteres sexuales secundarios<sup>1</sup>.

Además de las principales características del SK como el hipogonadismo hipogonadotrofo y la anosmia, en el SK se pueden asociar otras muchas anomalías. Las más frecuentes son pérdida de audición, agenesia renal, sincinesia (el movimiento involuntario de una mano cuando la otra se mueve, o movimiento en espejo), anomalías de línea media y disfunción cerebelosa. Con menos frecuencia se han asociado al SK anomalías músculo-esqueléticas, anomalías oculomotoras y cardiopatías. Como muchas de estas anomalías ya están presentes en el momento del nacimiento, nos ofrecen una buena oportunidad para el diagnóstico precoz<sup>1</sup>.

La incidencia del SK es muy superior en el sexo masculino, estimándose de 1 de cada 8.000-10.000 varones, y de 1 de cada 40.000- 50.000 mujeres<sup>2,3</sup>. El patrón de herencia es variable, habiéndose descrito casos de herencia ligada al X, herencia autosómica dominante y herencia autosómica recesiva. Actualmente se conocen siete genes que se han relacionado con el SK (KAL1, FGFR1, PROK2, PROKR2, FGF8, NELF y CHD7), sin embargo, sólo en el 30% de los pacientes con diagnóstico clínico

se llega a encontrar una mutación en uno de estos genes<sup>4</sup>. El gen KAL-1 (Xp 22.3), responsable del SK ligado al X, es el más frecuentemente detectado, en un 10-20% de los casos. KAL-1 codifica para una glicoproteína de la matriz extracelular denominada anosmina-1 que favorece la adhesión celular de las neuronas. En ausencia de dicha proteína no existe el "andamiaje" para la migración de las neuronas productoras de GnRH desde la placoda olfativa hasta el hipotálamo<sup>4</sup>. El gen denominado KAL-2 (8p11.2-12) o FGRF1 se ha detectado en otro 10% de los pacientes diagnosticados de SK. El resto de genes implicados PROK2, PROKR2, FGF8, NELF y CHD7 son los responsables del SK en el restante 10%<sup>4</sup>.

El diagnóstico precoz del SK es importante porque puede ofrecerse tratamiento para normalizar el tamaño del pene desde los primeros meses de vida y realizar consejo genético precoz a la familia.

El objetivo de este trabajo es analizar las características clínicas y bioquímicas de cuatro pacientes con diagnóstico de SK durante los primeros cuatro meses de vida, la clave diagnóstica en todos ellos ha sido la presencia de micropene. Todos ellos presentan anomalías asociadas al SK.

## MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó la revisión sistemática de las historias clínicas con diagnóstico clínico de SK durante los primeros meses de vida durante los últimos 15 años en un hospital de tercer nivel. Se recogieron las variables clínicas (edad, sexo, hallazgos fenotípicos de sospecha), analíticas (niveles de gonadotropinas y de testosterona), al diagnóstico así como las resultantes tras el test de betaHCG. Del mismo modo, registramos los resultados de las pruebas de imagen (ecografía abdominal, RNM craneal), y resultados de la audiometría y del estudio genético en los casos en los que se realizó, con el fin de caracterizar cada caso.

## RESULTADOS

Se encontraron 4 casos, todos ellos varones. En los cuatro, fue la evidencia clínica del micropene lo que llevó a la sospecha diagnóstica de SK. La edad media al diagnóstico fue de 70 días de vida (entre 34-128 días). Para el diagnóstico del hipogonadismo hipogonadotropo se realizó la determinación hormonal basal y tras el test de beta-HCG (500 U días alternos) en sus dos modalidades, el test corto (3 dosis) en sólo uno de los pacientes, y el test largo (6 dosis) en los otros 3 pacientes. En tres de los pacientes se hizo el estudio del gen KAL-1 mediante secuenciación tras amplificación por PCR de los 14

exones del gen, en la Unidad de Medicina Molecular- FPGMX del Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela, España. Los resultados de los pacientes se resumen en la tabla 1.

Los datos clínicos al diagnóstico fueron micropene en los cuatro pacientes, criptorquidia unilateral en uno y criptorquidia bilateral en dos, dos de ellos presentaban además testes pequeños (< 1 ml). La determinación hormonal basal se realizó entre los 30 y los 115 días de vida. Los cuatro pacientes presentaban testosterona <20 ng/dl, LH <0,38 U/L y FSH <2,2U/L. En tres de los pacientes se realizó el test largo de beta-HCG (6 dosis) en los cuales se obtuvo un valor de testosterona intermedia entre 160 y 247ng/dl y un valor de testosterona final entre 441y 1078,7ng/dl. El test corto de beta-HCG de 3 dosis se realizó en un paciente, con un valor de testosterona final de 66 ng/dl. El tamaño del pene aumentó hasta un valor normal (>2,5cm) en los 3 pacientes que realizaron el test largo, no fue así en el que se realizó el test corto. A todos los pacientes se les practicó una resonancia magnética cerebral. Todos ellos tenían el área hipotálamo-hipofisaria sin alteraciones y ausencia de tractos y/o bulbos olfatorios. En uno de ellos se descubrió además una hipoplasia del vermis cerebeloso.

Se detectó una agenesia renal izquierda en la ecografía abdominal en uno de los pacientes. En los tres primeros pacientes, debido a su corta edad, la existencia de anosmia es desconocida, en el paciente número 4 que actualmente tiene 15 años sí que se ha confirmado hiposmia. En tres pacientes se realizó el estudio del gen KAL-1 (Xp22.3), encontrándose mutaciones no descritas previamente en dos de ellos, el estudio del tercer paciente resultó normal.

Se ha realizado estudio audiométrico al paciente número 1, a la edad de 4 años, que muestra una hipoacusia izquierda grave de predominio neurosensorial, sin poder descartarse afectación del componente de transmisión. El estudio audiométrico de los pacientes 2 y 3 está pendiente en el momento de la redacción de este artículo.

El paciente de más edad, no recibió ningún tratamiento hasta la pubertad, cuando se iniciaron inyecciones intramusculares de testosterona cada 3 semanas, en dosis progresivas.

## DISCUSIÓN

El diagnóstico del SK es poco frecuente durante los primeros meses de vida, diagnosticándose habitualmente durante la adolescencia por falta de desarrollo puberal. Sin embargo, es importante estar atentos a la presencia de anomalías genitales en el

Tabla 1. Características de los pacientes diagnosticados de SK en los primeros meses de vida.

| Paciente                           | 1  | 2   | 3                             | 4  |
|------------------------------------|--|---|-------------------------------|--|
| Edad al diagnóstico (días de vida) | 60 días  | 57 días   | 34 días                       | 128 días   |
| Genitales al nacimiento            | Micropene.<br>Testes en canal inguinal                       | Micropene. Teste D en orificio inguinal externo y en canal inguinal | Micropene.<br>Testes <1ml     | Micropene.<br>Testes 1 ml/1 ml.<br>Teste D en canal inguinal |
| Analítica basal                    |  |   |                               |  |
| LH (U/L)                           | <0.1   | 0.38  | <0.1                          | Indetectable   |
| FSH(U/L)                           | 0.15   | 2.21  | 0.15                          | 1'3  |
| Testosterona (ng/dl)               | <10  | 7   | <20                           | Indetectable   |
| Test HG                            | largo  | largo   | corto                         | largo  |
| Testosterona intermedia (ng/dl)    | 160  | 247   |                               |  |
| Testosterona final (ng/dl)         | 441  | 504   | 66                            | 1078 7   |
| Genitales tras test                | Pene >2.5 cm   | Pene >2.5 cm  | Pene <2.5 cm                  | Pene >2.5 cm   |
| RMN cerebral                       | Ausencia de bulbos olfatorios e hipoplasia vermis cerebeloso | Ausencia de bulbos olfatorios                                       | Ausencia de bulbos olfatorios | Ausencia de bulbos olfatorios                                |
| Eco abdominal                      | Reflujo vesicoureteral II/III                                | No realizada  | Agenesia renal izquierda      | No realizada   |
| Audiometría                        | Hipoacusia izquierda grave de predominio neurosensorial      | No realizada  | No realizada                  | No realizada   |
| Genética                           | Mutación KAL 1 c.98G > C p. Arg33Pro)                        | KAL 1 normal  | mutación KAL 1 c.1449+2T>A    | No realizado   |
| Edad actual                        | 11 meses   | 2 años  | 3 años                        | 15 años  |

sexo masculino, como son el micropene y unos testículos pequeños o criptorquídicos para sospechar la existencia de hipogonadismo hipogonadotropo que deberá ser tratado precozmente.

Aunque clásicamente el SK se ha caracterizado por la presencia de hipogonadismo hipogonadotropo y alteraciones olfatorias, también se ha asociado con otras anomalías, muchas de las cuales pueden pasar desapercibidas si no se piensa en ellas y no se realizan las exploraciones complementarias pertinentes para diagnosticarlas.

Ante la sospecha clínica de un SK debe practicarse una analítica hormonal basal, en la que unos niveles normales o disminuidos de gonadotropinas y testosterona nos orientan hacia el diagnóstico de hipogonadismo hipogonadotropo. Normalmente, en el sexo masculino, los niveles de testosterona y gonadotropinas presentan un aumento de secreción durante los primeros seis meses de vida, para posteriormente disminuir y permanecer en niveles muy bajos hasta la pubertad, momento en que se pone

en marcha de nuevo el eje hipotálamo-hipofisario gonadal. El diagnóstico de hipogonadismo hipogonadotropo puede confirmarse con un test de HCG (hormona coriónica gonadotrópica), hormona con estructura similar a la LH, que estimula las células de Leydig testiculares incrementando la síntesis de testosterona. Así este test tiene una finalidad diagnóstica y terapéutica pues también se suele observar aumento del tamaño del pene y del volumen testicular, pigmentación de la zona genital y descenso de los testes a la bolsa escrotal. Existen dos variantes del test de HCG, el test corto de 3 días y el test largo de 6 días. A tres de los pacientes se les practicó el test largo, que nos confirmó la sospecha de hipogonadismo hipogonadotropo y también se produjo un aumento del tamaño del pene en los tres pacientes. Los valores de testosterona no aumentaron lo suficiente con el test corto de 3 días y tampoco se observaron cambios clínicos en el pene del paciente al que se le practicó dicho test, por lo que en nuestra experiencia, si bien limitada, recomendaríamos preferentemente la realización de un test largo ante la sospecha de SK, tanto para el diag-

nóstico como para el tratamiento de estos pacientes. Actualmente la beta HCG ha sido retirada del mercado pero se dispone de una forma recombinante que se puede usar con los mismos efectos.

La RMN craneal para el estudio de la región hipotálamo-hipofisaria, y el territorio de los bulbos olfatorios, debe ser practicada ante la sospecha de SK. Cabe decir, que aunque en los 4 pacientes se detectó una alteración en los bulbos olfatorios, esta anomalía puede no estar presente en todos los casos de SK.

El estudio genético en el SK es importante para poder dar consejo genético a la familia y al paciente, pero sólo en el 30% de los pacientes se detecta una mutación. El gen KAL-1 (Xp 22.3), responsable del SK ligado al X, es el más frecuentemente detectado, hasta en un 10-20% de los casos, según las series. El segundo en frecuencia con un 10%, es FGRF1, y el resto de genes implicados PROKR2, PROKR2, FGF8, NELF y CHD7 son los responsables del SK en el 10% restante<sup>4</sup>. En nuestra serie, se realizó el estudio del gen KAL-1 (Xp22.3) en tres pacientes, encontrándose mutaciones no previamente descritas en dos de ellos. En el primer paciente se encontró la mutación c.98G>C (p. Arg33Pro) que afecta a un aminoácido poco conservado y lo sustituye por otro con moderadas diferencias fisicoquímicas. Queda pendiente el estudio genético de la madre para averiguar si la mutación se ha producido de novo o ha sido heredada. El estudio del gen KAL-1 del segundo paciente resultó normal. En el tercer paciente se halló la mutación c.1449+2T>A, de la que se desconoce su efecto. Esta mutación consiste en la sustitución de una T por una A en el intrón 10, sin embargo, la predicción teórica de su efecto indica que destruye el sitio dador de splicing, lo cual daría como resultado un ARNm anormal que sugeriría la alteración del fenotipo de este paciente.

En la bibliografía, hay pocos estudios de diagnóstico de SK en los primeros meses de vida. En una de las series más largas, estudiada por Abujbara et al en 2004 con 26 pacientes, la presencia de micropene (definido por una longitud inferior a 2.5 desviaciones estándar para la edad y etnia correspondientes) se detecta en un 65% de los individuos con SK y la criptorquidia en el 75% de los pacientes varones, la mayoría de las veces bilateral<sup>5</sup>. Que la presencia de micropene y criptorquidia sea del 100% en nuestra corta serie es lógico, pues fueron los signos guía que nos hicieron sospechar el SK.

La anomalía renal más frecuentemente asociada al SK es la agenesia renal unilateral derecha, cuando en pacientes sin SK es más frecuente del lado izquierdo. Se han descrito otras anomalías renales asociadas como el divertículo renal, el riñón en he-

rradura, el riñón poliúístico y el reflujo vesicoureteral<sup>5</sup>. El gen KAL-1 es el único que se ha relacionado con las anomalías renales, de hecho, la probabilidad de encontrar una mutación en el gen KAL-1 aumenta hasta el 85% si el paciente presenta agenesia renal<sup>6</sup>. A todos los pacientes con sospecha de SK se les debe practicar una ecografía renal y si en esta se detectan anomalías, el estudio del gen KAL-1 debería ser el primero en realizarse. En nuestra serie de 4 pacientes hemos encontrado un paciente con agenesia renal izquierda y otro con un reflujo vesicoureteral, en ambos pacientes se ha detectado una mutación en el gen KAL-1.

Las anomalías en línea media como agenesia dental o paladar hendido se han relacionado con otros genes como FGFR1, FGF8, y CHD7, por lo que parece razonable testar primero estos genes cuando se detectan este tipo de anomalías. En nuestros pacientes no hemos observado anomalías de línea media<sup>7</sup>.

La pérdida de audición se ha descrito en el 28-40% de los individuos, dependiendo de la series<sup>1</sup>. La hipoacusia puede ser de conducción y/o sensorial, unilateral en la mayoría de pacientes, aunque también se han descrito casos de forma bilateral. Los problemas auditivos se han relacionado con mutaciones en los genes KAL1, FGFR1, FGF8, PROKR2, y CHD7. A todo paciente con la sospecha de SK se debería practicar una valoración audiométrica. Se ha realizado estudio audiométrico al paciente número 1 que muestra una hipoacusia izquierda grave de predominio neurosensorial, sin poder descartarse afectación del componente de transmisión.

En resumen, el SK incluye otras anomalías a parte de las históricamente descritas como el hipogonadismo hipogonadotropo y la anosmia. La presencia de micropene o criptorquidia nos debe hacer sospechar un hipogonadismo hipogonadotropo e investigar otras posibles anomalías asociadas. Para el diagnóstico del SK se debería practicar una analítica hormonal basal y otra tras estímulo con HCG, preferiblemente, en base a nuestra experiencia, el test largo con 6 dosis. A todo paciente con sospecha de SK se le debería practicar una resonancia magnética cerebral que incluya el territorio de los bulbos olfatorios, una ecografía abdominal para buscar posibles alteraciones renales y un examen audiométrico. En los pacientes con anomalías renales y alteraciones audiométricas se debería comenzar el estudio genético por el gen KAL-1.

Reconocer estas anomalías durante el periodo neonatal y la época escolar es importante para un correcto diagnóstico clínico y molecular del SK y un tratamiento eficaz del micropene y otras anomalías asociadas, así como poder ofrecer consejo genético a la familia.

## Referencias Bibliográficas

1. Kaplan JD, Kwan A, Bernstein JA, Hudgins L. Clues to an early diagnosis of Kallmann syndrome. *Am J Med Genet Part A* 2010;152A:2796-801.
2. Cadman SM, Kim SH, Hu Y, Gonzalez-Martinez D, Bouloux PM. Molecular pathogenesis of Kallmann's syndrome. *Horm Res* 2007;67:231-242.
3. Kulkarni ML, Balaji MD, Kulkarni AM, Sushanth S, Kulkarni BM. Kallmann's syndrome. *Indian J Pediatr* 2007;74:1113-1115.
4. Semple RK, Topaloglu AK. The recent genetics of hypogonadotrophic hypogonadism – novel insights and new questions. *Clin Endocrinol* 2010;72: 427-435.
5. Abujbara MA, Hamamy HA, Jarrah NS, Shegem NS, Ajlouni KM. Clinical and inheritance profiles of Kallmann syndrome in Jordan. *Reprod Health* 2004;1:5.
6. Georgopoulos NA, Koika V, Galli-Tsinopoulou A, Spiliotis BE, Adonakis G, Keramida MK, Sgourou A, Koufogiannis KD, Papachatzopoulou A, Papavassiliou AG, Kourounis G, Vagenakis GA. Renal dysgenesis and KAL1 gene defects in patients with sporadic Kallmann syndrome. *Fertil Steril* 2007;88:1311-1317.
7. Sato N, Katsumata N, Kagami M, Hasegawa T, Hori N, Kawakita S, Minowada S, Shimotsuka A, Shishiba Y, Yokozawa M, Yasuda T, Nagasaki K, Hasegawa D, Hasegawa Y, Tachibana K, Naiki Y, Horikawa R, Tanaka T, Ogata T. Clinical assessment and mutation analysis of Kallmann syndrome 1 (KAL1) and fibroblast growth factor receptor 1 (FGFR1, or KAL2) in five families and 18 sporadic patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:1079-1088.

# Patología tumoral ovárica infrecuente: Comentarios a partir de 3 casos

Nancy Villarreal Peña<sup>1</sup>, Carlos Pavía Sesma<sup>2</sup>, Adriana Cordon<sup>3</sup>, José María Ribó<sup>4</sup>,  
Mariona Suñol Capella<sup>5</sup>, Antonio Cardesa<sup>6</sup>

<sup>1</sup>Sección de Endocrinología infantil, Servicio de Pediatría. Clínica Corachan. Barcelona.

<sup>2</sup>Endocrinología Pediátrica. Hospital de Nens de Barcelona. Barcelona.

<sup>3</sup>Sección de Radiología. Hospital de Nens de Barcelona. Barcelona.

<sup>4</sup>Departamento de Cirugía Pediátrica. Hospital Sant Joan de Déu. Esplugues de Llobregat. Barcelona.

<sup>5</sup>Departamento de Patología. Hospital Sant Joan de Déu. Esplugues de Llobregat, Barcelona.

<sup>6</sup>Servicio de Anatomía Patológica. Clínica del Pilar. Barcelona.

## Resumen

Se presentan tres casos de patología tumoral ovárica: El primero (6 a.) se manifestó como pseudo-pubertad precoz. El segundo (8 a. 4 m.) como pubertad avanzada rápidamente progresiva y el tercero (11 a. 10m.) fué un hallazgo casual. Las dos primeras niñas presentaban telarquia, aumento de la velocidad de crecimiento y maduración ósea avanzada; en ambas se practicó la prueba de estímulo con triptorelina, dando como resultado en el caso número uno un aumento del estradiol, con supresión de gonadotropinas, mientras que en el segundo caso, fue evidente la activación del eje hipofiso - gonadal. Los marcadores tumorales fueron negativos y la ecografía pélvica mostró un nódulo ovárico izquierdo en el caso 1 y una tumoración mixta retrovesical en el caso 2. En el caso 3, el diagnóstico fue un hallazgo casual durante una ecografía abdominal solicitada para el estudio de su obesidad.

En las tres pacientes se realizó una ooforectomía izquierda, con el diagnóstico histopatológico de tumor de células de la granulosa juvenil en el caso 1 y

teratoma quístico maduro en los casos 2 y 3. Tras dos años de control, no se ha detectado recidiva en ningún caso, y la pubertad progresa de forma regular en los casos 2 y 3.

**Palabras clave:** Pubertad precoz, Tumor de células de la granulosa, Teratoma.

## Rare ovarian tumour pathology: Comments from three cases

### Abstract

Three cases were presented with ovarian tumor pathology: the first case (6yr.) was presented as precocious pseudopuberty. The second case (8yr. 4 m.) presented as rapid progression of puberty and the third case (11yr. 10 m.) was an accidental discovery. The first two girls had thelarche, increased height velocity and advanced bone maturation; in both cases, tests with triptorelina were done, case one resulted in increased estradiol with suppressed gonadotropin, whilst in the second case, the activation of pituitary gonadal axis was evident. The tumor markers were negative and pelvic ultrasound showed a left ovarian nodule in case 1 and mixed tumoration behind the bladder in case 2. In case 3, the diagnosis was an incidental finding made during an abdominal ultrasound scan, which had been requested for obesity. In all three cases left oophorectomy were carried out, pathohistological diagnosis of juvenil granulosa cell tumors in case 1 and mature cystic teratoma in cases 2 and 3. After two years of control, no recurrent tumors were found in any case, and puberty progresses in a normal way in cases 2 and 3.

### Correspondencia:

Nancy Villarreal Peña.

Sección de Endocrinología infantil.

Servicio de Pediatría, Clínica Corachan.

Plaza Manuel Corachan, 4. 08017 Barcelona.

Tel: 616011962

E-mail: nancyvp@hotmail.com

E-mail: nvillarreal@corachan.com

**Key Words:** *Precocius puberty, Granulosa cell tumors, Teratoma.*

## INTRODUCCIÓN

La pubertad precoz (PP) en las niñas se define, por consenso europeo, como la aparición de caracteres sexuales secundarios antes de los 8 años<sup>(1-3)</sup>. Su clasificación depende del origen etiológico: pubertad precoz central (PPC) por activación del eje hipotálamo - hipófiso - gonadal y pubertad precoz independiente de dicho eje, por producción autónoma y periférica de esteroides sexuales o por iatrogenia, conocida también como pseudopubertad precoz.

La PPC es idiopática en el 74% de los casos<sup>(4)</sup>, diagnóstico al que se llega una vez descartada la PPC neurogénica, ya sea secundaria a patología tumoral cerebral (glioma ópticos -Neurofibromatosis-, hamartomas, microadenomas, astrocitomas del quiasma óptico) o no tumoral (irradiación, displasia septo óptica, hidrocefalia, hipotiroidismo primario, etc.).

La pseudopubertad precoz en las niñas tiene diferentes etiologías como pueden ser: quistes y tumores ováricos productores de estrógenos (entre estos el tumor de las células de la granulosa (TCG) el cual puede asociarse a síndromes como Peutz-Jeghers, síndrome de Ollier y al síndrome de Maffucci), resistencia primaria al cortisol, síndrome de McCune - Albright, estrógenos exógenos, hiperplasia suprarrenal congénita, tumores productores de andró-

genos gonadales o suprarrenales y andrógenos exógenos, estos tres últimos con manifestaciones heterosexuales en las niñas.

Presentamos tres casos con el diagnóstico de pseudopubertad precoz en el primer caso, pubertad avanzada de rápida progresión en el segundo caso y pubertad normal en el tercer caso.

## CASO CLÍNICO 1

Niña de 6 años remitida por telarquía y aumento de la velocidad de crecimiento. Antecedentes personales sin interés. No hay antecedente familiar de pubertad precoz o adelantada. No había medicaciones asociadas. En la exploración física presentaba un buen estado general; peso 26,8 kg; talla 127 cm (P >99; +2,78 DE). Tiroides blando, regular y no doloroso a la palpación, la palpación abdominal fue normal y los genitales externos de configuración femenina. Estadío puberal II. En la figura 1, se presenta la velocidad de crecimiento.

En la Tabla 1 se muestran los resultados de la prueba de estímulo con triptorelina<sup>(5)</sup> (FSH, LH, y estradiol (E2) se determinaron por Inmunoanálisis Quimioluminescente de Partículas -CMIA). Se realizaron los marcadores tumorales  $\beta$  gonadotropina coriónica humana ( $\beta$ -HCG) y el antígeno CA 125, así como la inhibina A y la Inhibina B, con resultados normales. La maduración ósea del 36.6% equivalía a una edad ósea de 8 años y 11 meses. Se realizó una ecografía ginecológica (figura 2), mostrando un útero de 55 x 17 mm, con línea endometrial; el ova-

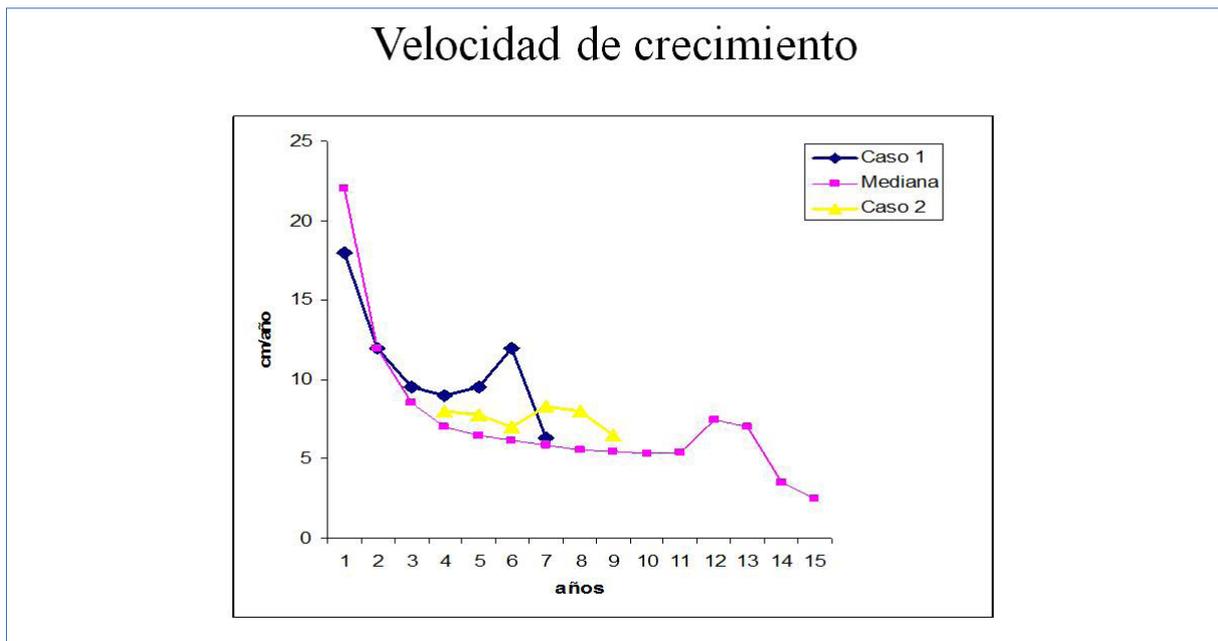


Figura 1. Velocidad de crecimiento, caso 1 y 2.

rio derecho con un volumen de 1.9 ml y el ovario izquierdo contenía una formación redondeada de 24 mm, con ecogenicidad heterogénea y con irrigación interior en el estudio doppler. La RMN cerebral fue normal.

Se realizó ooforectomía izquierda. El estudio macroscópico reveló un ovario de 3.5 x 2 x 1, 5 cm, con cápsula íntegra. Al corte presentaba un tejido amarillo de aspecto esponjoso y en su interior un nódulo bien delimitado de 3 cm. A nivel histológico (figura 3) se observaban agregados de células monomorfas, con núcleos redondos bien delimitados; estructura folicular con material eosinófilo denso y mitosis; entre los nidios tumorales se identificaba un estroma fibroblástico con algunas estructuras vasculares; no se identificó atipia. Las células tumorales expresaban vimentina, alfa-inhi-

bina y CD99. Eran negativas para citoqueratina, EMA, y proteína S100. El índice de proliferación se identificó en un 5% de las células. Diagnóstico: tumor de células de la granulosa juvenil, limitado al ovario.

A los 2 meses de la cirugía, se observó involución completa de la mama y enlentecimiento de la velocidad de crecimiento, con normalización de los niveles de estradiol. El control ecográfico a los 5 meses de la cirugía mostraba disminución del tamaño uterino y del ovario derecho. Los marcadores tumorales permanecieron normales. En el control de los 8 a. y un mes, su estadio puberal era I, la talla de 140 cm (P>99; +2,57 DE) con una velocidad de crecimiento de 6 cm/año y sin evidencia de recidiva tumoral a los 25 meses de seguimiento.

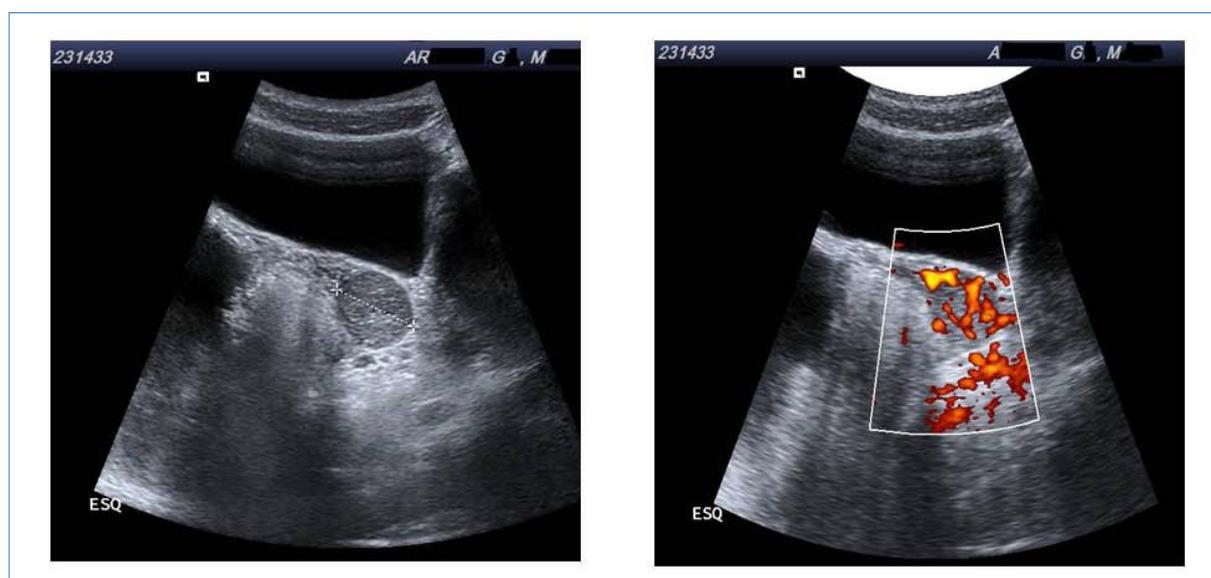
## CASO CLÍNICO 2

**Tabla 1.** Test de Triptorelina: En el caso 1 se observa estradiol basal y postestímulo elevado. En el caso 2, se observa aumento de LH a las 3 horas postestímulo con estradiol mayor de 300 pmol/L a las 24 horas. Puntos de corte por CMIA (Inmunoanálisis Quimioluminescente de Partículas): LH Basal >0.3 U/L. LH postestímulo: > 5 U/L<sup>(3)</sup>.

| Caso 1   | FSH (U/L) | LH (U/L) | Estradiol (pmol/L) |
|----------|-----------|----------|--------------------|
| 0        | <0.05     | <0.07    | 187                |
| 3 horas  | <0,05     | <0,09    | 165                |
| 24 horas | <0,30     | <0,1     | 304                |
| Caso 2   |           |          |                    |
| 0        | 2         | 0,1      | <65                |
| 3 horas  | 14,6      | 7        | <65                |
| 24 horas | 17,3      | 4,55     | 386                |

Niña de 8 a. y 4 m. evaluada por telarquia derecha de 15 días de evolución. De forma concomitante se había observado un aumento del ritmo del crecimiento. No refería otra sintomatología, ni había tratamientos intercurrentes. Antecedentes personales anodinos. Entre los antecedentes familiares, la menarquia materna fue a los 13 años. En la exploración física: peso 34,5 kg; talla 139.6 cm (P98; +2.19 DE). Se palpaba tiroides normal. En la palpación abdominal, presentaba sensibilidad en punto ovárico derecho, sin masas palpables. Estadio puberal II. La velocidad de crecimiento se muestra en la figura 1.

Se realizó prueba de estímulo con triptorelina, con respuesta puberal, tanto de gonadotrofinas como del estradiol (Tabla 1). Los marcadores tumorales



**Figura 2.** Ecografía pélvica, caso 1.

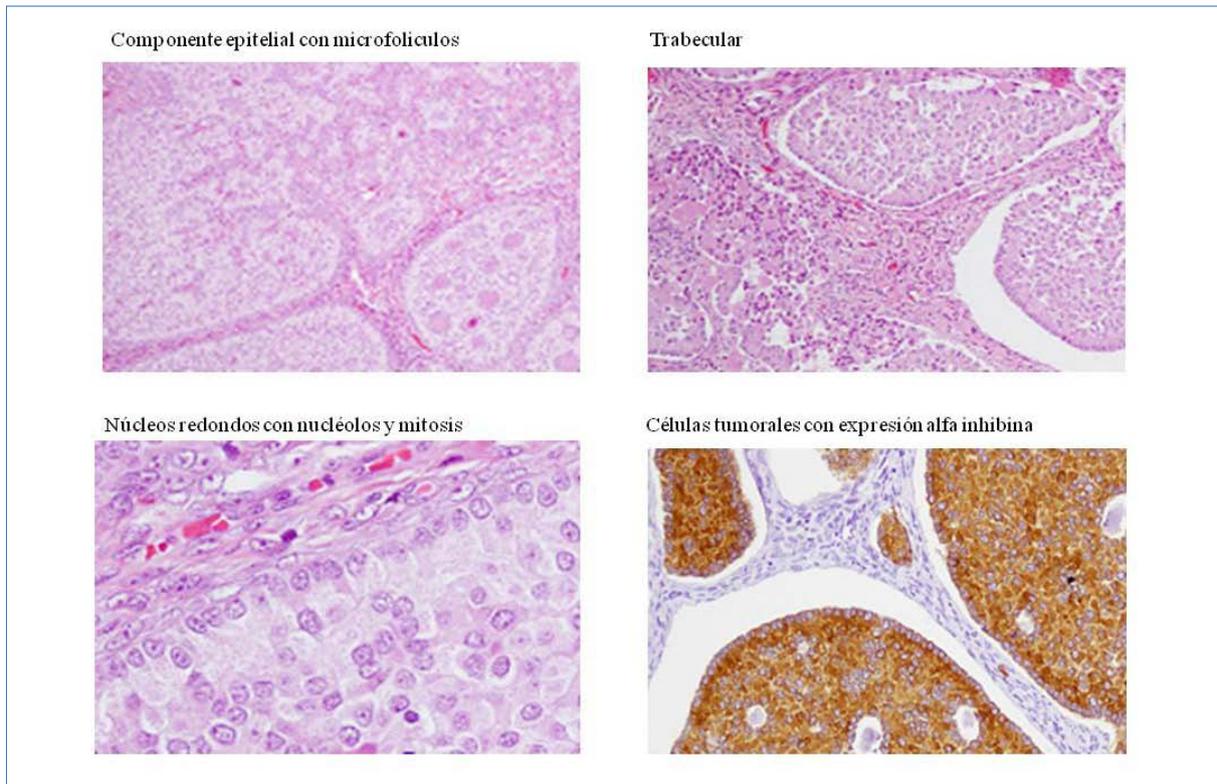


Figura 3. Histología, caso 1.

$\beta$ -HCG, antígeno CA 125, CA 19.9 y el Ag carcinoembrionario fueron normales. La maduración ósea era del 46.8%, correspondiendo a una edad ósea de 10 años y 3 meses. Se realizó una ecografía ginecológica (Figura 4), que puso de manifiesto una tumoración ovárica de contenido mixto, con calcificaciones y estructuras lineales y otras en forma de dientes. El útero medía 72 x 74 mm. Con la impresión diagnóstica de probable teratoma ovárico, se realizó una ooforectomía izquierda.

El estudio macroscópico reveló una formación quística de 7 x 4.5 x 3.5 cm, con superficie lisa y blanca. Al corte presentaba un contenido seroso, adiposo y óseo. En la microscopía: superficie interna con epitelio escamoso estratificado, estructuras pilosebáceas y epitelio cilíndrico ciliado; no había atipias ni elementos inmaduros sugestivos de malignidad (Figura 5). Diagnóstico: teratoma quístico maduro.

A los 3 meses de evolución, se observó, regresión del tejido glandular mamario y disminución de la velocidad de crecimiento (Figura 1). La ecografía pélvica mostró disminución del tamaño uterino a 42 mm y el ovario derecho presentaba un volumen de 2.8 ml. A los 9 a. la niña reinició la pubertad con progresión normal y menarquía a los 10 años y 9 meses. En el último control realizado a los 10 a. y 11 m. la talla era de 159.7 cm ( $P > 99$ ; +2,59 DE) y los ciclos eran regulares.

### CASO CLÍNICO 3

Paciente de 11 a. y 10 m. que consultaba por aumento de peso. En la anamnesis, la aparición de telarquia y de la pubarquia, se situaban a los 10 años y 6 meses de edad. Entre los antecedentes personales no había nada relevante. En los antecedentes familiares, menarquía materna a los 11 años. En la exploración física inicial: peso 72.5 kg; talla 161 cm ( $P97$ ; +2,02 DE); índice de masa corporal 27.8 kg/m<sup>2</sup> ( $P99$ ; +2,78 DE). Leve acantosis nigricans en el cuello y en los nudillos de ambas manos. Palpación abdominal normal. Estadio puberal III. En la ecografía abdominal, además de una esteatosis hepática inicial, presentaba en el área pélvica, una formación ovoidea de 18 ml de volumen, hipocogénica, lobulada en su interior; útero de 49 mm de diámetro longitudinal y ovario derecho de 4.8 ml. Se realizó una TAC abdominal y pélvica, identificándose en la región anexial izquierda, una lesión tumoral y quística de 31.5 x 29.6 mm, con pequeñas calcificaciones en su interior.

Las determinaciones bioquímicas, incluyendo las gonadotropinas y los marcadores  $\beta$ -HCG y CEA, fueron normales. Su maduración ósea al 64,3%, correspondía a una edad ósea de 11 años y 7 meses.

Por medio de laparoscopia, se realizó una ooforectomía izquierda sin anexectomía, confirmándose en

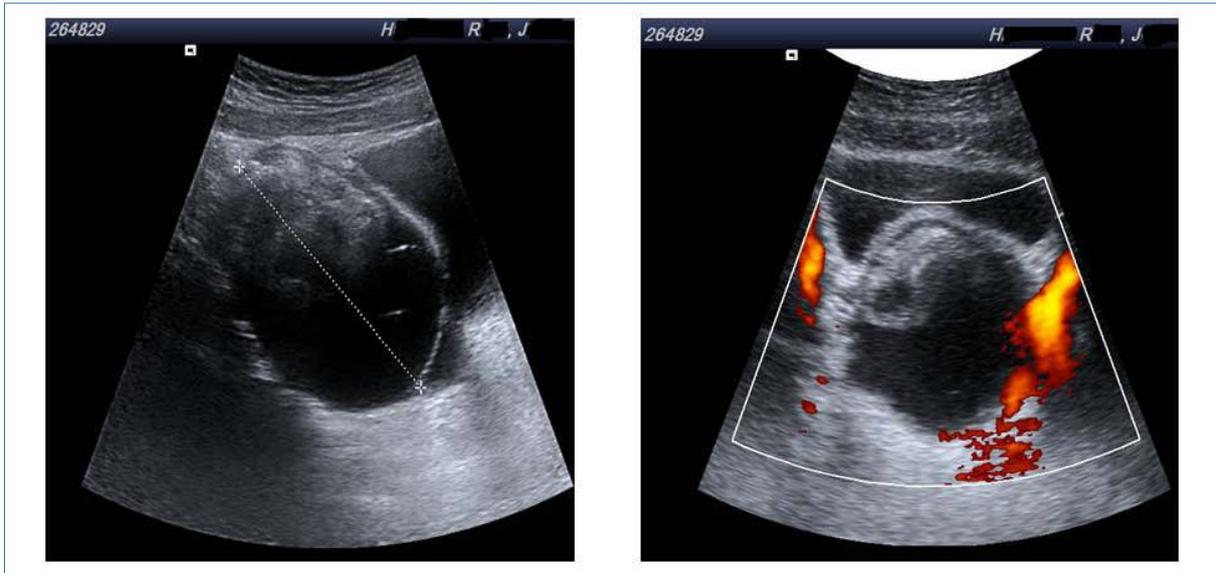


Figura 4. Ecografía pélvica, caso 2.

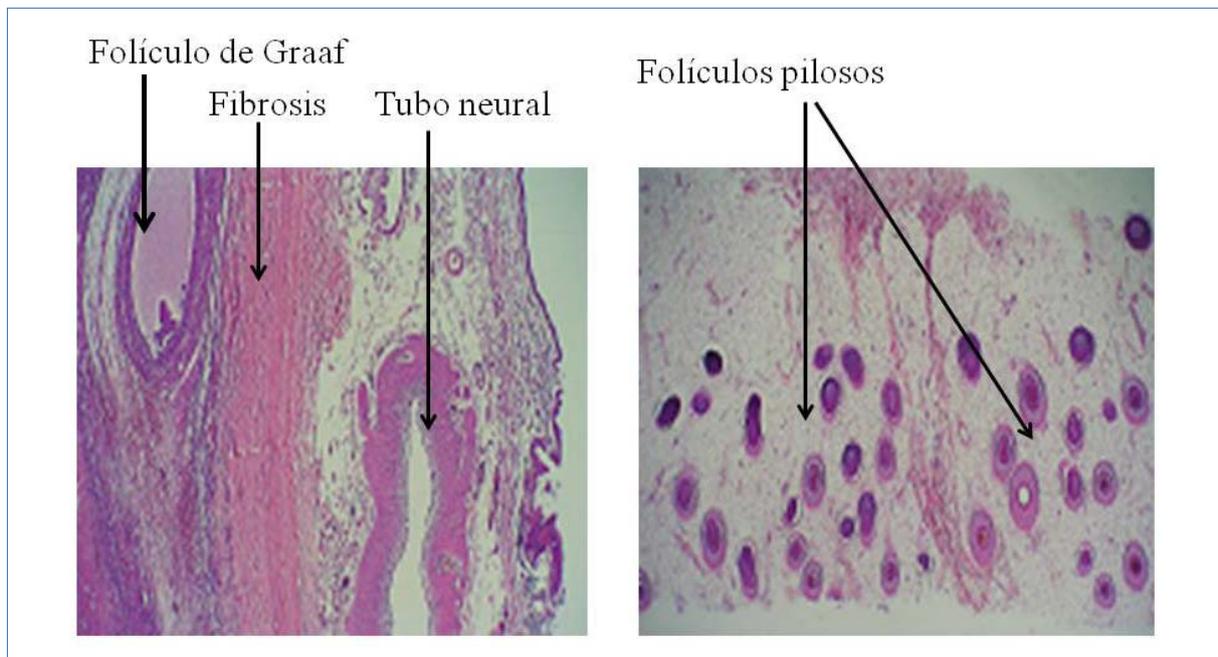


Figura 5. Histología, caso 2.

el estudio anatomopatológico teratoma ovárico maduro. El control posterior es adecuado, con progresión normal de su pubertad.

## DISCUSIÓN

La incidencia de masas ováricas en niñas es baja (2.6 casos /100.000 niñas/año)<sup>(6,7)</sup>, entre éstas, el tumor de células de la granulosa (TCG) originado del estroma ovárico<sup>(8)</sup>, tiene dos formas de presentación histológicamente diferenciables: juvenil (TCGJ) y adulto (TCGA). La incidencia anual del TCG es de

0.4 a 1.7 casos por 100.000<sup>(9,10)</sup> y de estos, el 5% corresponde al TCGJ. El 40% de los casos se diagnóstica en niñas menores de 10 años. Por debajo de los 8 años, se presenta como una pubertad precoz isosexual<sup>(6,11,12)</sup>, con desarrollo mamario, sangrado vaginal, maduración ósea avanzada y aumento de la velocidad de crecimiento. En muchos casos existe la tríada diagnóstica: masa anexial, estradiol alto, FSH y LH bajas. En algunas ocasiones se producen andrógenos<sup>(6)</sup>, dando lugar a un marcado avance de la edad ósea e hirsutismo, u otros signos de virilización de presentación abrupta. En las niñas mayores de 8 años, se manifiesta

### Lesión tumoral mixta con calcificaciones



Figura 6. TAC abdominal y pélvico, caso 3.

como una pubertad rápidamente progresiva y en las niñas postmenárquicas puede coexistir con hirsutismo, irregularidad menstrual o dolor abdominal recurrente.

El patrón histológico y patológico identificado y descrito en el caso 1 es característico del TCGJ<sup>(13)</sup> y se corresponde con el estadio IA.

Las recidivas son más frecuentes en los primeros 48 meses y en el control posterior a la cirugía, se aconseja, incluir el estradiol, teniendo en cuenta los rangos con respecto a los estadios puberales<sup>(14)</sup> y la  $\alpha$  y  $\beta$  inhibina<sup>(9,10)</sup>, que posee una especificidad del 89% y una sensibilidad del 100%. Otros estudios, en pacientes con tumor de células de la granulosa, incluyen la hormona antimulleriana como un marcador fiable para detectar recidivas con 11 meses de anterioridad a la presentación clínica, lo mismo que la  $\alpha$  inhibina<sup>(10)</sup>. En algunas publicaciones<sup>(11,13)</sup> se ha referido un aumento de CA125 en el TCG incluido el TCGJ.

En nuestro caso la resección ovárica es el tratamiento de elección<sup>(6)</sup> con controles clínico-analíticos posteriores. Estos han sido normales.

En el segundo y tercer casos descritos, el diagnóstico fue de teratoma maduro ovárico. El teratoma se origina en las células germinales<sup>(6,8,12,15,16,17)</sup> con componentes de las 3 capas embriológicas: ectodermo, mesodermo y endodermo. En el teratoma maduro predominan los tejidos originarios del componente ectodérmico. La localización ovárica es la

segunda en frecuencia (25%), después del sacrocóxigeo (40%)<sup>(17)</sup>. Los teratomas son más frecuentes en las mujeres con una relación de 4:1, en ellas, la principal ubicación es ovárica, y ocasionalmente son bilaterales<sup>(17)</sup>. La edad de mayor incidencia se sitúa entre los 15 y los 19 años<sup>(16)</sup>. Para el grupo menor de 15 años, el 20% se identifica en las niñas entre 5 a 9 años<sup>(17)</sup>.

La sintomatología del teratoma ovárico, en las niñas<sup>(7,8,15-18)</sup>, según el orden de frecuencia es: dolor abdominal agudo (torsión) o crónico, distensión, vómito e infrecuentemente masa palpable, aunque en adolescentes este hallazgo es el que más se encuentra. Se han descrito otras manifestaciones como la anemia hemolítica autoinmune<sup>(19)</sup>, hemoperitoneo<sup>(20)</sup>, la encefalitis límbica paraneoplásica por anticuerpos contra receptores de NMDA<sup>(21,22)</sup> y la cardiopatía dilatada<sup>(23)</sup>. En una serie de 36 casos de teratomas ováricos, solo 4 casos presentaron manifestaciones endocrinas<sup>(18)</sup>.

Las metástasis identificadas en el momento del diagnóstico son raras y se relacionan con el teratoma inmaduro<sup>(6)</sup>. El teratoma maduro totalmente resecado tiene un riesgo de recurrencia menor del 10% frente al 33% del teratoma inmaduro; la localización también influye en el riesgo de recurrencia siendo mayor en el sacrocóxigeo.

La ecografía es un método útil y accesible para la identificación de masas ováricas y para el seguimiento posterior<sup>(7,16,17)</sup>. Puede ser necesario, en ocasiones, la realización de tomografía (TAC) abdomi-

nopélvica y también en otras áreas corporales, para definir tanto la localización y extensión del tumor como la identificación de metástasis. La radiografía de tórax es útil en la evaluación inicial de metástasis; cuando hay sospecha de metástasis cerebrales está indicado el TAC o resonancia magnética nuclear (RMN) cerebral. Otras dos exploraciones de imagen que pueden ser de utilidad en la búsqueda de metástasis son: La gammagrafía ósea y la tomografía por emisión de positrones (PET); este último está indicado cuando hay marcadores tumorales elevados sin identificación de la localización por los estudios previos realizados como la TAC y la RMN.

Los marcadores tumorales se deben realizar, previo a la cirugía, o tan pronto sea posible después de la misma. Si están elevados al diagnóstico, el seguimiento debe incluirlos. En el teratoma inmaduro se hace seguimiento de: alfa feto proteína<sup>(7,8,17,23)</sup>, β-HCG<sup>(8,17,24)</sup>, CEA<sup>(25)</sup>, CA 125<sup>(6)</sup> y el CA19-9<sup>(15,26)</sup>; en cuanto a estos dos últimos, es más relevante el CA 19-9 y correlaciona con el tamaño, bilateralidad y síntomas. En el teratoma maduro e inmaduro se identifica aumento de la lactato deshidrogenasa (LDH)<sup>(8,17)</sup>.

Los teratomas identificados en los casos 2 y 3, corresponden a un estadio I según la clasificación de "The Children's Oncology Group (COG), y el tratamiento consiste en la ooforectomía<sup>(8,16,17)</sup>.

Aunque en el teratoma maduro no suele haber manifestaciones endocrinas, en nuestro caso 2, encontramos niveles de gonadotropinas y estradiol correspondiente a una pubertad central; una vez extirpado el tumor, presenta regresión de los caracteres sexuales secundarios, disminución de la velocidad de crecimiento y reducción del tamaño uterino; posteriormente reinicia la pubertad con progresión normal.

El teratoma se clasifica como un tumor no secretor<sup>(12)</sup>, sin embargo, en el Síndrome de Klinefelter<sup>(17,27)</sup>, entidad caracterizada por pubertad retrasada, pueden presentar pseudopubertad precoz como manifestación de teratomas mediastinales por aumento de la β-HCG la cual estimula la producción de testosterona por las células de Leydig en el testículo. El teratoma presacro también se ha relacionado con pseudopubertad precoz por producción de β-HCG<sup>(24)</sup>. En mujeres, sólo se ha mencionado ocasionalmente la relación entre el teratoma y el desarrollo de la pseudopubertad precoz<sup>(1,2,26)</sup>, con información contradictoria en otras publicaciones<sup>(24)</sup>. La pubertad precoz central o pubertad adelantada central, relacionada con el teratoma ovárico, no ha sido publicada.

En el tercer caso, no se identificaron alteraciones endocrinológicas relacionadas con el teratoma ovárico maduro.

## CONCLUSIONES

Aunque la incidencia de masas ováricas en niñas es baja, es conocido que una tercera parte de ellas son malignas.

A pesar de que las manifestaciones endocrinas, de estos tumores, son infrecuentes, una evaluación integral e individualizada, incluyendo la realización de la gráfica de la velocidad de crecimiento en niñas, con pubertad precoz o aparentemente fisiológica, aporta información relevante para identificar patologías potencialmente amenazantes para la vida y la realización de un tratamiento oportuno.

Se debe efectuar un seguimiento adecuado por el riesgo de recidivas.

## Referencias Bibliográficas

- Berberoğlu M. Precocious Puberty and Normal Variant Puberty: Definition, etiology, diagnosis and current management. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*. 2009; 1(4): 164-74.
- Vela-Desojo A, Martul - Tobío P, Rica - Etxenbarria I, Aguayo - Calcenos A. Pubertad precoz. *Endocrinol Nutr* 2007; 54(5):259-264.
- Yturriaga - Matarranz R, Ros - Pérez P, Martín - Frias M. Pubertad precoz central. En *Tratado de Endocrinología Pediátrica*. M. Pombo. McGraw-Hill/Interamericana, 2009.
- Vargas F, Fuentes MA, Lorenzo L, Marco MV, Martínez-Aedo MJ, Ruiz R. Pubertad precoz. *Protoc diagn ter pediatr*. 2011; 1:193-204.
- Pavía C, Lopez S, Martín M<sup>a</sup> R, Valls C. Diagnostic utility of GnRH analog (Triptorelin) at low dose for the diagnosis of female precocious puberty. *Horm Res* 2007; 68(suppl 1): 189-190.
- Büyükkaya Bay S, Corapcioglu F, Kavurt S, Müezzinoğlu B, Anik Y, Tugay M. Oligodendroglioma arising in a mature cystic ovarian teratoma in a child. *Pediatr Hematol Oncol* 2010; 27 (8): 636 - 40.
- De Backer A, Madern GC, Oosterhuis JW, Hakvoort-Cammel FG, Hazebroek FW. Ovarian germ cell tumors in children: a clinical study of 66 patients. *Pediatr Blood Cancer*. 2006; 46(4):459-64.
- Schultz K A, Sencer SF, Messinger Y, Neglia JP, Steiner ME. Pediatric Ovarian Tumors: A Review of 67 Cases. *Pediatr Blood Cancer* 2005; 44 (2): 167-73.
- Sivasankaran S, Itam P, Ayensu-Coker L, Sanchez J, Egler RA, Anderson ML et al. Juvenile Granulosa Cell Ovarian Tumor: A Case Report and Review of Literature. *J. Pediatr Adolesc Gynecol* 2009; 22 (5):e114-7.
- Pectasides D, Pectasides E, Psyrris A. Granulosa Cell tumor of the ovary. *Cancer Treat Rev*. 2008; 34 (1): 1- 12.

11. Chua I S, Tan KT, Lim-Tan SK, Ho TH. A Clinical Review of Granulosa Cell Tumours of the Ovary Cases in KKH. *Singapore Med J* 2000; 42(5): 203-7.
12. Jabbar, M.A. Endocrine tumors in children. *Pediatric Endocrinology*. Fima Lifshitz. New York. 2007.
13. Fleming N A, de Nanassy J, Lawrence S, Black AY. Juvenile Granulosa and Theca Cell Tumor of the Ovary as a Rare Cause of Precocious Puberty: Case Report and Review of Literature. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2010; 23 (4):e127-31.
14. Moyano D, Valls C, Pavía C, Ramón F. Valores de Referencia de diversas magnitudes hormonales en niños clasificados según estadios puberales. *Química Clínica* 1996; 15 (2) 72-76.
15. Kim MJ, Kim NY, Lee DY, Yoon BK, Choi D. Clinical characteristics of ovarian teratoma: age-focused retrospective analysis of 580 cases. *Am J Obstet Gynecol* 2011; 205 (1): 32.e 1-4.
16. Templeman CL, Hertweck SP, Scheetz JP, Perlman SE, Fallat ME. The management of mature cystic teratomas in children and adolescents: a retrospective analysis. *Hum Reprod*. 2000; 15(12):2669-72.
17. Adkins ES. Pediatric teratomas and other germ cell tumors. <http://emedicine.medscape.com/article/939938-overview#showall>
18. Andrés M M, Costa E, Cañete A, Moreno L, Castel V. Solid ovarian tumours in childhood: a 35-year review in a single institution. *Clin Transl Oncol* 2010; 12 (4) 287-291.
19. Glorieux I, Chabbert V, Rubie H, Baunin C, Gaspard MH, Guitard J, et al. Autoimmune hemolytic anemia associated with a mature ovarian teratoma. *Arch Pediatr*. 1998;5(1):41-4.
20. Candela G, Di Libero L, Varriale S, Manetta F, Napolitano S, Scetta G et al. Hemoperitoneum caused by the rupture of a giant ovarian teratoma in a 9 year- old female. *Ann. Ital. chir.* 2009; 80 (2): 141-4.
21. Frawley KJ, Calvo-Garcia MA, Krueger DA, McMasters RL. 'Benign' ovarian teratoma and N-methyl-D-aspartate receptor (NMDAR) encephalitis in a child. *Pediatr Radiol*. 2012;42(1):120-3.
22. Sonn TS, Merritt DF. Anti-NMDA-Receptor Encephalitis: An Adolescent with an Ovarian Teratoma. *J Pediatr Adolesc Gynecol*. 2010; 23 (5):e141-4.
23. Sánchez – Andrés A, Valdés- Diéguez E, Marco-Macián A, Carrasco- Moreno JL. Immature ovarian tumour and dilated myocardiopathy. *An Pediatr (Barc)* 2010; 73(6):347-51.
24. Rodríguez-Arnau MD, Rodríguez-Sánchez A, Roldán-Martín B, Molina-Hernando E. Pubertad precoz periférica. En *Tratado de Endocrinología Pediátrica*. M. Pombo. McGraw-Hill/Interamericana, 2009.
25. Siurana- Rodríguez JM, Maestre- Martínez L, Correas - Sánchez A, Terrasa - Nebot M. Simple abdominal X-ray as a diagnostic method in abdominal pain. Diagnosis: mature teratoma in ovarian torsion. *An Pediatr (Barc)* 2007; 67(6):615-6.
26. Rivero-Martín MJ, Alcázar-Villar MJ, Nieto-Bucio N, Sanz-Fernández M, Cueto-Callejón M, Muñoz-Casado MJ. Pubertad precoz y patología tumoral. Presentación de dos casos clínicos en niñas. *Rev Esp Endocrinol Pediatr*. 2012; 3 (1): 81-6.
27. Su PH, Luh SP, Yieh DM, Chen JY, Chen SJ, Hung HM, et al. Anterior mediastinal immature teratoma with precocious puberty in a child with Klinefelter Syndrome. *J Formos Med Assoc* 2005; 104 (8) 601-4.

# Diabetes insípida central idiopática. ¿Qué seguimiento deberíamos hacer?

Ana Maria Prado-Carro, Paula Casano-Sancho, Silvia Marín Del Barrio

*Endocrinología Pediátrica. Hospital Sant Joan de Déu. Esplugues de Llobregat, Barcelona.*

## Resumen

**Antecedentes:** La diabetes insípida (DI) es una entidad infrecuente en la edad pediátrica. Según las series, un 12-54% se clasifican como idiopáticas, sin embargo, en un seguimiento a largo plazo un alto porcentaje se reclasifican como procesos orgánicos.

**Objetivos:** Nos propusimos estudiar nuestra casuística e identificar los casos de DI central idiopática, así como describir su evolución.

**Pacientes y Métodos:** Se revisan las historias clínicas de los pacientes con DI en los últimos 10 años, considerando diagnóstico de DI la elevación de la osmolaridad plasmática e hiposmolaridad urinaria en deprivación acuosa. Se realizó RMN inicial en todos los pacientes y control cada 6-12 meses en los casos idiopáticos.

**Resultados:** Se registraron 20 pacientes con DI. La etiología más frecuente fue la tumoral (55%). Se siguieron 3 pacientes con DI central idiopática. Se observó engrosamiento del tallo hipofisario (> 3 mm) en dos de ellos, aumentando en las RMN de control en los tres casos. En dos casos se objetivó una elevación de la beta-hCG en LCR (1,5 U/L). Tras control evolutivo de entre 7 -35 meses, se pudieron reclasificar las formas idiopáticas como procesos orgánicos: 2 histiocitosis y 1 germinoma.

**Conclusiones:** Dado que la causa más frecuente de DI central es la tumoral, que la diabetes insípida central es la primera y única manifestación de una afectación orgánica en la mitad de nuestros pacientes y que en las formas idiopáticas, el diagnóstico se obtiene por exclusión, recomendamos un seguimiento con neuroimagen cada 6 meses durante los 2 primeros años, posteriormente anual para identificar procesos orgánicos asociados.

**Palabras clave:** Diabetes Insípida, Neurohipófisis, Hipófisis, Histiocitosis, Germinoma.

## **Idiopathic central diabetes insipidus. What follow-up we would do?**

### **Abstract**

**Background:** Central diabetes insipidus (DI) is a rare condition in childhood. According to series, up to 12-54% are idiopathic. However, after long-term follow-up a high percentage can be reclassified as organic processes.

**Objectives:** A retrospective evaluation of our patients with DI, in order to identify the cases with idiopathic central DI and to describe their course.

**Methods:** We reviewed medical charts of patients with DI over the last 10 years. Raising plasma osmolality and urinary hyposmolarity during water deprivation test were considered diagnostic for DI. Initial NMR was performed in all patients and repeated every 6-12 months in cases of idiopathic central DI.

**Results:** We analyzed 20 patients with diabetes insipidus. The most frequent etiology was tumoral (55%). We followed 3 patients with idiopathic central DI. Initially we observed a thickening of the pituitary stalk > 3mm that increased during the follow-up

## Correspondencia:

Ana Maria Prado-Carro.  
Endocrinología Pediátrica. Hospital Sant Joan de Déu.  
Passeig Sant Joan de Déu, 2.  
08950 Esplugues de Llobregat, Barcelona.  
E-mail: aprado@hsjdbcn.org

*in two of them. In two cases we also observed an elevated CSF beta HCG (1.5 U/L). After 7-35 months of the initial diagnosis, the 3 idiopathic forms were reclassified as organic processes (2 histiocytosis and 1 germinoma).*

**Conclusions:** *Given that most frequent cause of central DI was tumoral, that central DI may be the first manifestation of an organic pathology and that idiopathic forms are diagnosed by exclusion, we recommend a close follow-up with imaging every 6 months during the first 2 years and then annually.*

**Key Words:** *Diabetes Insipidus, Neurohypophysitis, Pituitary Stalk, Histiocytosis, Langerhans-Cell, Germinoma.*

## INTRODUCCIÓN

La diabetes insípida (DI) central se caracteriza por la incapacidad de concentrar la orina debido a una producción deficitaria de hormona antidiurética (ADH) en el hipotálamo y/o a una alteración en su almacenamiento o secreción a nivel de la neurohipófisis<sup>1</sup>. Se trata de una patología poco frecuente en la edad pediátrica, con una prevalencia estimada de 1:25000<sup>2</sup>.

Clínicamente se traduce en un aumento de diuresis (poliuria), superior a 2 litros/m<sup>2</sup>/24 horas o según la edad: >6,5 ml/kg/h en recién nacidos, >4 ml/kg/h en menores de 2 años o > 2 ml/kg/h en niños de más de 2 años<sup>3</sup>. En consecuencia se produce una disminución de volemia y/o aumento de osmolaridad plasmática que estimula el mecanismo de la sed, produciéndose un aumento compensador de la ingesta de líquidos (polidipsia).

Se han descrito una gran variedad de entidades causantes de diabetes insípida central, tales como procesos tumorales (craneofaringiomas, germinomas), infiltrativos [Histiocitosis de células de Langerhans (HCL)], granulomatosos (sarcoidosis), inflamatorios, autoinmunes, infecciosos, traumáticos (quirúrgicos o accidentales) o congénitos (malformaciones de línea media)<sup>4,5</sup>. También se conocen raras alteraciones genéticas en la síntesis de la vasopresina, con herencia autosómica dominante, recesiva o ligada a X<sup>6</sup>. Según las series, en un 12-54% de casos los estudios iniciales no identifican la causa, clasificándose entonces como diabetes insípida central idiopática<sup>6,7,8</sup>.

## OBJETIVO

Nos propusimos estudiar la casuística de nuestro hospital e identificar los casos de DI central idiopática, así como describir su evolución.

## PACIENTES Y MÉTODOS

Se revisan las historias clínicas de los pacientes valorados en nuestro servicio con diagnóstico de DI en los últimos 10 años.

En aquellos pacientes con cuadro de poliuria-polidipsia se realizó una analítica basal (8:00 am) con glucosa, función renal, ionograma, osmolaridad plasmática y urinaria. En los pacientes con estudio basal no concluyente se efectuó un test de deprivación acuosa. Consideramos diagnóstico de DI la elevación de la osmolaridad plasmática por encima de 300 mOsm/kg y/o sodio mayor de 147 mEq/L, con hiposmolaridad urinaria (<600 mOsm/kg) mantenida durante el test de deprivación. Según el protocolo de nuestra unidad, se procedió posteriormente a la administración de una dosis de desmopresina de 0,1 mg/Kg, clasificando la DI central en función de la respuesta como forma completa (incremento de la osmolaridad urinaria superior al 50%) o parcial (incremento entre un 10-50%).

Se realizó resonancia nuclear magnética (RMN) craneal inicial en todos los pacientes. En los casos de DI central idiopática efectuamos un seguimiento repitiendo la prueba de imagen cada 6-12 meses. Se evaluó el tamaño del tallo hipofisario en todos los pacientes, considerando engrosamiento del tallo un diámetro máximo transversal (grosor) superior a 3 mm en la RMN.

## RESULTADOS

### Características clínicas

Se registraron 20 pacientes con diabetes insípida: 18 con diabetes insípida central y 2 de ellos de causa nefrogénica. Las edades al diagnóstico estaban comprendidas entre los 4 meses y los 15 años (media 6.5 años). Por grupos de edad: 10 pacientes eran menores de 5 años (50%), 8 tenían entre 5 y 10 años (40%) y 2 eran mayores de 10 años (10%).

En la distribución por sexos, se observó un predominio del sexo masculino: 12 niños versus 8 niñas.

### Forma de presentación

Todos los pacientes se diagnosticaron en el contexto de un cuadro clínico de poliuria y polidipsia (18 casos, 90%), salvo en aquellos en que el cuadro clínico se presentó durante el postoperatorio inmediato de una intervención neuroquirúrgica (2 casos, 10%). Dos pacientes asociaban enuresis nocturna (10%) y otros dos presentaban rechazo de la inges-

ta y pérdida ponderal en el momento del diagnóstico de DI (10%). La DI fue la primera manifestación clínica de su enfermedad de base en el 54% de los pacientes con patología tumoral. Si tenemos en cuenta aquellos en que la DI se presentó simultáneamente con otra sintomatología, este porcentaje asciende hasta el 80%.

### Exploraciones complementarias

**Bioquímica sanguínea:** El diagnóstico se realizó mediante test de privación acuosa en 9 casos. En 11 pacientes no se realizó el test de privación acuosa por presentar clínica de poliuria-polidipsia con determinaciones basales de hipernatremia y/o hiperosmolaridad plasmática con hipoosmolaridad urinaria. En 4 de estos pacientes el diagnóstico de DI se realizó durante el postoperatorio de una intervención neuroquirúrgica y en otros 3 pacientes, durante el periodo neonatal. También se omitió la realización del test de privación acuosa en 2 pacientes menores de 6 meses con diagnóstico de panhipopituitarismo. La respuesta a desmopresina fue positiva en todos los pacientes excepto en los 2 pacientes con diabetes insípida nefrogénica.

**Marcadores tumorales:** En dos pacientes con diabetes insípida central idiopática también se realizó medición de beta-gonadotropina coriónica humana (beta-hCG) en el líquido cefalorraquídeo (LCR), encontrándose concentraciones por encima del límite de normalidad de nuestro laboratorio (1,5 U/L, normal: <1,2). Uno de ellos también presentaba elevación de beta-hCG en plasma (1,5 U/L, normal:

<1,2). Así mismo se analizó alfa-fetoproteína en suero y plasma de estos dos pacientes, resultando normales (Tabla 1).

**Pruebas de imagen:** La RNM de valoración inicial permitió identificar procesos orgánicos en 15 pacientes. En otros 3 pacientes no se pudo objetivar ningún factor etiológico en el momento del diagnóstico de la DI, clasificándose como DI central idiopática. En estos 3 casos se realizó un seguimiento estrecho con RMN craneal cada 6 meses.

Se observó un engrosamiento del tallo hipofisario desde el diagnóstico de DI en 3 pacientes con causa orgánica identificada: 2 casos de HCL (3.3 mm) y 1 caso de germinoma (3.2 mm) y en 2 de los 3 casos con DI central idiopática (3,3 y 4 mm) (Tabla 1). Durante el seguimiento radiológico con RMN de estos pacientes con DI central idiopática se constató un aumento del tallo hipofisario hasta 5.6-15 mm (Tabla 1). Durante este seguimiento, después de entre 7 y 35 meses del diagnóstico inicial, se detectan los siguientes procesos orgánicos: 2 HCL, 1 germinoma bifocal (Tabla 1).

### Clasificación etiológica (Figura 1)

La etiología más frecuente fue la tumoral (4 HCL, 2 craneofaringiomas, 1 germinoma y 1 glioma hipotálamo quiasmático). En segundo lugar, las alteraciones estructurales de la neurohipófisis (2 ausencia de señal de la neurohipófisis, 1 neurohipófisis ectópica), así como 1 hipoplasia y 2 agenesias hipofisarias (dos de estos pacientes presentaron un cuadro de panhipopituitarismo asociado por afec-

Tabla 1. Valoración del tallo hipofisario por RMN en los casos de DI central de causa tumoral.

| Diabetes Insípida central |   | Inicial <sup>1</sup> |             |   | Evolución <sup>2</sup> |  |                                |
|---------------------------|---|----------------------|-------------|---|------------------------|--|--------------------------------|
|                           |   | Patología            | Edad (años) | Grosor del tallo hipofisario en RNM (mm) <sup>3</sup> | Edad (años)            | Grosor del tallo hipofisario en RNM (mm) | βHCG en LCR (U/L) <sup>4</sup> |
| Idiopática                | 1 | Germinoma            | 7,0         | 3,3 mm  | 8,3                    | 5,6 mm                                   | 1,5                            |
|                           | 2 | Histiocitosis        | 4,8         | 4,0 mm  | 5,5                    | 5,5 mm                                   | 1,5                            |
|                           | 3 | Histiocitosis        | 3,2         | < 3,0 mm  | 5,9                    | 15,0 mm                                  | <1,2                           |
| Orgánica                  | 4 | Histiocitosis        | 5,9         | 3,3 mm  |                        |  |                                |
|                           | 5 | Germinoma            | 9,5         | 3,2 mm  |                        |  |                                |
|                           | 6 | Histiocitosis        | 15,7        | 3,0 mm  |                        |  |                                |
|                           | 7 | Histiocitosis        | 5,5         | 3,0 mm  |                        |  |                                |
|                           | 8 | Histiocitosis        | 4,4         | Valor no disponible <sup>5</sup>                      |                        |  |                                |

<sup>1</sup> Datos en el momento del diagnóstico de la diabetes insípida (en casos de diabetes insípida central orgánica: casos del 4 al 8, coincide en tiempo con el diagnóstico de la patología orgánica señalada).

<sup>2</sup> Datos correspondientes al momento del diagnóstico de patología orgánica del sistema nervioso central asociada a la diabetes insípida.

<sup>3</sup> Grosor máximo del tallo hipofisario medido por RNM en corte coronal (milímetros).

<sup>4</sup> Valor de beta-hCG en líquido cefalorraquídeo. Valor de normalidad en nuestro laboratorio: <1,2 U/L.

<sup>5</sup> Valor no disponible (imagen realizada en otro centro).

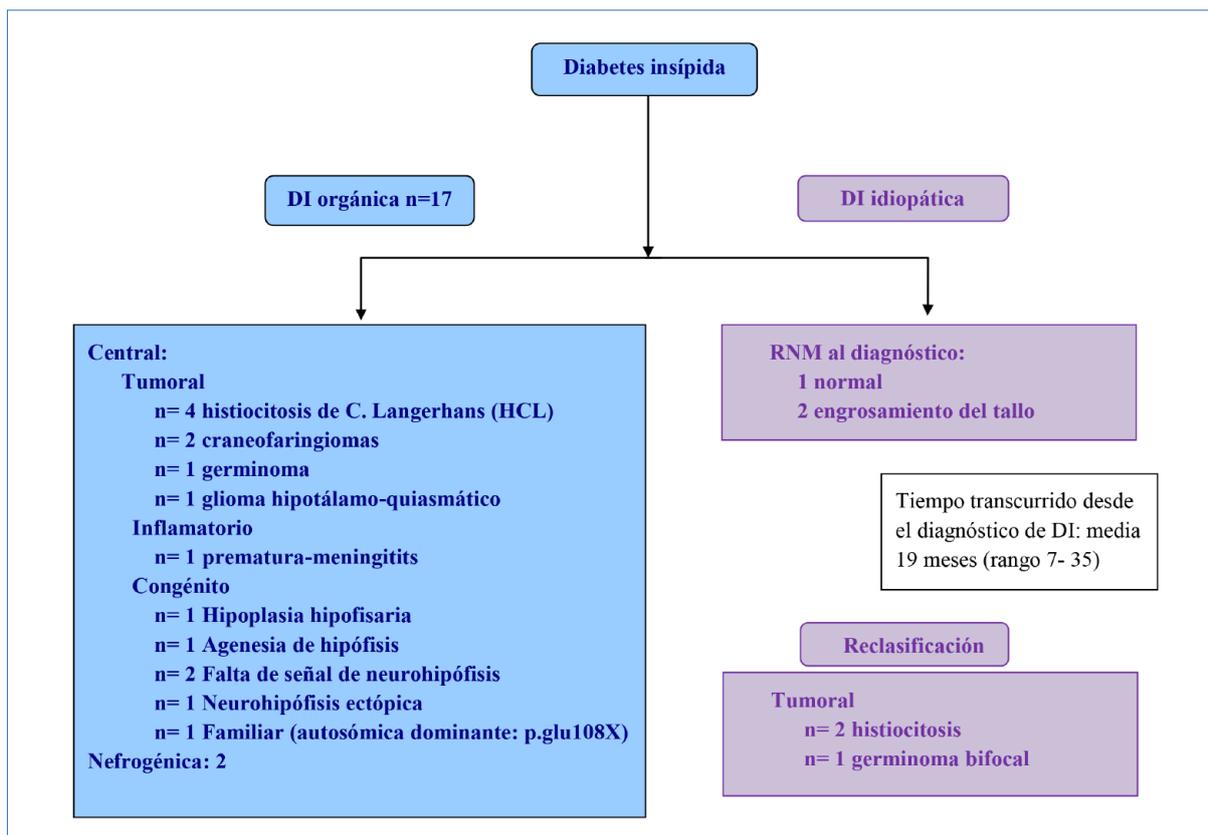


Figura 1. Clasificación según etiología de la diabetes insípida.

tación de la adenohipófisis). Encontramos 1 caso de DI central familiar por mutación en el gen de la vasopresina (AVP-NFII) con herencia autosómica dominante (*p.glu108X*). En el periodo neonatal una paciente prematura inició una DI permanente tras una meningitis.

## DISCUSIÓN

La diabetes insípida (DI) central puede ser la primera manifestación de una afectación orgánica. Al igual que en otras series publicadas, la causa orgánica más frecuente de DI es la tumoral y dentro de este grupo, la HCL es la neoplasia más común. Los pacientes con HCL tienen un riesgo de desarrollar una DI durante su evolución del 15% a los 5 años y 20% a los 15 años<sup>3</sup>.

En las formas idiopáticas, el diagnóstico se obtiene por exclusión tras descartar las causas conocidas de DI. A pesar de la mejoría en las técnicas de imagen y la utilización de otras pruebas complementarias como marcadores tumorales y estudio del LCR, existen pacientes en los que no podemos identificar una causa. Sin embargo no hay un consenso sobre el tipo de seguimiento a realizar en las formas idiopáticas, y no todas las series publica-

das realizan un control radiológico seriado, a pesar de que se ha descrito que entre el 30-50% de las formas idiopáticas serán reclasificadas como orgánicas.

Como factores de riesgo de asociación a organicidad en las DI idiopáticas se han propuesto: edad menor de 5 años, asociación de otros déficits de hormonas hipofisarias, engrosamiento del tallo hipofisario y/o disminución del tamaño de la adenohipófisis en RNM<sup>7,9</sup>.

En nuestra serie, en los 3 casos clasificados inicialmente como idiopáticos, se ha podido esclarecer una causa orgánica durante un largo seguimiento, de hasta 35 meses. En relación con los factores de riesgo anteriormente expuestos, nuestros pacientes con DI idiopática presentaban una edad superior a los 5 años. En cuanto a la asociación de otros déficits de hormonas hipofisarias, uno de ellos había sido diagnosticado de déficit de hormona de crecimiento (GH) dos años antes y se encontraba en tratamiento sustitutivo con GH recombinante (rhGH) en el momento del diagnóstico de la DI. En los otros dos casos, el estudio hormonal de la adenohipófisis inicial resultó normal. El otro factor de riesgo descrito, el engrosamiento del tallo hipofisario se presentaba en todos los pacientes con patología tumoral

debida a HCL o germinomas, lo que supone un 28% del total de la serie.

En la literatura se describe que el engrosamiento del tallo puede encontrarse hasta en el 50% de pacientes con DI central, aunque no es específico de una determinada patología y puede variar con el tiempo, aumenta el riesgo de que se trate de una forma orgánica<sup>5,10</sup>. Se ha descrito que en los casos de engrosamiento del tallo la evolución puede ser variable. En un 30% de los casos, el tamaño del tallo puede no modificarse; entre 30-50% de casos reducirse, y en un 10-20% aumentarse<sup>3</sup>. Su presencia además se asocia a una mayor prevalencia de otros déficits de la adenohipófisis, entre un 30-50% de casos versus al 10% de casos con tallo hipofisario normal<sup>5</sup>.

Cabe resaltar que este engrosamiento puede verse también entre el 50-70% de pacientes con HCL durante su evolución, y entre el 70-100% de los casos de germinomas<sup>3</sup>.

Asimismo la falta de señal de hiperintensidad en la RMN propia de la hipófisis posterior, es un hallazgo común e inespecífico observado en la DI de cualquier etiología pero no permite descartar la existencia de un tumor oculto<sup>11</sup>.

En los casos de DI central de origen no filiado estaría indicado realizar una biopsia del tallo hipofisario en las siguientes circunstancias: un engrosamiento del tallo superior a 6.5-7 mm, aumento del volumen de la adenohipófisis o afectación del tercer ventrículo<sup>12</sup>.

En nuestra serie, dos casos de DI idiopática tenían alteración en la beta-hCG en sangre o LCR. Aunque se ha descrito que su elevación aumenta la probabilidad de diagnóstico de un germinoma, los valores normales de beta-hCG no permiten descartar esta causa.

La determinación de anticuerpos anti-ADH se postula como un criterio en los casos de formas de DI idiopáticas que permitiría orientar hacia una causa autoinmune, pero como limitación a nuestro trabajo no disponemos de anticuerpos anti ADH en nuestros pacientes. Cabe mencionar que la medición de dichos anticuerpos no está disponible de forma generalizada y su determinación en plasma no es específica de neurohipofisitis, encontrándose también en plasma de pacientes con HCL o germinomas, por lo que ante su positividad deberíamos realizar también pruebas de neuroimagen<sup>13,14</sup>.

## CONCLUSIONES

Dado que la causa más frecuente de DI central es la tumoral, que la diabetes insípida central es la pri-

mera y única manifestación de una afectación orgánica en la mitad de nuestros pacientes y que en las formas idiopáticas, el diagnóstico se obtiene por exclusión, recomendamos un seguimiento con neuroimagen cada 6 meses durante los 2 primeros años, posteriormente anual para identificar procesos orgánicos asociados.

## Referencias Bibliográficas

1. Robinson A, Verbalis J. Posterior pituitary gland. En: Kronenberg H, et al, editores. Williams Textbook of Endocrinology. 11ª ed. Philadelphia: Saunders, Elsevier; 2008. p.263-287.
2. Hensen J, Buchfelder M. The posterior pituitary and its disease. En: Pinchera A, editor. Endocrinology and Metabolism. New York: McGraw-Hill; 2001. p.99-115.
3. Di Iorgi N, Napoli F, Allegri A, Olivieri I, Bertelli E, Gallizia A et al. Diabetes Insipidus-- Diagnosis and Management. *Horm Res Paediatr* 2012; 77: 69-84.
4. Pivonello R, De Bellis A, Faggiano A, Di Salle F, Petretta M, Di Somma C et al. Central Diabetes Insipidus and Autoimmunity: Relationship between the occurrence of antibodies to immunological, and radiological features in a large cohort of patients with central diabetes insipidus of known and unknown etiology. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003; 88: 1629-1636.
5. Maghnie M, Cosi G, Genovese E, Manca-Bit-Ti ML, Cohen A, Zecca S et al: Central diabetes insipidus in children and young adults. *N Engl J Med* 2000; 343: 998-1007.
6. Babey M, Kopp P, Robertson GL. Familial forms of diabetes insipidus: clinical and molecular characteristics. *Nat Rev Endocrinol*. 2011; 7: 701-714.
7. De Buyst J, Massa G, Christophe C, Tenoutasse S, Heinrichs C. Clinical, hormonal and imaging findings in 27 children with central diabetes insipidus. *Eur J Pediatr*. 2007; 166: 43-49.
8. Bajpai A, Kabra M, Menon PSN. Central diabetes insipidus: Clinical profile and factors indicating organic etiology in children. *Indian Pediatr*. 2008; 45: 463-468.
9. Al-Agha AE, Thomsett MJ, Ratcliffe JF, Cotterill AM, Batch JA. Acquired central diabetes insipidus in children: a 12-year Brisbane experience. *J Paediatr Child Health*. 2001; 37: 172-175.
10. Lupi I, Manetti L, Raffaelli V, Lombardi M, Cosottini M, Iannelli A et al. Diagnosis and treatment of autoimmune hypophysitis: A short review. *J Endocrinol Invest*. 2011; 34: e245-e252.
11. Leger J, Velasquez A, Garel C, Hassan M, Czernichow P. Thickened pituitary stalk on magnetic resonance imaging in children with central diabetes insipidus. *J Clin Endocrinol Metab*. 1999; 84: 1954-1960.

12. Maghnie M, Villa A, Arico M, Larizza D, Pezzotta S, Beluffi G et al. Correlation between magnetic resonance imaging of posterior pituitary and neurohypophyseal function in children with diabetes insipidus. *J Clin Endocrinol Metab* 1992; 74: 795-800.
13. Ghirardello S, Garre ML, Rossi A, Maghnie M. The diagnosis of children with central diabetes insipidus. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2007; 20: 359-375.
14. Maghnie M, Ghirardello S, De Bellis A, di Iorgi N, Ambrosini L, Secco A et al. Idiopathic central diabetes insipidus in children and young adults is commonly associated with vasopressin-cell antibodies and markers of autoimmunity. *Clin Endocrinol*. 2006; 65: 470-478.

# Rasopatías

Claudia Emilia Heredia Ramírez<sup>1</sup>, Francisco Barros<sup>2</sup>, Jesús Barreiro Conde<sup>1</sup>, Lidia Castro-Feijóo<sup>1</sup>, Paloma Cabanas Rodríguez<sup>1</sup>, Manuel Pombo Arias<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Unidad de Endocrinología Pediátrica, Crecimiento y Adolescencia. Departamento de Pediatría. Hospital Clínico Universitario y Universidad de Santiago de Compostela. Santiago de Compostela. A Coruña.

<sup>2</sup>Fundación Pública Galega de Medicina Xenómica, Universidad de Santiago de Compostela. Santiago de Compostela, A Coruña.

## Resumen

En los últimos años, con el advenimiento de la medicina molecular, una nueva clase de enfermedades han surgido, las llamadas rasopatías. Se trata de mutaciones en la línea germinal de la vía de señalización RAS/MAPK que provocan anomalías en el desarrollo del individuo dependiendo específicamente del gen afectado, pero a menudo se superponen clínicamente. Así, todos los pacientes comparten características como el dismorfismo facial, cardiopatía congénita, un grado variable de retraso mental o dificultades de aprendizaje y anomalías cutáneas. Entre estos síndromes se incluyen el síndrome de Noonan, el síndrome de Costello, el síndrome LEOPARD y el síndrome cardio-facio-cutáneo, entre otros.

**Palabras clave:** Rasopatías, Síndrome de Noonan, Síndrome de Leopard, Vía de señalización RAS/MAPK, talla baja, cardiopatía congénita, PTPN11, SOS1, BRAF, KRAS, NRAS, RAF1.

## Rasopathies Abstract

*In recent years, with the advances in molecular medicine, a new set of diseases have been defined;*

*the rasopathies are germline mutations in the signaling RAS/MAPK pathway causing abnormalities in the individual development depending on the specific gene affected, although syndromes often overlap clinically. Thus, all patients share features such as facial dysmorphism, congenital heart disease, a variable degree of mental retardation or learning difficulties, and skin abnormalities. These syndromes include Noonan syndrome, Costello syndrome, LEOPARD syndrome, cardio-facio-cutaneous syndrome, among others.*

**Key Words:** Rasopathies, Noonan syndrome, Leopard syndrome, RAS/MAPK signal transduction, Short stature, congenital heart disease, PTPN11, SOS1, BRAF, KRAS, NRAS, RAF1.

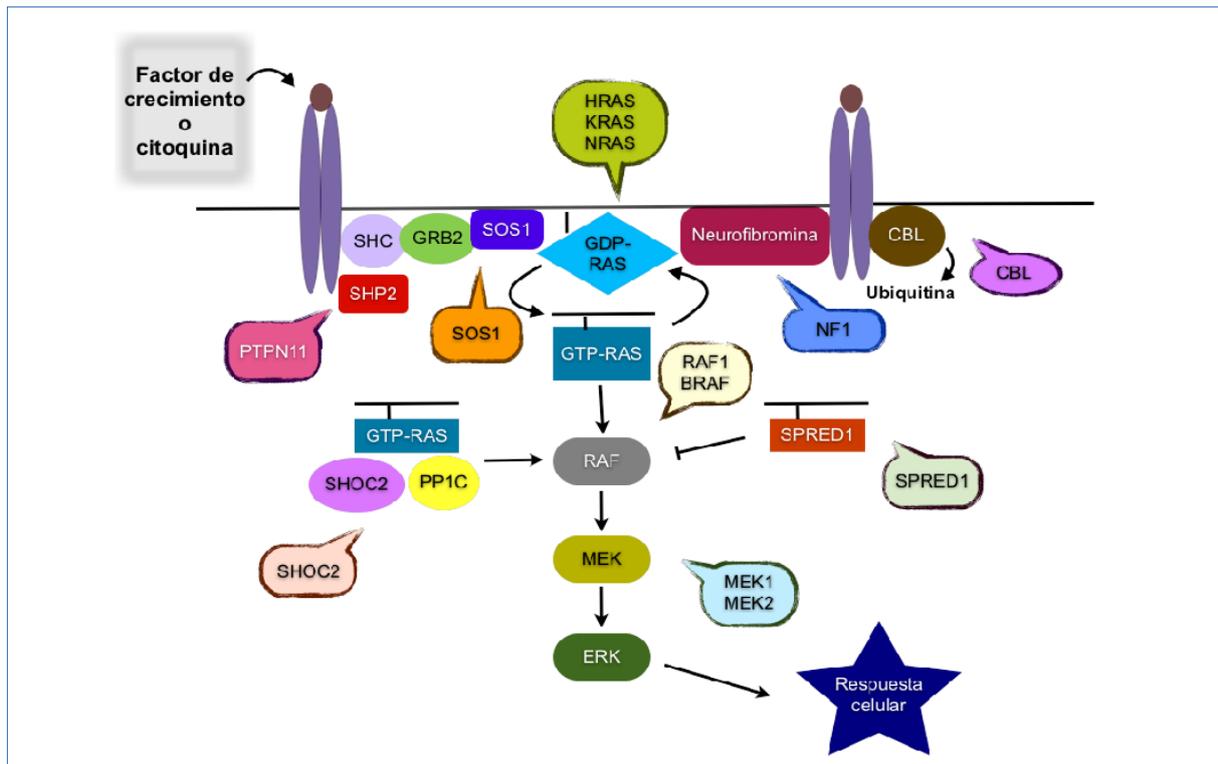
## INTRODUCCIÓN

En el curso de los últimos años ha surgido un grupo de enfermedades genéticas denominadas rasopatías o trastornos de la vía de señalización RAS/MAPK o trastornos neuro-facio-cutáneos, entre los que se incluye el síndrome de Noonan (SN), una de las anomalías monogénicas más frecuentes en humanos y que clínicamente se puede superponer con otros trastornos de la misma vía de señalización como son el síndrome cardiofaciocutáneo (SCFC) o el síndrome de Costello (SC). Si bien muchos de los estudios genéticos han explicado la inesperada heterogeneidad clínica y molecular de estos procesos, lo cierto es que han colocado como denominador común los genes implicados en la vía de señalización RAS/MAPK (Figura 1).

El diagnóstico de este grupo de patologías se hace especialmente por el reconocimiento del fenotipo

### Correspondencia:

Claudia Emilia Heredia Ramírez.  
Unidad de Endocrinología Pediátrica, Crecimiento y Adolescencia.  
Departamento de Pediatría, Hospital Clínico Universitario y Universidad de Santiago de Compostela.  
Santiago de Compostela. A Coruña.  
E-mail: claudia.e.heredia.r@gmail.com



**Figura 1.** Diagrama esquemático de la vía de señalización RAS/MAPK y los diferentes genes afectados en los trastornos neuro-facio-cardio-cutáneos. Adaptado de Tartaglia M and Gelb BD. Disorders of dysregulated signal traffic through the RAS/MAPK pathway: phenotypic spectrum and molecular mechanism. *Ann N Y Acad Sci* 2010;1214:114.

clínico, que en la mayoría de los casos puede ser confirmado por los estudios genéticos moleculares, y el tratamiento de todo este grupo de pacientes suele ser sintomático, multidisciplinario y siempre a largo plazo.

El grupo de estas patologías incluye el SN, el síndrome de Leopard (SL), SCFC, el SC, el síndrome de neurofibromatosis-Noonan (SNFN), la neurofibromatosis tipo 1 (NF1), el síndrome de Noonan-like (SNL), el SNL con pérdida de pelo en fase anagen, síndrome de Watson (SW) y el síndrome de Legius (SL) que describiremos a continuación.

### SÍNDROME DE NOONAN (OMIM 163950)

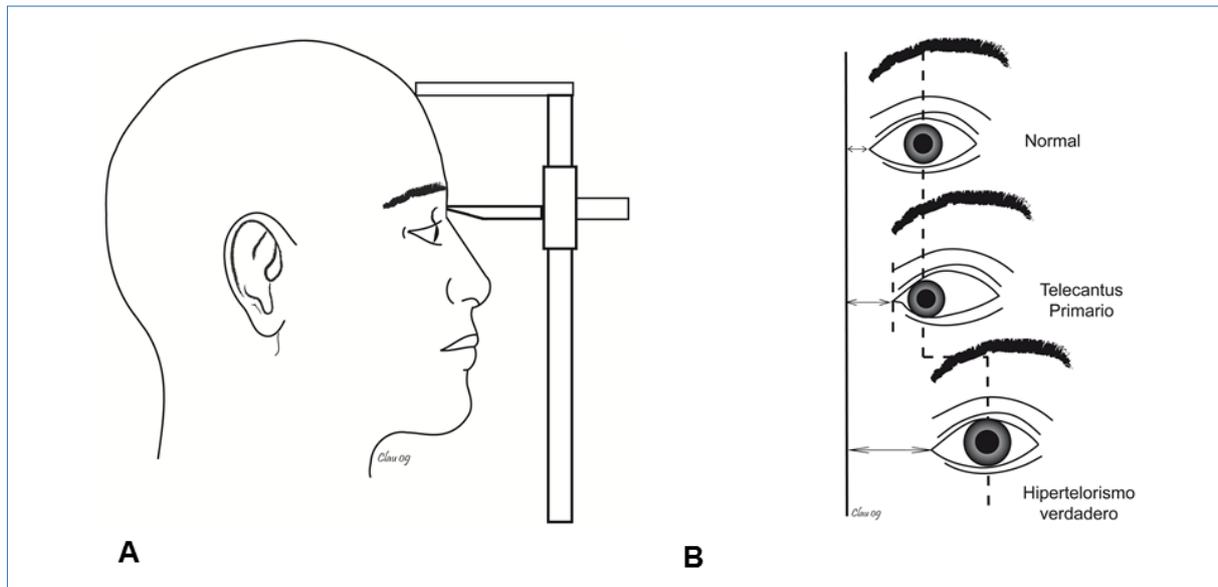
En el año de 1962, Jacqueline Noonan, una cardióloga pediatra identifica un grupo de nueve pacientes que comparten rasgos faciales similares característicos que se asocian a talla baja, estenosis de la válvula pulmonar, criptorquidia y deformidades de la pared torácica<sup>1</sup>. Este es un síndrome relativamente común con una incidencia de 1 por 1000 a 2500 recién nacidos vivos con una forma de presentación variable. Es transmitido de forma autosómica dominante, con una penetrancia seguramente completa y expresividad variable, con predominio

de transmisión materna; no obstante, se describen casos de herencia autosómica recesiva<sup>2</sup>, pero la mayoría de los casos son mutaciones de novo. El diagnóstico molecular se puede realizar en cerca del 75% de los individuos afectados<sup>3</sup>.

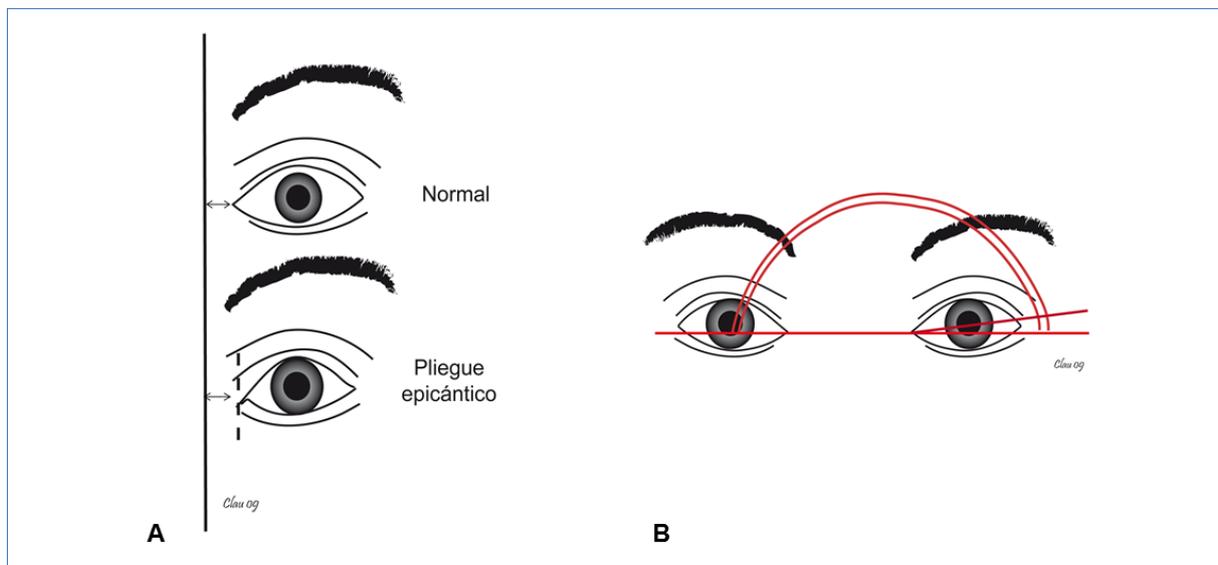
### Rasgos faciales

La historia prenatal es poco específica, pero se puede determinar la presencia de polihidramnios (33%), hidrops fetal o higroma quístico. Las características fenotípicas son sutiles en el período neonatal y en la adultez y mucho más características durante la infancia y adolescencia.

Durante el período postnatal la frente es ancha y alta (Figura 2A), se observa hipertelorismo y/o telecanto (Figura 2B), pliegues epicánticos (Figura 3A), inclinación antimongoloide de las hendiduras palpebrales (95%) (Figura 3B), pabellones auriculares de implantación baja, rotados posteriormente y el hélix grueso (44-90%) (Figura 4), el borde del bermellón ancho, con forma de arco de cupido (95%), paladar ojival (45%), micrognatia (25%), cuello corto ancho, pterigium colli y piel nucal excesiva con implantación posterior del cabello baja y/o en W (55%)<sup>4</sup>.



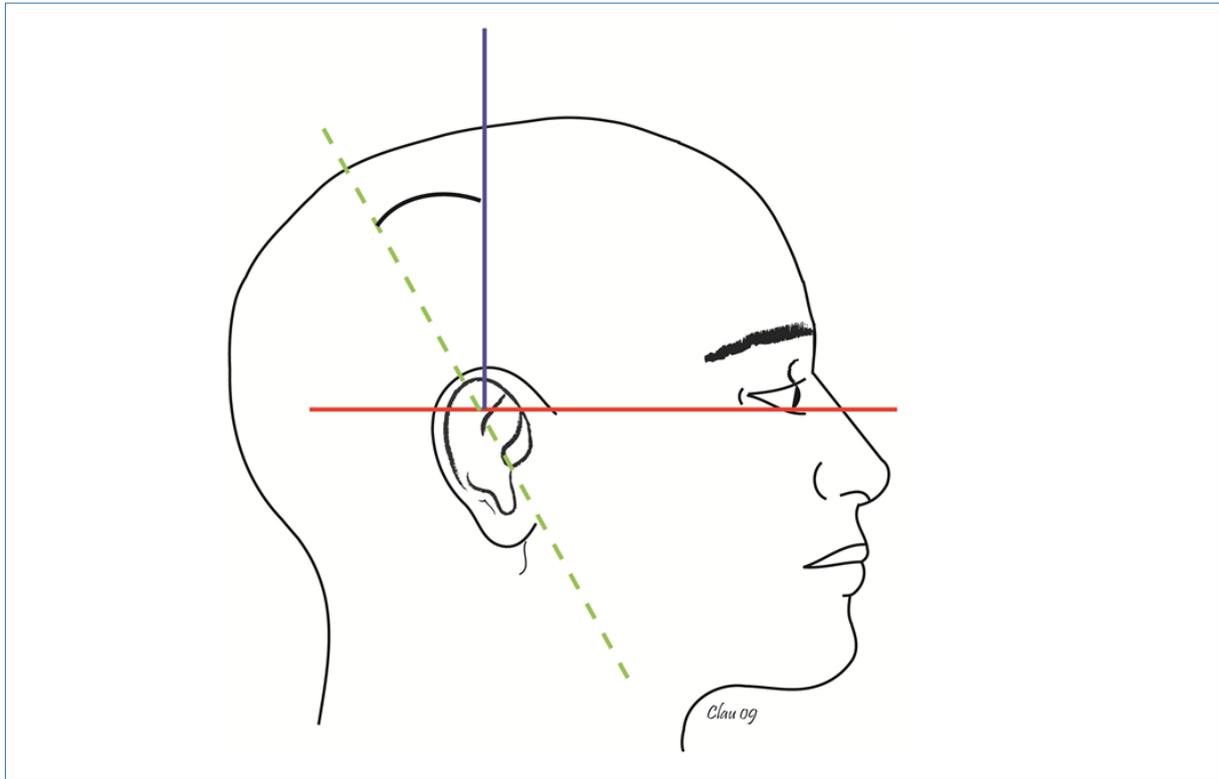
**Figura 2.** Valoración auxológica de los pacientes. A: Altura de la frente, se mide entre el punto de implantación central del cabello en la frente (trichion) hasta el punto más profundo de la raíz nasal (nasion) o hasta el punto más prominente del hueso frontal a la altura de las cejas (glabella). B: Telecanto se caracteriza por un aumento del espacio intercanal, siendo la distancia interpupilar normal y existiendo un aumento de los tejidos blandos frontonasales. Hipertelorismo es el aumento de la distancia interna de las órbitas. Tomado de: <http://www.endocrinologiapediatrica.com/protocoloauxologia/index.html>



**Figura 3.** Valoración auxológica de los pacientes. A: Pliegue epicántico es la extensión lateral de piel desde el puente nasal hacia el canto interno cubriendo el ángulo interno de la fisura orbital. B: La inclinación de la hendiduras palpebrales se realiza con la comparación de dos líneas, la primera es la línea que conecta el canto interno con el canto externo del ojo y la segunda es la correspondiente al plano de Frankfort. La inclinación de la fisura palpebral es el ángulo que hay entre las dos líneas. Tomado de: <http://www.endocrinologiapediatrica.com/protocoloauxologia/index.html>

Durante la infancia las características que se perpetúan son la frente alta y prominente (Figura 2A), el hipertelorismo (Figura 2B), la ptosis palpebral y los párpados gruesos. Entre tanto, la cara se hace más triangular y en la niñez las facies suelen ser

toscas o miopáticas, las fisuras palpebrales están más a nivel, persiste la ptosis palpebral y los párpados gruesos, el hipertelorismo, los pliegues nasolabiales son prominentes, el cabello es rizado y grueso<sup>4</sup>.



**Figura 4.** Valoración auxológica de la inclinación o rotación de la oreja. La inclinación del eje longitudinal medial de la oreja se mide uniendo los dos puntos más remotos del eje medial de la oreja y el eje vertical (línea perpendicular al plano de Frankfort). Tomado de: <http://www.endocrinologiapediatrica.com/protocoloauxologia/index.html>

En los adolescentes y los adultos jóvenes el cuello tiene una apariencia más larga, con una banda marcada o un trapecio prominente (90%). Los adultos mayores se caracterizan por tener unos pliegues nasolabiales prominentes, párpados gruesos, caídos y arrugados y la línea de implantación anterior del cabello es más alta. Cabe anotar que los rasgos faciales son mucho más sutiles con la edad<sup>4</sup>.

### Alteraciones cardiovasculares

Otra característica pilar del diagnóstico en el SN es la presencia de cardiopatía congénita, pudiéndose observar en cerca del 80% de los pacientes. La patología más frecuente es la estenosis y/o displasia de la válvula pulmonar (EVP) (Figura 5) en el 60% de los niños, asociándose en un 25% a defectos del tabique interauricular y estenosis de la arteria pulmonar en el 15%. La miocardiopatía hipertrófica (MCH) con hipertrofia asimétrica del septum está presente en 20% de los pacientes.

Las alteraciones en el ECG se observan en el 90% de los afectados, entre las que están la desviación extrema del eje a la derecha, complejos QRS predominantemente negativos (62%) y desviación del

eje a la izquierda en el 50% y se observan en corazones estructuralmente normales<sup>5</sup>.

### Retraso en el desarrollo y problemas del aprendizaje

Un tercio de los pacientes tienen un retraso mental de grado medio (CI: 85), con un nivel de inteligencia dentro de la normalidad y capacidad verbal y rendimiento por igual, aunque en algunos casos se ha asociado a trastornos de déficit de atención e hiperactividad. La competencia lingüística en los niños tiende a ser más lenta y a menudo se observan problemas de articulación del lenguaje (75%)<sup>6</sup>.

### Alteraciones hematológicas y oncológicas

Las coagulopatías afectan entre el 20 al 89% y el abanico de manifestaciones va desde hemorragias graves hasta pacientes asintomáticos con anormalidades en los análisis de laboratorio; aunque muchos más tienen un historial de sangrado o hematomas de fácil aparición<sup>7</sup>.

La incidencia de cáncer no se ha determinado, no obstante, se comenta una estimación anual de 15 a

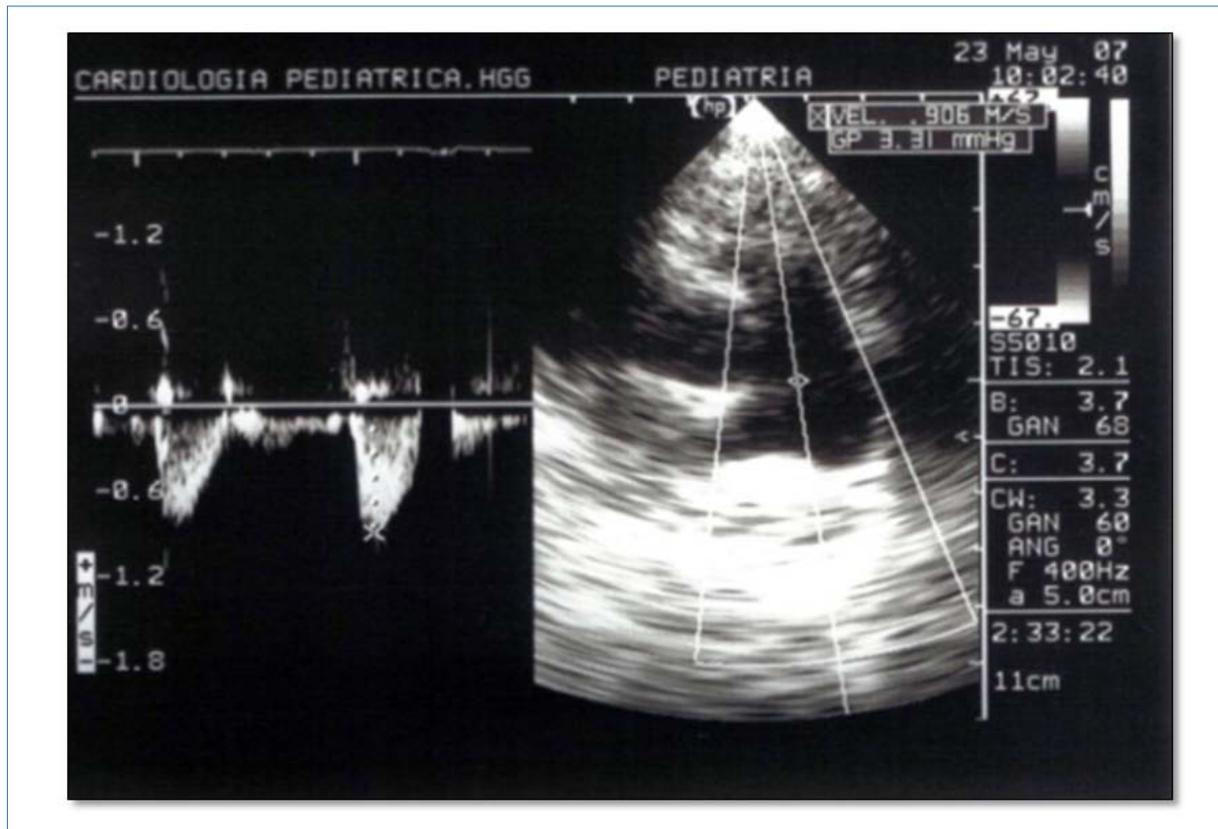


Figura 5. Imagen de un ecocardiograma en un paciente con SN y EVP.

20 casos en una población de 10 millones, de los cuales el más frecuente de todos son las leucemias y sólo alrededor de 50 tipos de cánceres diferentes han sido descritos en la literatura médica, la mayoría de ellos tumores poco usuales. Si se trata de leucemias, el trastorno mieloproliferativo con mayor frecuencia de aparición es la leucemia mielomonocítica juvenil<sup>8</sup>.

#### Alteraciones en la pared torácica y músculo-esqueléticas

Las deformidades en el tórax son el pectus carinatum superior y el pectus excavatum inferior (75-90%) y el tórax es ancho con aumento de la distancia intermamilar y en forma de pirámide invertida. Otro tipo de alteraciones músculo-esqueléticas observadas son el cubitus valgus (50%) (Figura 6) y la clinobraquidactilia (30%)<sup>9</sup>.

#### Desarrollo puberal

El inicio de la pubertad en varones está sobre los 14,5 años y su patrón de desarrollo varía desde la virilización y fecundidad normal hasta un desarrollo de caracteres sexuales secundarios inadecuados, asociado a una espermatogénesis deficiente secundaria a la criptorquidia (70-80%)<sup>10</sup>. Las mujeres tienen una pubertad normal o retrasada, la menar-

quia aparece en promedio a los 14,6 años y no presentan alteraciones en los niveles de gonadotropinas, ni en su fertilidad<sup>9</sup>.

#### Otros órganos y sistemas afectados

Otras manifestaciones detectadas son la dificultad en la alimentación (77%), la esplenomegalia (50%) y la hepatomegalia (25%). A nivel cutáneo sus manifestaciones son más discretas que en otras rasopatías y dependerán de la mutación causal; se pueden observar las manchas café-au-lait, nevus pigmentados y los léntigos. La displasia linfática, hipoplasia o aplasia del sistema linfático está presente en el 20% de los pacientes con diagnóstico de SN y se manifiesta como linfedema generalizado o periférico, linfangiectasia pulmonar o intestinal<sup>5</sup>.

#### Crecimiento

El crecimiento durante la vida intrauterina es normal, por lo que el peso y la longitud al nacimiento se encuentra dentro de los percentiles adecuados. Existe posteriormente una disminución marcada del peso secundaria al linfedema y con disminución de la velocidad de crecimiento (VC) durante el primer año de vida<sup>11</sup>.

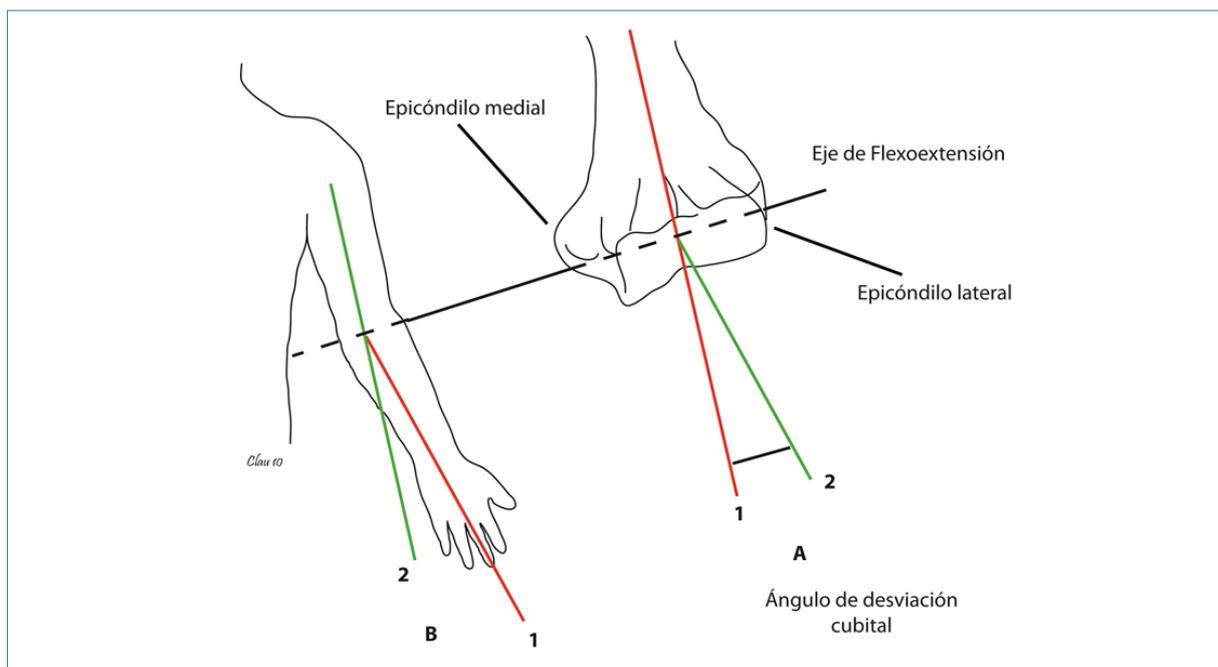
Sobre los dos años de edad la talla media es inferior o igual al percentil 3 de la población de referencia, hasta los 12 años en varones y hasta los 10 años en mujeres; posteriormente los pacientes se sitúan debajo de este percentil debido a un retraso en el inicio de la pubertad, comportándose como maduradores lentos, con un pico de VC tardío y atenuado. La edad ósea (EO) se enlentece, retrasándose cerca de dos años, de modo que el cierre de las epífisis se hará de manera más tardía<sup>12</sup>. El estirón puberal de este grupo de pacientes se encuentra muy por debajo de la población en general, teniendo en cuenta que existe además una reducción en la intensidad y duración del mismo<sup>13</sup>. En cuanto a la curva de crecimiento en el SN es la de un patrón de maduración lento con retraso en el inicio de la pubertad.

Los adultos logran alcanzar una talla media final en torno a -1,9 SDS, lo que quiere decir que los hom-

bres tienen una talla promedio de 166 cm y las mujeres de 153 cm, según lo describen múltiples estudios como los de Ranke et al<sup>10</sup>, Shaw et al<sup>13</sup> y Witt et al<sup>14</sup>. Como consecuencia de ello, el 40% de los adultos con SN tiene talla baja (menor a -1,88 SDS) y aproximadamente el 15% tiene un compromiso serio de la talla encontrándose en menos de -2,5 SDS (Tabla 1).

### Valoración del eje GH-IGF1

Al valorar el eje GH-IGF1 se puede observar que la secreción espontánea de GH es anormal y compatible con una leve disfunción neurosecretora<sup>15</sup>, en la que sólo el 45% de los pacientes tienen un pico de respuesta al test de provocación <10 µg/L. Sin embargo, estos datos son discordantes, ya que si se comparan con los estudios de Limal et al<sup>16</sup> y los de Ferreira et al<sup>17</sup>, se puede observar que en estos pa-



**Figura 6.** Valoración auxológica del ángulo cubital. Se dibuja una línea imaginaria (1) a través del eje del miembro superior que se extienda a una distancia equivalente en la mano, se dibuja otra línea imaginaria (2) a través del eje del antebrazo y la mano. El ángulo entre estas dos líneas a nivel del codo es el ángulo cubital. Tomado de: <http://www.endocrinologiapediatrica.com/Auxologiaextremidades/index.html>

**Tabla 1.** Talla final en los pacientes con SN de los diferentes estudios sin tratamiento de rhGH.

|                           | Varones |             |                  | Mujeres |             |                  |
|---------------------------|---------|-------------|------------------|---------|-------------|------------------|
|                           | n       | Edad (años) | Talla media (cm) | n       | Edad (años) | Talla media (cm) |
| Ranke et al <sup>10</sup> | 20      | 19          | 161,4            | 13      | 18          | 151,0            |
| Shaw et al <sup>13</sup>  | 18      | 25,3        | 169,8            | 25      | 25,3        | 153,3            |
| Witt et al <sup>14</sup>  | 9       | 18          | 161,0            | 19      | 18          | 150,5            |

cientes, los valores de secreción de GH son normales. Si valoramos los niveles de IGF1 son bajos, aunque la IGFBP3 es normal y los valores de la unidad ácido lábil pueden estar disminuidos. No obstante, al comparar los diferentes pacientes con SN portadores de la mutación en el gen PTPN11, se pudo observar que los niveles de IGF1 e IGFBP3 fueron significativamente más bajos y concomitantemente los niveles de GH eran mayores en los portadores de la mutación, sugiriendo así una resistencia leve a la GH<sup>16,17</sup>.

Es difícil determinar la etiología de la talla baja en los pacientes con SN, pero al determinar que un gran porcentaje de pacientes son portadores de una mutación en PTPN11 (aproximadamente un 50%), se abre una nueva perspectiva desde el punto de vista endocrinológico para entender su origen. Cabe recordar, que el producto de este gen es la proteína SHP2, la cual está implicada en la regulación a la baja de la señalización del receptor de GH. Esta proteína se une y desfosforila moléculas de señalización que son reguladores positivos de la respuesta celular a la GH (Figura 7). Consecuentemente las mutaciones en el gen PTPN11 con ganancia de función puede suponerse que regulan negativamente la respuesta celular de GH<sup>18</sup>.

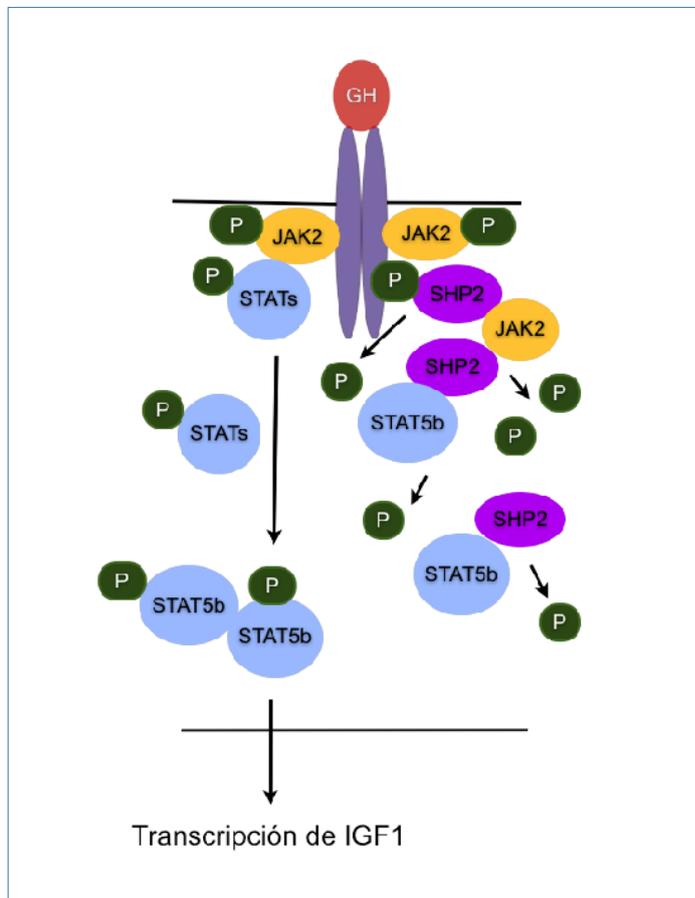
## Terapia con rhGH

Las dosis de tratamiento con GH recombinante (rhGH) en pacientes con SN, han variado desde las dosis de reemplazo por déficit aislado de GH, hasta dosis tan altas como las que son utilizadas en los pacientes con síndrome de Turner. Fue aprobada por la FDA para su administración en esta patología en mayo del 2007 a dosis de 0,066 mg/kg/día, basados en los datos obtenidos por Osio et al<sup>19</sup>.

Los datos de talla final en este grupo tratado con rhGH muestran una ganancia sustancial de 1,7 SDS que equivaldría a 10,4 cm, mejorando así la talla adulta y alcanzando tallas dentro de las de la población normal entre 157,7 y 174,5 cm<sup>19</sup>. No obstante, otros autores como Kirk et al<sup>20</sup>, sólo pudieron ver una ganancia de tan sólo 0,8 SDS, después de 5,3 años de tratamiento en 10 pacientes y tan sólo un individuo alcanzó la talla por encima del percentil 3.

## Diagnóstico del síndrome de Noonan

El diagnóstico de estos pacientes se debe basar en la clínica, ya que los síntomas pueden ser muy he-



**Figura 7.** Diagrama esquemático de las implicaciones del SHP2 en la vía de señalización del receptor de GH. Adaptado de Binder G. Endocrine regulation of growth and short stature; en Zenker M (ed): Noonan Syndrome and related disorders. *Monogr Hum Gent* 17:106. (Basel, Karger 2009).

terogéneos. Actualmente el más utilizado es la escala creada por la doctora van der Burgt, que se basó en la descripción de una familia holandesa. Para definir el diagnóstico se toman las facies características más otro criterio mayor o dos criterios menores o facies sugestiva más dos criterios mayores o tres menores (Tabla 2)<sup>21</sup>.

### Correlación genotipo-fenotipo

Hasta el momento se han relacionado estrechamente 8 genes pertenecientes a la vía de señalización RAS/MAPK (PTPN11, SOS1, KRAS, NRAS, RAF1, BRAF, SHOC2 y CBL) en la etiología de las diferentes rasopatías (Figura 1). En la Tabla 3, se describen los diferentes genes implicados y su frecuencia de presentación en los pacientes con SN. Es de destacar que no existen características fenotípicas exclusivas de un genotipo porque probablemente factores genéticos y epigenéticos influyan tanto en la penetrancia como en la expresividad del síndrome.

### Mutaciones en el gen PTPN11

En general, los pacientes con mutaciones en el gen PTPN11 tienen una amplia variabilidad clínica y cerca del 76% de los pacientes con mutación en PTPN11 presentan una talla inferior al percentil 3<sup>13</sup> y, además de sus características faciales, destacan la baja implantación de los pabellones auriculares (85%), fisuras palpebrales antimongoloides (68%) y ptosis palpebral (53%). Las alteraciones cardíacas se encuentran presentes en más del 80% de los pacientes con mutación positiva en PTPN11, entre las que destaca la EVP (68%), seguida de los defectos del septum atrial (24%) y MCH (9%)<sup>14,22</sup>. Otras características clínicas como la diátesis hemorrágica están presentes en el 44% y la criptorquidia en el 80%

de los varones; el retraso mental es de grado variable y las dificultades en el aprendizaje se observan en un 40% de la población con la mutación<sup>23</sup>.

### Mutaciones en el gen SOS1

Un estudio realizado en el año 2007 por Tartaglia et al<sup>24</sup> en 16 pacientes con SN y mutación en el gen SOS1, mostró una alta prevalencia de cardiopatía congénita (81%), EVP (62%), defectos en el septum (25%), deformidades en el pectus (100%), cuello corto y alado (94%) y dismorfismo facial, en particular ptosis palpebral y baja implantación de los pabellones auriculares, inclinación antimongoloide de las fisuras palpebrales y macrocefalia (56%). Las características ectodérmicas incluían queratosis pilaris (50%) y pelo rizo (88%).

### Mutaciones en el gen RAF1

Los hallazgos clínicos más frecuentes en los pacientes portadores de esta mutación son la cardiopatía congénita (93%), en especial la MCH (78%)<sup>25</sup>, talla baja (90%), retraso mental (55%), facies típica (100%), ptosis palpebral e inclinación antimongoloide de las fisuras palpebrales (90%), cuello corto y alado (83%), anomalías de la pared torácica (71%), macrocefalia (76%) y criptorquidia (39%)<sup>5</sup>.

### Mutaciones en el gen KRAS y otros genes implicados

La delineación de la correlación genotipo-fenotipo en los pacientes con mutación en el gen KRAS es difícil debido a la baja frecuencia de presentación de las mutaciones, pero en general el fenotipo de estos pacientes es variable aunque a menudo con

Tabla 2. Criterios de van der Burgt.

| Característica       | A = Mayor  | B = Menor  |
|----------------------|--|--|
| 1. Facial            | Características faciales típicas   | Características faciales sugestivas  |
| 2. Cardíacas         | Estenosis de la válvula pulmonar, cardiomiopatía hipertrófica obstructiva y/o alteraciones ECG típicas | Otros defectos cardíacos   |
| 3. Talla             | < Percentil 3  | < Percentil 10   |
| 4. Pared torácica    | Pectus carinatum/excavatum   | Tórax ancho  |
| 5. Historia familiar | Pariente de primer grado con diagnóstico establecido de SN   | Pariente de primer grado con diagnóstico sugestivo de SN                         |
| 6. Otros             | Retraso mental, criptorquidia y displasia linfática  | Presencia de alguna anomalía: retraso mental, criptorquidia, displasia linfática |

El diagnóstico clínico con los criterios se realiza por: facies típica y un criterio mayor, o facies típica y dos criterios menores, o facies sugestiva y dos criterios mayores, o facies sugestiva y tres criterios menores. Adaptado de: van der Burgt I. Noonan syndrome. *Orphanet J Rare Dis* 2007;2:4

Tabla 3. Diferentes genes implicados y su frecuencia de presentación en las diversas rasopatías.

| Síndrome | Gen afectado  | Localización cromosómica | Porcentaje de presentación |
|----------|---------------|--------------------------|----------------------------|
| SN       | PTPN11        | 12q24.1                  | 50%                        |
|          | SOS1          | 2p22.1                   | 10%                        |
|          | RAF1          | 3p25                     | 3-17%                      |
|          | KRAS          | 12p12.1                  | <5%                        |
|          | NRAS          | 1p13.2                   | 4 casos                    |
|          | MAP2K1 (MEK1) | 15q22                    | <2%                        |
|          | BRAF          | 7q34                     | <2%                        |
| SL       | PTPN11        | 12q24.1                  | 90%                        |
|          | RAF1          | 3p25                     | <5%                        |
|          | BRAF          | 7q34                     | <5%                        |
| SCFC     | BRAF          | 7q34                     | ≈75%                       |
|          | KRAS          | 12p12.1                  | <2-3%                      |
|          | MAP2K1 (MEK1) | 15q22                    | ≈25%                       |
|          | MAP2K2 (MEK2) | 19p13.3                  | ≈25%                       |
| SC       | HRAS          | 11p15.5                  |                            |
| NF1      | NF1           | 17q11.2                  |                            |
| SNFN     | NF1           | 17q11.2                  |                            |
| SW       | NF1           | 17q11.2                  |                            |
| SLe      | SPRED1        | 15q14                    |                            |

más compromiso que en las otras mutaciones. Se caracteriza por una talla baja y el retraso en el desarrollo en casi todos los pacientes.

Al igual que los pacientes con mutaciones en el gen KRAS, los portadores de las mutaciones en los genes NRAS, BRAF y MAP2K1 tienen una muy baja frecuencia de presentación. Las características clínicas de estos pacientes parecen ser típicas, pero sin ser un fenotipo particular o distintivo de cada gen, destacando que los portadores de mutaciones en BRAF y MAP2K1 tienen manifestaciones ectodérmicas más floridas<sup>26</sup>.

### SÍNDROME DE LEOPARD (OMIM 151100)

Su nombre se debe a la regla mnemotécnica que facilita el recordar las principales características clínicas: **L**entiginosis múltiple, **a**normalidades en la conducción **E**lectrocardiográficas, **h**ipertelorismo **O**cular, **e**stenosis **P**ulmonar, **A**normalidades en los genitales, **R**etraso del crecimiento y **sorD**era neurosensorial. Es quizás dentro de las rasopatías el segundo trastorno en frecuencia tras el SN.

### Rasgos faciales

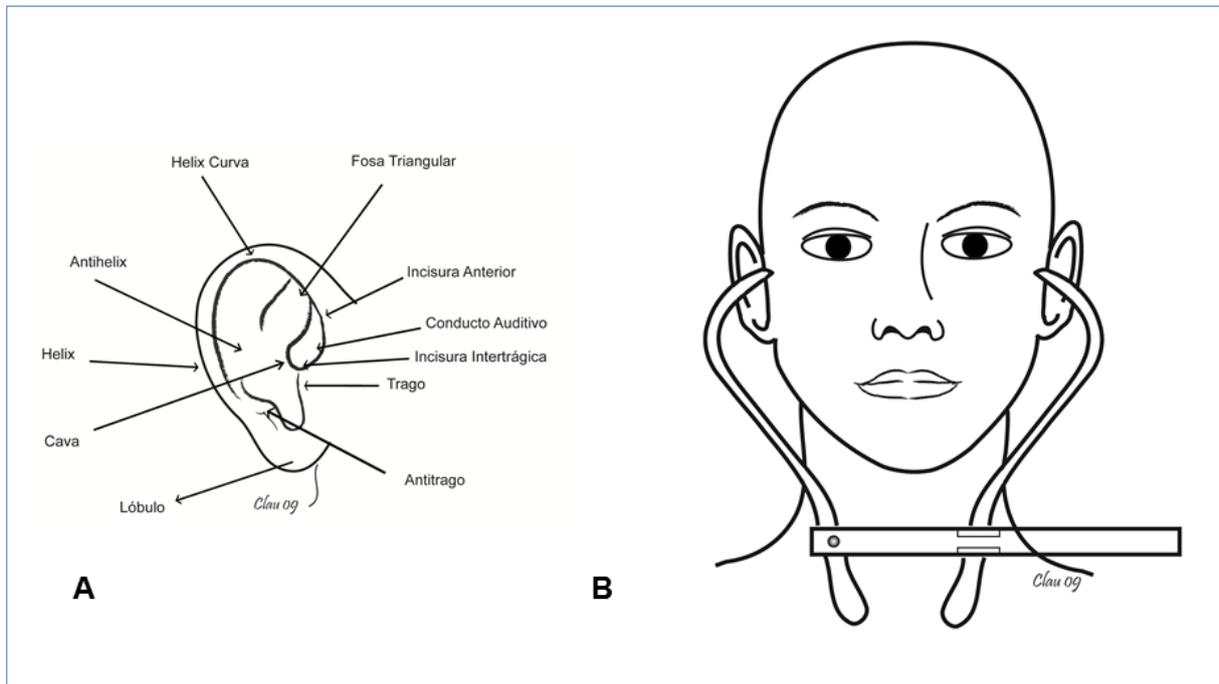
Desde el nacimiento y durante el primer año de vida se observa el hipertelorismo (50%) (Figura 2B), inclinación antimongoloide de las hendiduras

palpebrales (50%) (Figura 3B), ptosis palpebral (50%) y pabellones auriculares dismórficos (87%) (Figura 8A), dentro de lo que se incluye un hélix excesivamente plegado, largo y un pabellón auricular evertido. Las características faciales en la adultez son el hipertelorismo, ptosis palpebral, baja implantación de los pabellones auriculares, pliegues nasolabiales prominentes y piel con arrugas prematuras<sup>27</sup>.

### Alteraciones cardiovasculares

Las alteraciones cardiovasculares se pueden observar en más del 80% de los pacientes con SL y los defectos más comunes incluyen anomalías electrocardiográficas y anomalías progresivas de la conducción. La MCH es la cardiopatía más frecuentemente asociada al SL (80%), es asimétrica e implica al ventrículo izquierdo. El inicio de la MCH por lo general precede la aparición de los léntigos, pero la hipertrofia puede empeorar a menudo según van apareciendo estas lesiones.

La EVP con o sin displasia de la válvula puede encontrarse entre el 20 y 40%. El prolapso de la válvula mitral, fisuras u otras anomalías se han encontrado en el 42% de los casos y otras afecciones cardíacas menos frecuentes son regurgitación de la válvula (57%), los defectos del septum auricular y atrioventricular, entre otros<sup>28</sup>.



**Figura 8.** Valoración auxológica de los pacientes. A: Anatomía del pabellón auricular. B: Diámetro bitemporal es la distancia entre las dos crestas temporales.

### Alteraciones neurológicas, retraso en el desarrollo y problemas de aprendizaje

La hipotonía es una característica que se observa frecuentemente en el recién nacido que puede llevar a un retraso en el desarrollo psicomotor. Dificultades en el aprendizaje de grado leve se observan en el 30% de los casos descritos en la literatura<sup>29</sup>.

### Manifestaciones cutáneas

Las lesiones lentiginosas son el hallazgo cutáneo más característico, pero pueden no estar presentes en los primeros años de la vida, lo cual dificulta el diagnóstico diferencial con el SN<sup>27</sup>. Las lesiones son planas, usualmente de 2 a 8 mm de diámetro, alargadas, de tono marrón oscuro y su aparición es a partir de los 4-5 años. Luego, su número aumenta exponencialmente a lo largo de la infancia, respetando siempre las mucosas e independiente de la exposición solar. Otras lesiones descritas son la piel redundante e hiperplásica (67%) y más raramente pueden haber lesiones hipopigmentadas y algunos casos de melanoma<sup>29</sup>.

### Alteraciones oncológicas

Las complicaciones hemato-oncológicas incluyen la mielodisplasia, la leucemia mieloide aguda y el

neuroblastoma, con muy baja frecuencia de presentación. El melanoma se ha diagnosticado en pacientes con mutaciones en la línea germinal que comprometen al gen PTPN11 y mutaciones somáticas en el gen BRAF<sup>27</sup>.

### Alteraciones en pared torácica y músculo-esqueléticas

Las anomalías torácicas incluyen el tórax ancho, pectus carinatum y excavatum (75% de los recién nacidos), prognatismo mandibular, hiperelasticidad articular y otras alteraciones de menor frecuencia de aparición<sup>30</sup>.

### Desarrollo puberal y alteraciones genitourinarias

En el hombre la criptorquidia bilateral se encuentra en el 50% y también es frecuente el hipospadias y la hipoplasia genital; en las mujeres se ha observado una pubertad retrasada y ovarios hipoplásicos<sup>29</sup>.

### Otros órganos y sistemas afectados

Dentro de la regla mnemotécnica del SL se encuentra descrita la aparición de sordera neurosensorial; sin embargo esta característica sólo se detecta entre el 15 al 25% de los casos, la cual es diagnóstica-

da al nacimiento o en la infancia, pero puede progresar o aparecer durante la vida adulta<sup>29</sup>.

### Crecimiento

El peso al nacimiento es generalmente normal o por encima de lo normal (37%) y el retraso del crecimiento aparece posteriormente, el cual ha sido descrito de patrón variable, observándose entre el 13 al 60% de los afectos. La talla final se encuentra por debajo del percentil 3 en el 25% de los pacientes y en el 85% restante está por debajo del percentil 25; en casos de talla baja severa la literatura recomienda el uso de hormona de crecimiento sólo si no se encuentra asociada a MCH<sup>29</sup>.

### Diagnóstico del síndrome de Leopard

En el año de 1976, Voronnet al<sup>31</sup> recopilaron las diferentes características de 80 pacientes descritos en la literatura mundial, y sugirieron unos criterios en los que recomiendan que el diagnóstico debe sospecharse en los pacientes con presencia de múltiples léntigos y al menos dos criterios mayores o, en caso de ausencia de los léntigos, debe existir la presencia de tres características físicas patognomónicas y la afectación de un familiar cercano.

### Genética y correlación genotipo- fenotipo

El SL es un trastorno esporádico o heredado de forma autosómica dominante, totalmente penetrante. Los genes implicados en el SL son el PTPN11 (90%), RAF1 (<5%) y BRAF (<5%), localizados en los cromosomas 12q24.1, 3p25 y 7q34 respectivamente (Tabla 3 y Figura 1).

En las mutaciones del gen PTPN11 en el SL, se observa una notable pérdida de la función de la proteína SHP-2, que contrasta con las encontradas en el SN, por ser mutaciones con ganancia de función de la misma proteína. Los pacientes con mutación en el gen PTPN11 presentan con mayor frecuencia MCH y alteraciones electrocardiográficas<sup>28</sup>.

El mecanismo de acción de la alteración del gen RAF1 cuando presenta la mutación S257L, es un aumento de la actividad quinasa. La mutación L613V en RAF1, también tiene un incremento de la actividad quinasa e induce un aumento de la activación MAPK<sup>25</sup>. La correlación genotipo-fenotipo en las mutaciones asociadas a RAF1 y BRAF son difíciles de establecer, ya que la incidencia de las mismas es muy baja y hay muy pocos casos descritos en la literatura.

## SÍNDROME CARDIOFACIOCUTÁNEO (OMIM 115150)

El SCFC es un síndrome de aparición ocasional y no existe actualmente ningún estudio epidemiológico que proporcione una precisa prevalencia en la población en general. Se considera que muchos de los pacientes están subestimados porque se excluyen los casos más leves.

### Rasgos faciales

Los pacientes con SCFC tienen una facies característica dada por: una cabeza relativamente grande, frente amplia y alta (Figura 2A), estrechamiento del diámetro bitemporal (Figura 8B), hipoplasia del reborde supraorbitario, ptosis palpebral y una nariz corta de base ancha, narinas antevertidas y paladar ojival. Los surcos nasolabiales son profundos y los labios con forma de arco de cupido y mentón pequeño. Existe hipertelorismo (Figura 2B) y fisuras palpebrales con inclinación antimongoloide (Figura 3B). Sin embargo desde muy temprano se observa que estos niños tienden a tener una cara más gruesa o tosca que la observada en el SN y se encuentra con mayor frecuencia dolicocefalia. A edades más avanzadas la cara es más ancha y gruesa y carece de la forma triangular del SN; eventualmente los pacientes se presentan con ausencia de cejas, ulerythema ophyogenes (pápulas córneas inflamatorias presentes en la cara), cabello escaso, rizado y friable<sup>32</sup>.

### Alteraciones cardiovasculares

Cerca del 80% de los pacientes con mutación positiva presenta cardiopatía congénita<sup>33</sup> y los hallazgos más frecuentes son los mismos detectados en el SN y en el SC, es decir, la EVP y la MCH, variando la prevalencia según los autores. Otras alteraciones observadas son el prolapso de la válvula mitral y engrosamiento de la misma.

### Alteraciones neurológicas, retraso en el desarrollo y problemas de aprendizaje

Se sabe que las alteraciones neurológicas son mucho más severas, cuanto más abajo esté la mutación en la vía de señalización RAS/MAPK, por lo cual las alteraciones neurológicas en el SCFC son muy amplias y pueden incluir afectación de las funciones de la corteza, tronco cerebral y sistema ventricular. El retraso mental (94%) y el retraso global del desarrollo (81%) se observan en la mayoría de los pacientes, pero las alteraciones pueden variar desde fenotipos poco afectados hasta retraso del desarrollo o retraso mental profundo; existe en el

100% de los pacientes un retraso en la adquisición del lenguaje<sup>34</sup>.

### Manifestaciones cutáneas y linfáticas

Las anomalías ectodérmicas en el SCFC son una característica predominante y permiten orientar el diagnóstico diferencial. Se observa en estos pacientes el cabello corto de lento crecimiento, escaso y rizado, alopecia poco uniforme, descamación ictiosiforme, ausencia o escasez de cejas e hiperqueratosis folicular generalizada. Un hallazgo característico es la presencia del *ulerythema ophryogenes*, con hiperqueratosis folicular, eritema y alopecia cicatricial de las cejas, y puede aparecer a medida que alcanzan la edad adulta hiperqueratosis palmoplantar y linfedema<sup>32,34</sup>.

### Alteraciones en pared torácica y músculo-esqueléticas

La incidencia de alteraciones músculo-esqueléticas en pacientes con SCFC es mucho menor si se compara con otras rasopatías; sin embargo, algunos autores encontraron *pectus excavatum* o *carinatum* (63%), hiperextensibilidad de las articulaciones (63%), hipotonía (94%) y, con menor frecuencia, presentación de pie plano, clinodactilia y sindactilia<sup>30</sup>.

### Crecimiento en el síndrome cardiofaciocutáneo

El peso al nacer de estos pacientes se encuentra dentro de la media para la edad gestacional. No obstante, en cerca de una tercera parte, está por encima del percentil 75, que quizás pudiera ser explicado por la presencia de polihidramnios<sup>32</sup>. El crecimiento posnatal se halla afectado en la mayoría de los niños, probablemente secundario a los problemas de alimentación, persistiendo hasta llegar a la talla final y observándose una talla baja en el 80% de los pacientes. Se puede observar la presencia de un retraso considerable de la edad ósea y osteopenia<sup>34</sup>.

### Diagnóstico del síndrome cardiofaciocutáneo

El diagnóstico del SCFC se puede realizar por los criterios de Kavamura et al<sup>35</sup> publicados en el año 2002, en los que resume 82 características clínicas extraídas de las descripciones clínicas de los pacientes. A cada una de estas características se da una puntuación, se totalizan y el diagnóstico debe ser considerado con la distribución índice (95% de la población de SCFC tiene una puntuación entre 9,5 y 19,9), que corresponde a las  $\pm 2$  SDS.

### Correlación genotipo – fenotipo y genética

El SCFC es un síndrome genéticamente heterogéneo, de herencia autosómica dominante y entre el 60 al 90% de los casos se detectan mutaciones en los genes KRAS, BRAF, MEK1 y MEK2. El gen más frecuentemente implicado es el gen BRAF ( $\approx 75\%$ ), seguido de mutaciones en MEK1 y MEK2 ( $\approx 25\%$ ) y por último en KRAS ( $< 3\%$ ) (Tabla 3).

Aunque el SCFC tiene un fenotipo distinto, evoca muchas características sobre todo del SN y el SC; entre las que se encuentran la macrocefalia, la ptosis palpebral, el estrabismo y el nistagmus presentes en más del 50% de los pacientes. Las características neurológicas se observan en el 32%, la ventriculomegalia o hidrocefalia en el 66%; otras características frecuentes incluyen espacios perivasculariales de Virchow-Robin prominentes (19%), anomalías de la mielinización (13%) y anomalías estructurales (16%). Sin embargo no existe una correlación genotipo-fenotipo descrita en la literatura<sup>36</sup>.

### SÍNDROME DE COSTELLO (OMIM 218040)

El SC es una alteración poco frecuente con una forma de presentación característica prenatalmente, dificultades en la alimentación, facies típica, cardiopatía congénita, alteraciones músculo-esqueléticas y de piel y predisposición a desarrollar neoplasias.

### Período prenatal y neonatal

Durante el embarazo y en la ecografía prenatal, el feto con SC presenta como hallazgo frecuente polihidramnios, y además pueden observarse huesos cortos, desviación cubital de la muñeca, aumento del pliegue nucal, macrocefalia y la taquiarritmia fetal que se encuentra en el 18% de los pacientes. Las dificultades en la alimentación están siempre presentes y por lo general requieren sondas de alimentación o en casos más graves gastrostomías<sup>37</sup>.

### Rasgos faciales característicos

La principal característica de los rasgos faciales que permiten el reconocimiento del SC es la macrocefalia ya sea relativa o absoluta, frente prominente, implantación baja del cabello, el cual, es rizado y escaso en zonas, cejas gruesas, estrabismo, pliegue epicántico (Figura 3A), fisuras palpebrales con inclinación antimongoloide (Figura 3B), pestañas largas, nariz corta y bulbosa con puente nasal deprimido, boca grande con labios gruesos y lengua grande, hipertrofia gingival, paladar alto, y orejas de implantación baja, rotadas posteriormente (Figura 4) y con hélix y lóbulos engrosados (Figura 8A). El fe-

notipo se completa con la posición distintiva de la mano, voz ronca y una personalidad extrovertida y amable; la facies, en general impresiona de tosca<sup>38</sup>.

### Alteraciones cardiovasculares

Se ha descrito que el 63% de la población con SC se ve afectado por alguna alteración cardíaca, de las cuales la cardiopatía congénita ocurre en el 30% y la EVP en un 46%; otras malformaciones cardíacas frecuentes son los defectos del septum atrial y ventricular. La hipertrofia cardíaca se evidenció en el 34%, que usualmente comprometía el ventrículo izquierdo y consistía en la clásica MCH<sup>38</sup>.

### Alteraciones neurológicas, retraso en el desarrollo y problemas de aprendizaje

Existe un retraso en el desarrollo, con una media de sedestación a los 23 meses (10 meses a 3 años), marcha independiente a los 4 años 11 meses (26 meses a 9 años); el lenguaje se encuentra más gravemente afectado, sus primeras palabras se dan entre los 2 y los 9 años. El coeficiente intelectual medio de los pacientes se encuentra entre 25 y 85 y la mayoría de los pacientes son de naturaleza amable, de carácter alegre y extrovertido<sup>39</sup>.

### Manifestaciones cutáneas

La manifestación cutánea más llamativa en estos pacientes es el exceso de piel en el cuello, manos y pies, la cual da la sensación de espesa, suave y aterciopelada; como los lugares de mayor expresión son las palmas de las manos y las plantas de los pies, provoca pliegues profundos en esta localización y pulpejos redundantes.

La hiperqueratosis palmar y plantar se presenta en el transcurso de los años, la piel es más oscura de lo normal (color oliva) no sólo en las manos y pies sino en sitios como la región peribuca. Otra manifestación importante en la piel es la presencia de papilomas y por lo general lo hacen entre el segundo y quinceavo años de vida. Se pueden encontrar no sólo alrededor de la nariz y la boca, sino también sobre las articulaciones (axila, codo, rodilla), abdomen y en la región perianal<sup>39</sup>.

### Alteraciones hematológicas y oncológicas

Los pacientes con SC tienen un 10 a 15% de riesgo de tumores malignos, siendo el rabdomiosarcoma embrionario el tumor más frecuente (60%). Tanto el neuroblastoma, como el rabdomiosarcoma son tumores de la primera infancia y su presentación suele ser a la mis-

ma edad que la población general, pero con una frecuencia mucho mayor en estos pacientes. El sitio de mayor frecuencia de presentación de este último puede ser abdominal, pélvico o el área urogenital<sup>38</sup>.

### Alteraciones músculo-esqueléticas

Las alteraciones músculo-esqueléticas son mucho más severas que en los pacientes con SN y SCFC e incluyen cifosis, escoliosis (17%), contracturas del tendón de Aquiles (50-75%), hiperlaxitud de los ligamentos, anomalías en la pared del tórax, desviación ulnar de la muñeca y los dedos, talo vertical (28%), osteoporosis y/o osteopenia<sup>30</sup>.

### Crecimiento y alteraciones endocrinológicas

La talla baja es otra de las características patognomónicas en el SC, evidenciándose en tres de cada cuatro niños una secreción anormal de GH como respuesta a los diferentes estímulos provocadores, pero con una respuesta adecuada al tratamiento con rhGH<sup>40</sup>. Sin embargo, el tratamiento con sustitución hormonal debe realizarse con precaución por el riesgo de malignización de tumores o efectos sobre la MCH, por lo que la recomendación del uso de este tratamiento está sólo restringida a pacientes en los que se ha documentado un déficit de hormona de crecimiento y con una posterior vigilancia cardiológica y cribaje en búsqueda de tumores<sup>38</sup>. Otros trastornos descritos son la pubertad retrasada con un mecanismo al parecer central<sup>39</sup>.

### Diagnóstico del síndrome de Costello

En el SC, no existen criterios descritos para la realización del diagnóstico, pero si unas pautas clínicas para diferenciar a estos pacientes de otras rasopatías; dentro de las que hay que destacar las características faciales, las cuales se describen como toscas, con un puente nasal plano, pliegues epicanáticos, labios y lengua grande, orejas de implantación baja y con grandes lóbulos. Otras características son: el fenotipo característico de la mano por la desviación cubital, la piel redundante en las palmas y plantas con unos pliegues profundos, la presencia de papilomas y articulaciones pequeñas<sup>38</sup>.

### Correlación genotipo – fenotipo y genética

El SC se debe a mutaciones puntuales usualmente de novo en heterocigosis en el gen HRAS (Tabla 3), resultando en una ganancia de función de la proteína y, por consiguiente, en un aumento en la activación de la vía RAS/MAPK. Muchos de los pacientes clínicamente descritos como SC, han cambiado su

diagnóstico a SCFC después de la realización de los estudios genéticos al presentar mutaciones en KRAS; es importante en los pacientes con fenotipo de SC, realizar el estudio genético y sólo establecer el diagnóstico si existe mutación en el gen HRAS<sup>41</sup>.

Se han descrito al menos 13 diferentes variantes del gen HRAS, en las que todas las substituciones de aminoácidos afectan a la región de la proteína directamente unida a la función de regulación de la vía RAS/MAPK<sup>41</sup>. La variante p.Gly12Ser es la mutación más común en esta patología, encontrándose en el 82% de los pacientes. La mayoría de los pacientes portadores de esta mutación tienen el fenotipo típico de los SC incluso antes de la identificación de los genes<sup>42</sup>.

Al existir pocos pacientes afectados, existe una limitación en el estudio de correlación genotipo-fenotipo; sin embargo, algunos autores han identificado en su serie de pacientes un aumento en el riesgo de tumores malignos en los individuos portadores de la mutación p.Gly12Ala (57%) respecto a los portadores de p.Gly12Ser (7%)<sup>42</sup>. En contraste, la posibilidad de un fenotipo más leve o atenuado se observa en los pacientes con la mutación p.Thr58Ile y p.Ala146Val<sup>41</sup>.

## NEUROFIBROMATOSIS TIPO 1 (OMIM 162200)

La neurofibromatosis tipo 1 es una anomalía autosómica dominante causada por mutaciones en heterocigosis del gen NF1. Las manifestaciones clínicas más frecuentes son las alteraciones en la piel, los nódulos de Lisch en el iris y los múltiples neurofibromas benignos.

### Alteraciones cardiovasculares

Dentro de las manifestaciones cardiovasculares de la NF1 se incluyen la cardiopatía congénita, vasculopatía e hipertensión. La EVP y la enfermedad coronaria representan el 25% de la cardiopatía que presenta este grupo<sup>43</sup>.

### Alteraciones neurológicas, retraso en el desarrollo y problemas de aprendizaje

Los déficits neurocognitivos son otra característica presente, entre los que se han detectado déficit en el aprendizaje, especialmente visoespacial, visomotor y trastornos del lenguaje. También entre un 30 a un 65% de los pacientes tienen un déficit específico del lenguaje verbal y no verbal.

Existen descritas alteraciones en la RMN cerebral, observándose con frecuencia (60%) regiones hi-

perintensas en las secuencias T2, en ocasiones llamadas "unidentified bright objects", que a veces son difíciles de distinguir de los gliomas de bajo grado que no contrastan y su significado clínico es incierto<sup>44</sup>.

### Manifestaciones cutáneas

Las manchas café-au-lait son, con frecuencia, la primera manifestación de la NF1; usualmente, están presentes desde el nacimiento (99%) e incrementan su número durante los primeros años de vida. Estas manchas respetan palmas, plantas y cuero cabelludo y son de tamaño variable. Las pecas axilares e inguinales (signo de Crowe) se observan entre el tercer y quinto año de vida; casi el 90% de los adultos tienen pecas y a menudo se extienden a lo largo del tronco, cuello e incluso alrededor de los labios<sup>45</sup>.

Otra característica dentro del diagnóstico de la NF1 es la presencia de neurofibromas, que pueden aparecer en cualquier parte del cuerpo, mucho más tardíamente e incluso después de la pubertad. Los neurofibromas plexiformes pueden causar una morbilidad significativa (30%), debido a su crecimiento a lo largo del nervio e incluso las ramas nerviosas; las lesiones pueden ser tumores nodulares y múltiples, infiltrándose en el tejido blando circundante<sup>44</sup>.

### Alteraciones oncológicas

Aparte de los neurofibromas, los gliomas de la vía óptica y los tumores cerebrales son los tumores más frecuentes en los pacientes con NF1; aproximadamente el 15% de los pacientes desarrollan gliomas de la vía óptica que son evidentes en la RMN, antes de los 6 años; la mayoría son asintomáticos y permanecen así durante toda la vida, evidenciándose en las imágenes como una palidez en el nervio óptico.

Los tumores malignos de la vaina del nervio periférico son las neoplasias malignas más frecuentes y pueden aparecer en cerca del 10% de los individuos afectados; su edad de aparición se sitúa entre la tercera y cuarta década de la vida<sup>46</sup>.

### Alteraciones músculo-esqueléticas

Las lesiones óseas en pacientes con NF1 incluyen la talla baja (14%), escoliosis distrófica, pseudoartrosis tibial y displasia de las alas del esfenoides. La escoliosis está presente en el 10 al 26% de los individuos; sin embargo, su forma más severa, la escoliosis distrófica, es de inicio temprano y rápida pro-

gresión, presentándose en menos del 10%. La displasia de los huesos largos involucra más frecuentemente la tibia y se presenta entre 1 al 4% de los niños diagnosticados con NF1. En estos niños el hueso es usualmente arqueado en dirección anterolateral, pudiendo sufrir fracturas patológicas y posteriormente una pseudoartrosis en el hueso; otros huesos comprometidos son el cúbito, radio, escápula y vértebras. Otra característica más común en este grupo es la osteopenia generalizada, pudiendo alcanzar la franca osteoporosis; los mecanismos patogénicos de los cambios en la masa ósea no están bien esclarecidos, pero las concentraciones de 25-hidroxivitamina D son más bajas de lo normal, con una elevación de la hormona paratiroidea y existe evidencia de un aumento en la resorción ósea<sup>43</sup>.

### Otros órganos y sistemas afectados

Otras manifestaciones son los nódulos de Lisch, que son hamartomas del iris los cuales no tienen repercusión clínica y cuya frecuencia aumenta con la edad, encontrándose en más del 90% de los pacientes mayores de 16 años<sup>44</sup>.

### Crecimiento y alteraciones endocrinológicas

Ya se ha dicho que la talla baja es otra característica de los pacientes con NF1, y puede ser secundaria a la displasia ósea, escoliosis y/o cifosis; no obstante, se han descrito casos de pacientes con déficit de GH. Otra sintomatología endocrinológica es la pubertad precoz y se asocia especialmente a la presencia de tumores en el quiasma óptico; también es común la presencia de retraso en la pubertad pero se desconoce su causa<sup>47</sup>.

### Diagnóstico de la neurofibromatosis tipo 1

Los criterios de diagnóstico de NF1 se fijaron en el año de 1988 por el consenso del Instituto Nacional de Salud<sup>48</sup>. Se puede hacer el diagnóstico con dos o más de las siguientes características: seis o más manchas café-au-lait >5 mm en su diámetro mayor en niños prepúberales y >15 mm de diámetro mayor en individuos postpúberales; dos o más neurofibromas de cualquier tipo o un neurofibroma plexiforme; pecas en región axilar e inguinal (signo de Crowe); glioma óptico; dos o más nódulos de Lisch; una lesión ósea distintiva como la displasia del esfenoideas o adelgazamiento de la corteza ósea de algún hueso largo con o sin pseudoartrosis; un pariente en primer grado (padre, hermano o hijo) con NF1, diagnosticado con estos criterios.

### Correlación genotipo – fenotipo y genética

La NF1 es una enfermedad autosómica dominante causada por mutaciones en heterocigosis del gen NF1 (Tabla 3). Tiene una incidencia de 1:2500-3000 sujetos. Sólo se han observado dos claras correlaciones genotipo-fenotipo en este grupo de pacientes, la primera es que toda delección en el gen se asocia a un gran número de neurofibromas y a una aparición más temprana, a alteraciones cognitivas más graves y más frecuentes y en algunas ocasiones a sobrecrecimiento corporal (manos y pies grandes) o características faciales dismórficas. La segunda es una delección estructural de 3bp del exón 17 (c.2970-2972 del AAT) asociado con las características típicas pigmentarias de la NF1, pero no con los neurofibromas cutáneos o plexiformes<sup>46</sup>.

### SÍNDROME NEUROFIBROMATOSIS-NOONAN (OMIM 601321)

En 1985, Allanson et al<sup>49</sup>, describieron otra entidad en pacientes que cumplían criterios clínicos para NF1 como la talla baja, ptosis palpebral, hipoplasia mediofacial, pterigium colli, EVP, trastornos del aprendizaje, entre otros. La presencia de lesiones cutáneas típicas de NF1 y una menor frecuencia de presentación de tumores asociados, lo distinguen claramente del síndrome del SN.

Los pacientes con este síndrome usualmente tienen mutaciones específicas en el gen NF1 (Tabla 3), que sugieren correlaciones genotipo-fenotipo. El SNFN es una entidad pobremente entendida y es controvertida, en el sentido de si representa una manifestación variable de la NF1 o del SN, o es en sí misma, una entidad clínica distinta<sup>50,51</sup>.

### SÍNDROME DE WATSON (OMIM 193520)

Este síndrome es una afectación dominante del gen NF1 (Tabla 3) y se considera una variante del NF1<sup>51</sup>. Está caracterizado por EVP, manchas café-au-lait, retraso mental, nódulos de Lisch (58%), pecas axilares, neurofibromas y talla baja. Las características comunes que comparten el NF1 y SW son las pecas axilares y las manchas café-au-lait con igual frecuencia de aparición; sin embargo, la diferencia entre estos dos síndromes son la incidencia de las otras características que comparten y parece ser el principal factor diferenciador. Un ejemplo de estas alteraciones son la estenosis pulmonar, el retraso mental y la talla baja relativamente frecuentes en el SW, mientras que los neurofibromas son raros en éste mismo grupo<sup>52</sup>.

## SÍNDROME DE LEGIUS (OMIM611431)

El síndrome de Legius fue llamado previamente NF1-like; fue descrito en un grupo de cinco familias con manchas café-au-lait, pecas axilares, macrocefalia (27%), dismorfismo facial similar al SN y con una herencia autosómica dominante<sup>53</sup>. Wakioka et al<sup>54</sup> previamente detectaron una mutación con pérdida de función en el gen SPRED1 (Tabla 3), que codifica una proteína que actúa como modulador inhibitorio de la vía RAS/MAPK, favoreciendo así la hiperactividad de la vía. Se han descrito dificultades del aprendizaje (25%) y/o comportamiento hiperactivo, macrocefalia, pero no nódulos de Lisch, neurofibromas, lesiones óseas, gliomas de la vía óptica o tumores del sistema nervioso central. No obstante, se ha observado una predisposición a desarrollar tumores como los casos descritos de cáncer de pulmón de células no pequeñas, tumor de Wilms o anemia mieloblástica aguda, entre otros.

## SÍNDROME DE NOONAN LIKE CON O SIN LEUCEMIA MIELOMONOCÍTICA JUVENIL (OMIM 613563)

El SNL es un síndrome que recuerda al SN y se caracteriza por dismorfismo facial (facies triangular, hipertelorismo, baja implantación de pabellones auriculares, ptosis palpebral y puente nasal ancho), cuello corto, un amplio espectro de enfermedad cardíaca (aurícula izquierda agrandada con disritmias, válvula aórtica bicúspide e insuficiencia de la válvula mitral), talla baja, déficit cognitivo variable, alteraciones ectodérmicas y músculo-esqueléticas (hiperextensibilidad de las articulaciones y anomalías torácicas como aumento de la distancia intermamaria), criptorquidia en varones y predisposición para presentar LMMJ. Se ha demostrado que se encuentra asociada a mutaciones en la línea germinal en el gen CBL (Tabla 3) y tiene una penetrancia incompleta<sup>55</sup>.

## SÍNDROME DE NOONAN LIKE CON PÉRDIDA DE PELO ANAGEN (OMIM 607721)

En el año 2003, Mazzanti et al<sup>56</sup> propusieron este fenotipo como una entidad separada, caracterizándose por alteraciones del cabello: caída fácil, escasez, finura y crecimiento lento; el tricograma muestra por lo general que la mayoría de los pelos se encuentran en fase anagen. El síndrome se caracteriza también por la hiperpigmentación cutánea difusa, cardiopatía típica (displasia de las válvulas semilunares y defectos septales en mayor proporción que la EVP y la MCH), talla baja asociada frecuentemente a déficit de GH, trastornos cognitivos y del comportamiento, además de un fenotipo característico. Este síndrome es genéticamente ho-

mogéneo y definido, con una mutación activadora en el gen SHOC2 (Tabla 3), el cual promueve la translocación de PP1C a la membrana permitiendo la desfosforilación de RAF y la activación posterior de la cascada RAS/MAPK<sup>57</sup>.

## OTROS SÍNDROMES DE LA VÍA DE SEÑALIZACIÓN RAS/MAPK

El síndrome linfoproliferativo autoinmune (OMIM 164790) se caracteriza por un defecto en la apoptosis de los linfocitos que determina un aumento de linfocitos normales en el organismo y un riesgo aumentado de desarrollar neoplasias hematológicas<sup>58</sup>. La mayoría de los casos se debe a un defecto de la apoptosis mediada por el receptor extrínseco Fas secundario a mutaciones en la ruta del CD95/101; recientemente, se han identificado mutaciones germinales en NRAS, que producen esta misma enfermedad por un mecanismo independiente<sup>59</sup>. La mutación en NRAS produce una estabilización en la forma activa ligada a GTP, que resulta en una activación de toda la vía RAS. Así, aumenta la fosforilación de la proteína ERK, que inhibe la expresión linfocítica del BIN y, secundariamente, la apoptosis mitocondrial intrínseca (Figura 1).

El síndrome de malformación capilar-malformación arteriovenosa (OMIM 608354) es un trastorno autosómico dominante en el que malformaciones capilares multifocales se asocian a malformaciones vasculares y fístulas arteriovenosas en la piel, músculos, huesos y órganos internos como el cerebro y el corazón<sup>60</sup>. Se debe a mutaciones inactivadoras del gen RASA1 que, al igual que el gen NF1, codifica una proteína Ras-GAP; la insuficiencia de esta proteína conlleva una reducción en la hidrólisis de Ras-GTP y una sobreestimulación secundaria de la vía RAS/MAPK<sup>61</sup>.

La fibromatosis gingival hereditaria (OMIM 135300) se caracteriza por el crecimiento fibroso benigno, lento y progresivo de las encías. Es un proceso genéticamente heterogéneo, de herencia autosómica dominante o recesiva según el caso. La fibromatosis gingival tipo 1 es una forma autosómica dominante rara que se debe a una mutación en el gen SOS1 que activa la vía RAS/MAPK (ver figura 1)<sup>62</sup>. Se desconoce por qué no se asocia con otros defectos del desarrollo, como ocurre con otro tipo de mutaciones SOS1 relacionadas con el SN.

## Referencias Bibliográficas

1. Noonan JA. Hypertelorism with Turner phenotype: a new syndrome with associated congenital heart disease. *Am J Dis Child* 1968;116:373-380.

2. van der Burgt I, Brunner H. Genetic heterogeneity in Noonan syndrome: evidence for an autosomal recessive form. *Am J Med Genet* 2000;94:46-51.
3. Tartaglia M, Gelb BD, Zenker M. Noonan syndrome and clinically related disorders. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2011;25:161-179.
4. Allanson JE, Hall JG, Hughes HE, Preus M, Witt RD. Noonan syndrome: the changing phenotype. *Am J Med Genet* 1985;21:507-514.
5. Allanson JE. The clinical phenotype of Noonan syndrome; en Zenker M (ed): *Noonan Syndrome and related disorders*. Monogr Hum Gent 17:9-19. (Basel, Karger 2009).
6. Wingbermuehle E, Egger J, van der Burgt I, Verhoeven W. Neuropsychological and behavioral aspects of Noonan syndrome. *Horm Res* 2009;72(suppl 2):15-23.
7. Briggs BJ, Dickerman JD. Bleeding Disorders in Noonan syndrome. *Pediatr Blood Cancer* 2012;58:167-172.
8. Hasle H. Malignant disease in Noonan syndrome and related disorders. *Horm Res* 2009;72 Suppl 2:8-14.
9. Allanson JE. Noonan Syndrome. *J Med Genet* 1987;24:9-13.
10. Ranke MB, Heidemann P, Knupfer C, Enders H, Schmaltz AA, Bierich JR. Noonan syndrome: growth and clinical manifestations in 144 cases. *Eur J Pediatr* 1988;148:220-227.
11. Pozo J. Síndrome de Noonan y síndromes relacionados (Síndromes neuro-facio-cardio-cutáneos). *Pediatr Integral* 2010;XIV:636-647.
12. Otten BJ, Noordam C. Growth in Noonan syndrome. *Horm Res* 2009; 72(suppl2):31-35.
13. Shaw AC, Kalidas K, Crosby AH, Jeffery S, Patton MA. The natural history of Noonan syndrome: a long-term follow-up study. *Arch Dis Child* 2007;92:128-132.
14. Witt DR, Keena BA, Hall JG, Allanson JE. Growth curves for height in Noonan syndrome. *Clin Genet* 1986;30:150-153.
15. Romano AA, Blethen SL, Dana K, Noto RA. Growth hormone treatment in Noonan syndrome: the National Cooperative Growth Study experience. *J Pediatr* 1996;128:S18-S21.
16. Limal JM, Parfait B, Cabrol S, Bonnet D, Leheup B, Lyonnet S, et al. Noonan syndrome: relationships between genotype, growth and growth factors. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:300-306.
17. Ferreira LV, Souza SA, Arnhold IJ, Mendonca BB, Jorge AA. PTPN11 (protein tyrosine phosphatase, nonreceptor type 11) mutations and response to growth hormone therapy in children with Noonan syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:5156-5160.
18. Binder G. Endocrine regulation of growth and short stature; en Zenker M (ed): *Noonan Syndrome and related disorders*. Monogr Hum Gent 17:106. (Basel, Karger 2009).
19. Osio D, Dahlgren J, Wikland KA, Westphal O. Improved final height with long-term growth hormone treatment in Noonan syndrome. *Acta Paediatr* 2005;94:1232-1237.
20. Kirk JM, Betts PR, Butler GE, Donaldson MD, Dunger DB, Johnston DI, et al. Short stature in Noonan syndrome: response to growth hormone therapy. The UK KIGS Executive Group, on behalf of the participating centres. *Arch Dis Child* 2001;84:440-443.
21. van der Burgt I, Berends E, Lommen E, van Beersum S, Hamel B, Mariman E. Clinical and molecular studies in a large Dutch family with Noonan syndrome. *Am J Med Genet* 1994, 53:187-191.
22. Zenker M, Buheitel G, Rauch R, Koenig R, Bosse K, Kress W, Tietze HU, Doerr HG, Hofbeck M, Singer H, Reis A, Rauch A. Genotype-phenotype correlations in Noonan syndrome. *J Pediatr* 2004;144:368-374.
23. Roberts A, Allanson J, Tartaglia M, Gelb B. Noonan syndrome. *Lancet* 2013;381:333-42.
24. Tartaglia M, Pennacchio LA, Zhao C, Yadav KK, Fodale V, Sarkozy A, et al. Gain-of-function SOS1 mutations cause a distinctive form of Noonan syndrome. *Nat Genet* 2007;39:75-79.
25. Pandit, B. Sarkozy A, Pennacchio LA, Carta C, Oishi K, Martinelli S, et al. Gain-of-function RAF1 mutations cause Noonan and LEOPARD syndromes with hypertrophic cardiomyopathy. *Nat Genet* 2007;39:1007-1012.
26. Romano AA, Allanson JE, Dahlgren J, Gelb BD, Hall B, Pierpont ME, et al. Noonan syndrome: clinical features, diagnosis, and management guidelines. *Pediatrics* 2010;126:746-759.
27. Sarkozy A, Digilio MC, Dallapiccola B. Leopard Syndrome. *Orphanet J Rare Dis* 2008;3:13.
28. Limongelli G, Pacileo G, Marino B, Digilio MC, Sarkozy A, Elliott P, et al. Prevalence and clinical significance of cardiovascular abnormalities in patients with the LEOPARD syndrome. *Am J Cardiol* 2007;100:736-741.
29. Sarkozy A, Digilio MC, Zampino G, Dallapiccola B, Tartaglia M, Gelb BD. LEOPARD Syndrome: Clinical aspects and molecular pathogenesis; en Zenker M (ed): *Noonan Syndrome and related disorders*. Monogr Hum Gent 17:55-65. (Basel, Karger 2009).
30. Stevenson DA, Yang F-C. The musculoskeletal phenotype of the RASopathies. *Am J Med Genet Part C Semin Med Genet* 2011;157:90-103.
31. Voron DA, Hatfield HH, Kalkhoff MD. Multiple lentiginos syndrome: case report and review of the literature. *Am J Med* 1976;60:447-456.

32. Roberts AE, Allanson J, Jadico SK, Kavamura MI, Noonan J, Opitz JM, et al. The cardiofaciocutaneous syndrome. *J Med Genet* 2006;43:833-42.
33. Narumi Y, Aoki Y, Niihori T, Neri G, Cavé H, Verloes A, et al. Molecular and clinical characterization of cardio-facio-cutaneous (CFC) syndrome: Overlapping clinical manifestations with Costello syndrome. *Am J Med Genet Part A* 2007;143A:799-807.
34. Roberts AE. The clinical phenotype of cardiofaciocutaneous syndrome; en Zenker M (ed): *en Zenker M (ed): Noonan Syndrome and related disorders*. Monogr Hum Gent 17:66-72. (Basel, Karger 2009).
35. Kavamura MI, Peres CA, Alchorne MM, Brunoni D. CFC index for the diagnosis of cardiofaciocutaneous syndrome. *Am J Med Genet* 2002;112:12-16.
36. Tidyman WE, Rauhen KA. Molecular causes of the Cardio-Facio-Cutaneous syndrome; en Zenker M (ed): *Noonan Syndrome and related disorders*. Monogr Hum Gent 17:73-82. (Basel, Karger 2009).
37. Quezada E, Gripp K. Costello syndrome and related disorders. *Cur Opin Pediatr* 2007;19:636-644.
38. Kerr B. The clinical phenotype of Costello Syndrome; en Zenker M (ed): *Noonan Syndrome and related disorders*. Monogr Hum Gent 17:83-93. (Basel, Karger 2009).
39. Hennekam R. Costello syndrome: an overview. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 2003;117C:42-48.
40. Stein RL, Legault L, Daneman D, Weksberg R, Hamilton J. Growth hormone deficiency in Costello syndrome. *Am J Med Genet A* 2004;129:166-170.
41. Sol-Church K, Gripp KW. The molecular basis of costello syndrome; en Zenker M (ed): *Noonan Syndrome and related disorders*. Monogr Hum Gent 17:94-103. (Basel, Karger 2009).
42. Kerr B, Delrue MA, Sigaudy S, Perveen R, Marche M, Burgelin I, et al. Genotype-phenotype correlation in Costello syndrome; HRAS mutation analysis in 43 cases. *J Med Genet* 2006;43:401-405.
43. Jett K, Friedman JM. Clinical and genetic aspects of neurofibromatosis 1. *Genet Med* 2010;12:1-11.
44. Friedman JM. Neurofibromatosis 1: clinical manifestations and diagnostic criteria. *J Child Neurol* 2002;17:548-554.
45. Ferner RE, Huson SM, Thomas N, Moss C, Willshaw H, Evans DG, et al. Guidelines for the diagnosis and management of individuals with neurofibromatosis 1. *J Med Genet* 2007;44:81-88.
46. Jett K, Friedman JM. Clinical and genetic aspects of neurofibromatosis 1. *Genet Med* 2010;12:1-11.
47. Viridis R, Street ME, Bandello MA, Tripodi C, Donadio A, Villani AR, Cagozzi L, Garavelli L, Bernasconi S. Growth and pubertal disorders in neurofibromatosis type 1. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2003;16(suppl 2):289-292.
48. NIH Consensus Development Conference. Neurofibromatosis. Conference statement. *Arch Neurol* 1988;45:575-578.
49. Allanson JE, Hall JG, Van Allen MI. Noonan phenotype associated with neurofibromatosis. *Am J Med Genet* 1985;21:457-462.
50. De Luca A, Bottillo I, Sarkozy A, Carta C, Neri C, Bellacchio E, et al. NF1 gene mutations represent the major molecular event underlying neurofibromatosis-Noonan syndrome. *Am J Hum Genet* 2005; 77:1092-1101.
51. Zenker M. Clinical manifestations of mutations in RAS and related intracellular signal transduction factors. *Curr Opin Pediatr* 2011;23:443-451.
52. Allanson JE, Upadhyaya M, Watson GH, Partington M, et al. Watson syndrome: is it a subtype of type 1 neurofibromatosis? *J Med Genet* 1991;28:752-756.
53. Brems H, Chmara M, Sahbatou M, Denayer E, Taniguchi K, Kato R, et al. Germline loss-of-function mutations in SPRED1 cause a neurofibromatosis 1-like. *Nature Genet* 2007;39:1120-1126.
54. Wakioka T, Sasaki A, Kato R, Shouda T, Matsumoto A, Miyoshi K, et al. SPRED in a Sprouty-related suppressor of Ras signalling. *Nature* 2001;412:647-51.
55. Martinelli S, De Luca A, Stellacci E, Rossi C, Checquolo S, Lepri F, et al. Heterozygous germline mutations in the CBL tumor-suppressor gene cause a Noonan Syndrome-like phenotype. *Am J Hum Genet* 2010;87:250-257.
56. Mazzanti L, Cacciari E, Cicognani A, Bergamaschi R, Scarano E, Forabosco A. Noonan-like syndrome with loose anagen hair: a new syndrome? *Am J Med Genet A* 2003;118A:279-286.
57. Cordeddu V, Di Schiavi E, Pennacchio LA, Ma'ayan A, Sarkozy A, Fodale V, et al. Mutation of SHOC2 promotes aberrant protein N-myristoylation and causes Noonan-like syndrome with loose anagen hair. *Nat Genet* 2009;41:1022-1026.
58. Straus SE, Jaffe ES, Puck JM, Dale JK, Elkon KB, Rosen-Wolff A, et al. The development of lymphomas in families with autoimmune lymphoproliferative syndrome with germline Fas mutations and defective lymphocyte apoptosis. *Blood* 2001;98:194-200.
59. Oliveira JB, Bidere N, Niemela JE, Zheng L, Sakai K, Nix CP, et al. NRAS mutation causes a human autoimmune lymphoproliferative syndrome. *Proc Natl Acad Sci USA* 2007;104:8953-8958.

60. Boon LM, Mulliken JB, Vikkula M. RASA1: variable phenotype with capillary and arteriovenous malformations. *Curr Opin Genet Dev* 2005;15:265-269.
61. Eerola I, Boon LM, Mulliken JB, Burrows PE, Domp Martin A, Watanabe S, et al. Capillary malformation-arteriovenous malformation, a new clinical and genetic disorder caused by RASA1 mutations. *Am J Med Genet A* 2003; 73:1240-1249.
62. Hart TC, Zhang Y, Gorry MC, Hart PS, Cooper M, Marazita ML, et al. A mutation in the SOS1 gene causes hereditary gingival fibromatosis type 1. *Am J Hum Genet* 2002;70:943-954.

# Oftalmopatía tiroidea como inicial y única manifestación clínica de la enfermedad de Graves en una paciente en edad escolar

M.<sup>a</sup> Angeles Santos Mata, Noemí Martínez Espinosa

*Servicio de Pediatría. Hospital SAS Jerez. Jerez de la Frontera, Cádiz.*

## Resumen

La Enfermedad de Graves (EG) es una patología rara en la infancia, con una baja prevalencia (0,02%). En un 25-60% de los casos podemos encontrar afectación ocular. La oftalmopatía de Graves (OG) es un proceso autoinmune asociado con la EG, no teniendo que aparecer necesariamente a la vez que la misma. En la población pediátrica presenta un curso evolutivo más leve que en los adultos. En estos casos, además del tratamiento de la EG, cuyo objetivo es restaurar el estado eutiroides y alcanzar el mayor periodo de remisión posible, hay que considerar el manejo de la oftalmopatía. En este último aspecto, la mayoría de los clínicos coinciden en mantener una actitud expectante, reservando la intervención activa para aquellos casos que muestren un empeoramiento significativo o que no presentan mejoría tras alcanzar el estado eutiroides. En estos casos la terapéutica más extendida es el uso de corticoides, siendo excepcional que sea necesario recurrir al uso de la cirugía descompresiva, mientras que el uso de radioterapia orbitaria está contraindicada en niños. Se presenta el caso de una niña de 9 años con EG cuya única e inicial sintomatología es la afectación ocular (exoftalmos, retracción palpebral, y restricción de la motilidad ocular), que precisó además del tratamiento del estado hipertiroideo con carbi-

mazol, el manejo de la oftalmopatía mediante aplicación de lágrimas artificiales, oclusión palpebral nocturna y corticoides orales, respondiendo favorablemente.

**Palabras clave:** Enfermedad de Graves, oftalmopatía de graves, exoftalmos, terapéutica, infancia.

## **Thyroid ophthalmopathy as initial and sole clinical manifestation of Graves' disease in a patient of school age** **Abstract**

Graves' disease (GD) is a rare condition with an estimated prevalence of 0.02% in childhood. Graves' Ophthalmopathy (GO) is an autoimmune process strongly linked with GD. It is reported in 25 - 60% of pediatric cases, and may appear before, after or at the same time as the hyperthyroidism. In children, ocular involvement typically presents a milder clinical course than in adults. In addition to the systemic treatment of GD, which aims to establish long term euthyroidism, in these patients we must consider the management of ophthalmopathy. In this sense, most of the physicians agree to play an expectating attitude, reserving an active intervention to those cases that show a significant worsening or that do not improve after reaching the euthyroid state. In these cases, the most extended treatment is the use of systemic corticosteroids. The need for more aggressive therapies such as decompressive surgery is extremely rare in childhood, while the use of orbital radiotherapy is contraindicated in children. We present the case of a 9 year old girl with GD who presented initially with hyperthyroidism and ocular involvement (exophthalmos, eyelid retraction, restriction of ocular motility). No thyroid dysfunction symptomatology was pre-

## Correspondencia:

M<sup>a</sup> Angeles Santos Mata.  
Servicio de Pediatría. Hospital SAS Jerez.  
Avda. Andalucía, 41.  
11407 Jerez de la Frontera. Cádiz.  
Tel: 666807706  
E-mail: masantosmata@hotmail.com

*sent at this time, despite the biochemical signs. Besides carbimazole, the patient required management of ophthalmopathy with artificial tears, night time eyelid occlusion and oral corticosteroids, with favorable evolution.*

**Key Words:** *Graves Disease, Graves Ophthalmopathy, Exophthalmus, Therapeutics, Childhood.*

## INTRODUCCIÓN

La enfermedad de Graves (EG) es una patología rara en la infancia, con una baja prevalencia (0,02%) y un pico máximo de incidencia entre los 11 y 15 años de edad<sup>(1)</sup>, siendo infrecuente en menores de 10 años. No obstante, representa la primera causa de hipertiroidismo en la población pediátrica<sup>(2)</sup>, con una mayor frecuencia en el sexo femenino, en niños con otras patologías autoinmunes y en pacientes con historia familiar de enfermedad tiroidea autoinmune<sup>(3)</sup>. Se trata de una enfermedad autoinmune, causada por la producción de autoanticuerpos IgG contra el receptor de la tirotrina (TSHR) de las células tiroideas (Thyroid-Stimulating Antibody - TSAb o TSI). Estos autoanticuerpos tienen la capacidad de activar el receptor al que se unen, estimulando así la producción autónoma de hormonas tiroideas (T4 y T3), y el crecimiento de la glándula<sup>(4)</sup>. Los niveles elevados de hormonas desencadenan la activación y aumento de sensibilidad del sistema nervioso simpático autónomo debido a un incremento en el número de receptores B-adrenérgicos, que es responsable de la mayoría de síntomas y signos<sup>(1)</sup>. Aproximadamente el 75% de los pacientes con EG tiene además anticuerpos antiperoxidasa (ATPO) y el 25-55% antitiroglobulina (ATG), pero tienen poca influencia en la patogenia de la enfermedad<sup>(5)</sup>.

En la infancia el hipertiroidismo se presenta frecuentemente de forma larvada, lo que puede llevar a una demora diagnóstica de unos ocho meses en los prepúberes y cinco meses en los púberes. Los hallazgos clínicos más característicos vienen representados por un bocio (de tamaño variable, generalmente simétrico y que puede pasar inadvertido cuando es pequeño); así como signos/síntomas que reflejan el aumento de actividad adrenérgica tales como taquicardia, nerviosismo, hipertensión arterial, aumento del apetito, temblor, pérdida de peso, sudoración profusa o diarrea entre otros<sup>(5)</sup>.

La afectación ocular, denominada oftalmopatía de Graves (OG), es un proceso autoinmune asociado con la EG y que no siempre aparece al mismo tiempo que el hipertiroidismo. La OG precede al estado hipertiroideo en aproximadamente el 20% de los casos, coincide con ella en un 40%, aparece en los 6 meses siguientes al diagnóstico en alrededor del

20% de los pacientes, y tras el tratamiento de la EG en el resto<sup>(6)</sup>. En la población pediátrica es muy infrecuente, con una tasa de incidencia de entre 1,7 y 3,5 casos por cada 100.000 habitantes por año y 0,79 - 6,5 por cada 100.000 niños<sup>(7)</sup>. Esto posiblemente sea debido a la baja incidencia de la EG en pediatría, pues el riesgo de OG en pacientes afectados de EG es similar en niños y adultos<sup>(3)</sup>. Sin embargo, cuando aparece en la edad pediátrica, la OG suele cursar de forma más leve<sup>(3)</sup>.

La OG está desencadenada por un aumento de volumen de la musculatura extraocular, así como del tejido conectivo y adiposo retroorbitario debido al proceso inflamatorio y a la acumulación en estos tejidos de glicosaminoglicanos (GAG hidrófilos), principalmente ácido hialurónico. La secreción de GAG por los fibroblastos se ve incrementada como consecuencia de la actuación de citoquinas procedentes de la activación de células T. Dicha activación se cree que puede ser iniciada por el antígeno del receptor de la TSH. El hecho de que la EG y la oftalmopatía a menudo acontezcan concomitantemente, ha llevado a plantear la posibilidad de que la activación del sistema inmune debe ser secundaria a un antígeno compartido por ambos tejidos. La presencia de mRNA de receptores de TSH en fibroblastos y adipocitos orbitarios ha provocado la especulación de que este receptor puede ser el antígeno implicado en la patogenia de la oftalmopatía. Otros autoantígenos pueden estar implicados en la patogénesis de la oftalmopatía pero probablemente con un papel secundario. La existencia de una correlación entre la gravedad de la oftalmopatía y los niveles séricos de anticuerpos frente al receptor de TSH es también compatible con la hipótesis de que estos anticuerpos –y no sólo las células T– pueden desempeñar un papel importante en la oftalmopatía activando los receptores de la TSH en fibroblastos y adipocitos<sup>(8,9)</sup>.

Como ya hemos referido con anterioridad, la sintomatología y evolución de la OG en la infancia es más leve, siendo el edema periorbitario y la proptosis las manifestaciones oculares predominantes. El exoftalmos suele ser sutil, siendo muy infrecuente la proptosis grave. Otras situaciones más onerosas como la restricción de la motilidad ocular, el estrabismo grave y la disfunción óptica, casi nunca están presentes y no suele representar una amenaza para la visión<sup>(3)</sup>.

En el tratamiento de la OG podemos considerar tres fases<sup>(10)</sup>:

**1. Restauración y mantenimiento del estado eutiroideo.** En nuestro medio el tratamiento de primera elección en la EG en niños es el carbimazol o el metimazol, recurriendo a tratamiento mediante radioyodo o tiroidectomía en caso de que el trata-

miento farmacológico no resulte efectivo, o se presenten reacciones adversas a la medicación, o recividas. El tratamiento con radioyodo puede causar el desarrollo o empeorar la OG ya existente, si bien este efecto se minimiza asociando tratamiento corticoideo.

**2. Tratamiento sintomático.** Medidas locales tales como elevar el cabecero de la cama durante la noche, oclusión palpebral nocturna y empleo de lágrimas artificiales. La fotofobia y la sensibilidad al viento y aire frío puede mejorar con el empleo de gafas oscuras.

**3. Tratamiento específico:** con glucocorticoides, y/o cirugía descompresiva orbitaria, y/o radioterapia orbitaria, esta última contraindicada en niños.

Los pacientes con OG deben ser tratados en función de la gravedad de su enfermedad ocular. La mayoría de los pacientes presentan una afectación leve y no progresiva, con un curso evolutivo favorable, más aún en pacientes pediátricos. En estos pacientes el tratamiento pasa por la reversión del estado de hipertiroidismo (si está presente) y el alivio de los síntomas oculares (tratamiento sintomático). El aumento de la proptosis y síntomas progresivos puede justificar el tratamiento con glucocorticoides. En pacientes seleccionados puede ser necesario recurrir a la descompresión quirúrgica (curso progresivo de la oftalmopatía pese a tratamiento, pérdida o amenaza de pérdida de visión), y a la radioterapia orbitaria<sup>(10)</sup>. La resistencia al tratamiento de la OG en pediatría es excepcional, y la radioterapia no está indicada en estas edades<sup>(11)</sup>. Existen otras opciones terapéuticas como los análogos de la somatostatina, anticuerpos monoclonales (rituximab), que aún están en fase de estudio<sup>(10, 12)</sup>.

Como ya hemos expuesto anteriormente, la Enfermedad de Graves es una patología rara en niños, y aún más su asociación a oftalmopatía, siendo excepcional que las manifestaciones oculares precisen tratamiento específico. Se expone el caso clínico de una paciente que a la temprana edad de 9 años se diagnostica de Enfermedad de Graves, siendo su única e inicial manifestación sintomatológica la afectación ocular, que precisa tratamiento con corticoides.

## EXPOSICIÓN DEL CASO

Niña de 9 años de edad que acude a urgencias pediátricas por presentar dolor ocular, visión de destellos luminosos en ambos ojos y dificultad para el cierre palpebral completo de 7 días de evolución. Se acompaña de sudoración ocasional. No refiere nerviosismo, ni aumento del apetito, tampoco intolerancia al calor, ni sensación de palpitaciones, ni

episodios de diarrea. No existen antecedentes familiares reseñables y como antecedente personal, únicamente destacar que 3 meses antes había estado ingresada en planta de hospitalización para estudio por proteinuria en rango no nefrótico e hipertransaminasemia, presentando entonces un perfil tiroideo normal.

En la exploración física se observa una proptosis ocular bilateral con retracción palpebral, hiperemia conjuntival y restricción de los movimientos oculares a la supravisión (Figuras 1 y 2), así como un bocio palpable y visible con el cuello extendido (Grado Ib) sin otros hallazgos. Presenta una tensión arterial de 108/50 y una frecuencia cardiaca de 110 lpm. No se aprecia temblor ni se constata pérdida de peso en las últimas semanas.

El estudio analítico revela la existencia de un hipertiroidismo con positividad de anticuerpos antitiroideos y estimulantes del tiroideo (TSH 0,005 mcUI/ml; T4 libre 3,7 ng/ml, T3 libre 11,8 pg/ml, Ac Anti-TPO > 600 UI/ml, Ac Anti-TG: 1890UI/ml, TSI 15U/L, tiroglobulina 2,4 ng/ml). No se evidenciaron otras alteraciones inmunológicas asociadas (inmunoglobulinas, marcadores de enfermedad celíaca, anticuerpos antinucleares y anticuerpos anticélulas parietales dentro de la normalidad). La ecografía tiroidea muestra una glándula aumentada de tamaño, con una ligera disminución de la ecogenicidad y una hipervascularización muy llamativa e importante formación de pseudonódulos por tractos fibróticos lineales (Figura 3). La gammagrafía tiroidea evidencia un bocio leve difuso hipercaptador (Figura 4).

La valoración oftalmológica revela una ausencia de diplopia, con restricción motriz del recto inferior de ojo izquierdo a la supravisión, así como retracción palpebral con hiperemia conjuntival. Agudeza visual: 0.8 en ambos ojos. Tensión ocular: 12 mmHg. Tanto por ECO como por RNM, se constata un engrosamiento de los músculos rectos inferiores con tendón conservado (Figura 5).

Ante estos hallazgos, se diagnostica de enfermedad de Graves con oftalmopatía acompañante, iniciándose tratamiento del hipertiroidismo con carbimazol a 0,5 mg/kg/día, tratamiento sintomático ocular con lágrimas artificiales (1 aplicación cada 6 horas) junto con oclusión palpebral nocturna. Dada la limitación en la motilidad ocular, se indicó también prednisona oral (1mg/kg/día) para la OG. El curso evolutivo es favorable, pudiendo reitrar las lágrimas artificiales a los 21 días y permitiendo el descenso progresivo de la dosis de corticoides hasta suspenderlos a las 4 semanas de su inicio. A los 2,5 meses presenta normalización de la función tiroidea y desaparición del exoftalmos. A los 14 meses se encuentra eutiroidea, sin precisar tratamien-



Figura 1. Se observa un exoftalmos bilateral con retracción palpebral e hiperemia conjuntival acompañante.



Figura 2. Proptosis y retracción palpebral bilateral significativa.

to y con negativización de los anticuerpos estimulantes del tiroides y de los anticuerpos antiperoxidasa.

## DISCUSIÓN

La Oftalmopatía de Graves (OG) es un proceso autoinmune que representa una de las manifestaciones extratiroideas más importantes de la EG. No siempre acontece al mismo tiempo que el estado hipertiroides, pudiendo anticiparse a este e incluso manifestarse una vez alcanzada la situación de eutiroidismo. En el caso que exponemos, si bien la OG es concomitante con el hipertiroidismo analítico, la clínica oftalmológica precede al restante cortejo de síntomas/signos propios de la EG, que no están presentes al diagnóstico. Esta circunstancia puede favorecer una demora diagnóstica con el consecuente retraso en el inicio del tratamiento dando lugar a un cuadro clínico oftalmológico más florido, que precisa una terapéutica más agresiva a su diagnóstico. En nuestra paciente, aunque desconocemos exactamente cuando se inició la disfunción hormonal tiroidea, sí que podemos decir que ha tenido un tiempo evolutivo como máximo de 3 meses, ya que contamos con un perfil tiroideo normal realizado durante un ingreso previo en ese tiempo.

Se estima que la proporción de casos de participación ocular en pacientes con EG es similar en niños y adultos (o incluso ligeramente más elevada en los primeros), aunque podamos tener la falsa convicción de que no es así, debido a la baja

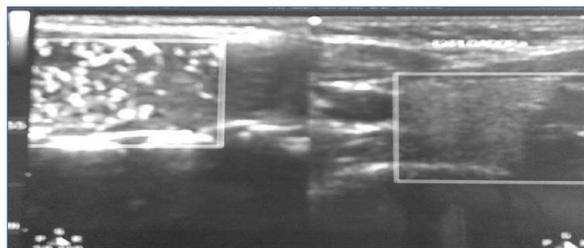


Figura 3. Ecografía tiroidea: aumento de tamaño de la glándula con ligera disminución de la ecogenicidad y una hipervascularización muy llamativa con importante formación de pseudonódulos por trectos fibróticos lineales.

incidencia que la EG tiene en la infancia, lo que hace que los casos de OG sean aún más inusuales. La participación ocular puede encontrarse en un 25-60% de los pacientes, si bien con una forma de presentación y curso evolutivo más leve en niños y adolescentes que en la población adulta, resultando infrecuente el hallazgo de manifestaciones graves tales como restricción de la motilidad ocular, estrabismo severo, afectación del nervio óptico o compromiso visual, siendo los hallazgos más habituales la retracción palpebral con afectación de partes blandas y una discreta proptosis. En estas diferencias pueden estar implicados numerosos factores de tipo inmunológico, genético o ambiental. Uno de los factores ambientales bien estudiado es el tabaquismo, que presenta una fuerte asociación con la OG, y que no encontramos en nuestra paciente ni en la mayoría de los niños de su edad<sup>(4,12)</sup>.



Figura 4. Gammagrafía tiroidea que evidencia un bocio leve difuso hipercaptador.



Figura 5. RMN de órbitas: engrosamiento de músculos rectos inferiores.

El debut de la enfermedad en el caso expuesto resulta peculiar pues se presenta a una corta edad (9 años), siendo su manifestación inicial la afectación ocular sin otros signos/síntomas de hipertiroidismo que le acompañen y cursando con una restricción de la motilidad ocular, que como ya hemos expuesto anteriormente resulta infrecuente, y nos recuerda que debemos incidir en la exploración oftalmológica en los pacientes con OG, también en la edad pediátrica.

En estos pacientes además del tratamiento de la EG, cuyo objetivo es restaurar el estado eutiroideo y alcanzar el más largo periodo de remisión posible, hay que considerar el manejo de la oftalmopatía. Si bien en población adulta existen pautas terapéuticas claramente establecidas, en la infancia existe una mayor controversia. La mayoría de los clínicos coinciden en mantener una actitud expectante dado el curso más leve y con menos complicaciones que se aprecia a esta edad, reservando la intervención activa para aquellos casos que muestren un empeoramiento

significativo o que no presentan mejoría tras alcanzar el estado eutiroideo. En esta situación la terapéutica más compartida es el uso de corticoides, sin que haya un consenso en cuanto a las dosis más adecuadas y/o vía de administración. Es excepcional que sea necesario recurrir al uso de la cirugía descompresiva, mientras que el uso de radioterapia orbitaria está contraindicada en niños<sup>(3,6,11,15)</sup>.

En el caso clínico expuesto, la presencia de limitación para la supravversión del recto inferior del ojo izquierdo y la dificultad para el cierre ocular completo con exposición corneal y proptosis marcada fue lo que motivó añadir al tratamiento de base de la EG con carbimazol, la corticoterapia con prednisona, inicialmente a dosis de 1 mg/kg/día con descenso progresivo hasta suspenderse a las 4 semanas de tratamiento, y presentando una evolución favorable. En la población adulta, el tratamiento de la OG moderada-grave activa con corticoides orales muestra una respuesta favorable en el 33-63% de los casos<sup>(11)</sup>. La evolución del hipertiroidismo también fue favorable, incluso pese a que a menor edad y mayor elevación de T4 libre existe mayor dificultad de respuesta al tratamiento<sup>(2)</sup>.

## CONCLUSIONES

La Enfermedad de Graves es una patología infrecuente en niños, y aún más su asociación a oftalmopatía, siendo excepcionales las manifestaciones graves de la misma al debut de la enfermedad. Pese al curso más leve de esta complicación en la población pediátrica, es fundamental establecer una terapéutica precoz, encaminada a restablecer el estado eutiroideo y mantener una estrecha vigilancia ocular. Es conveniente incluir una adecuada valoración oftalmológica, ya que aunque la mayoría de los casos sólo precisan una actitud expectante, en otros puede ser necesario adoptar medidas te-

rapeúticas para contribuir a una evolución favorable, evitando posibles recaídas.

### Referencias Bibliográficas

1. Pombo M. Tratado de Endocrinología Pediátrica. 4<sup>o</sup> ed. Madrid: Mc Graw Hill Interamericana; c2009. Chapter 32, Hipertiroidismo; p385-390.
2. Rivkees SA. Pediatric Graves' disease: controversies in management. *Horm Res Paediatr*. 2010;74(5):305-11.
3. Gogakos AI, Boboridis K, Krassas GE. Pediatric aspects in Graves' orbitopathy. *Pediatr Endocrinol Rev*. 2010;7Suppl2:234-44.
4. McIver B, Morris JC. The pathogenesis of Graves' disease. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 1998;27(1):73-89.
5. Iglesias C, Rodriguez MD. Hipertiroidismo. *Protopro. Diagn ter pediatr*. 2011;1:129-40.
6. Bartley GB, Fatourechi V, Kadmas EF, Facobsen SJ, Ilstrup DM, Garrity JA et al. Chronology of Graves' ophthalmopathy in an incidence cohort. *Am J Ophthalmol*. 1996;121(4):426-34.
7. Eha J, Pitz S, Pohlenz J. Clinical features of pediatric Graves' orbitopathy. *Int Ophthalmol* 2010;30(6):717-21.
8. Davies TF. Pathogenesis and clinical features of Graves' ophthalmology (orbitopathy). In: UpToDate, Ross DS (Ed.), UpToDate, Mulder JE, 2012.
9. Bahn RS. Graves' ophthalmopathy. *N Engl J Med* 2010;362(8):726-38.
10. Davies TF. Treatment of Graves' orbitopathy (ophthalmology). In: UpToDate, Ross DS (Ed), UpToDate, Mulder JE, 2012.
11. Bartalena L, Baldeschi L, Dickinson A, Eckstein A, Kendall-Taylor P, Marcocci C, et al. Consensus statement of the European Group on Graves' orbitopathy (EUGOGO) on management of GO. *Eur J Endocrinol*. 2008;158(3):273-85.
12. Krassas GE, Gogagos A. Thyroid-associated ophthalmopathy in juvenile Graves' disease—clinical, endocrine and therapeutic aspects. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2006;19(10):1193-206. Review.
13. Kaleva NN, Pehlivanova NI, Misheva ZP, Shabanova TD, Balabanova AV. Contemporary diagnostic and therapeutic abilities in childhood thyroid-associated ophthalmopathy with a clinical case description. *Flia Med (Plovidiv)*. 2010; 52(2):57-63.
14. Krassas GE. Treatment of juvenile Graves' disease and its ophthalmic complication: the 'European way'. *Eur J Endocrinol*. 2004;150(4):407-14. Review.
15. Stan MN, Garrity JA, Bahn RS. The evaluation and treatment of Graves' ophthalmopathy. *Med Clin N Am*. 2012;96(2):311-28.

# Pubertad adelantada y pequeño para la edad gestacional: seguimiento longitudinal en dos hermanas gemelas tratadas con sensibilizantes de la acción de la insulina

Ana María Prado-Carro, Ana María Velásquez-Rodríguez, Lourdes Ibáñez

*Endocrinología Pediátrica. Hospital Hospital Sant Joan de Déu. Esplugues. Barcelona.*

## Resumen

**Introducción:** más del 80% de los pacientes con antecedente de haber nacido pequeño para la edad gestacional, presentan una recuperación de su peso y talla en los primeros dos años de vida. Si esta recuperación es rápida y/o excesiva existe un mayor riesgo de desarrollar alteraciones metabólicas que pueden determinar una pubertad adelantada rápidamente evolutiva y una reducción en la talla final. **Caso clínico:** niña de 8 años y 4 meses derivada para estudio de telarquía. Antecedentes perinatales: Gestación gemelar con parto pretérmino a las 33 semanas. Peso y longitud al nacimiento  $<-2$  DE para el sexo y edad gestacional. Hermana con peso y longitud  $>-2$  DE. En la segunda visita cinco meses más tarde, el estadio de Tanner era III. Dados los antecedentes de PEG y una evolución compatible con pubertad rápidamente progresiva, se inició Metformina (850 mg/día). El tratamiento fue bien tolerado y la progresión puberal se mantuvo con una adecuada velocidad de crecimiento. La paciente presentó la menarquia a los 10 años y 7 meses y la talla actual es acorde a la talla diana familiar. El seguimiento de la hermana gemela mostró un crecimiento en p50 y una pubertad de inicio a una edad normal (9 años y 3 meses). Conclusiones: el caso

de estas dos hermanas, ilustra el hecho de que las niñas con antecedente de PEG tienen mayor riesgo de presentar pubertad adelantada, tienen mayor riesgo de presentar además una progresión rápida de ésta, y un menor estirón puberal. El tratamiento con sensibilizantes a la acción de la insulina ha logrado, en este caso, enlentecer la progresión puberal y permitir alcanzar una talla acorde con el potencial genético.

**Palabras clave:** pubertad, pequeño para la edad gestacional, Metformina.

**Early puberty and small for gestational age: longitudinal assesment of two twin sisters treated with insulin sensitizers**

## Abstract

**Background:** More than 80% of patients born small for gestational age (SGA) experience a catch-up growth during the first two years of life. If this catch-up is fast and/or excessive, there is a higher risk of developing metabolic abnormalities that may determine an early puberty onset with a rapid progression and decreased final height. **Case Report:** An 8 years and 4 months old girl referred for the study of breast development. Peri-natal history: Twin gestation with preterm delivery at 33 weeks. Birth weight and length  $<-2$  SD for sex and gestational age. Twin sister with birth weight and length  $>-2$  SD. At the second visit five months later, the patient presents a Tanner stage of III. Given the history of SGA and the rapid progression of puberty, Metformin was initiated (850 mg/day). Menarche occurred at the age of 10 years and 7 months; the patient's current height

## Correspondencia:

Ana María Prado-Carro.  
Endocrinología Pediátrica. Hospital Sant Joan de Déu.  
Passeig de Sant Joan de Déu, 2.  
08950 Esplugues. Barcelona  
Tel: 932 53 21 00  
E-mail: aprado@hsjdbcn.org

*is within the expected for the genetic potential. The follow up of the twin sister showed growth in the 50 percentile and a puberty that began at a normal age (9 years and 3 months old). Conclusions: This case illustrates the higher risk of girls with history of SGA, to develop an early puberty. The puberty progression in these patients tends to be faster and with a less pronounced growth spurt. Treatment with insulin sensitizers could slow puberty progression, as in our patient, and may help to attain height in accordance with the genetic potential.*

**Key Words:** *puberty, small for gestational age, Metformin.*

## INTRODUCCIÓN

Más del 80% de los pacientes con antecedente de haber nacido pequeño para la edad gestacional (PEG), recuperan de modo espontáneo el peso y la talla adecuados a su talla genética en los primeros dos años de vida<sup>1</sup>. En el caso de que esta recuperación de peso postnatal sea rápida (antes de los dos años de vida) y/o excesiva (definida como una ganancia de peso superior a 2 desviaciones estándar (DE) según los estándares correspondientes por género, edad y población de referencia, con respecto al peso al nacimiento), existe un mayor riesgo de desarrollar alteraciones metabólicas durante el periodo prepuberal que conllevan al desarrollo de pubertad adelantada, fundamentalmente en el sexo femenino<sup>2</sup>. Estas alteraciones incluyen resistencia a la insulina, dislipemia, exceso de adiposidad visceral y hepática<sup>3,4,5</sup>, alteraciones del perfil de adipocinas (proteínas producidas por el tejido adiposo)<sup>6</sup>, maduración ósea acelerada, disminución de la proteína transportadora de las hormonas sexuales (SHBG), adelanto en la edad de la adrenarquia con niveles de andrógenos suprarrenales elevados<sup>7,8</sup>, pubertad adelantada con menarquia precoz y talla final por debajo de su potencial genético<sup>9</sup>. Varios estudios demuestran que el tratamiento con sensibilizantes de la acción de la insulina en pacientes con antecedente de bajo peso al nacimiento enlentece la progresión de la pubertad y la edad de la menarquia permitiendo alcanzar la talla media parental<sup>10,11</sup>.

Presentamos el caso clínico de una paciente nacida PEG, junto al seguimiento de su hermana gemela de peso adecuado a su edad gestacional, a modo de ilustrar cómo el antecedente de PEG ha influido en el desarrollo puberal, y de la utilidad potencial del empleo de metformina en la regulación de éste.

## CASO CLÍNICO

Niña de 8 años y 4 meses que es derivada a la consulta de endocrinología por aparición de botón ma-

mario (telarquia). Presenta pubarquia desde los 7 años, por lo que previamente se había realizado estudio hormonal para descartar hiperplasia suprarrenal congénita. Como antecedentes perinatales, cabe destacar que corresponde a una gestación gemelar, finalizada a las 33 semanas de gestación. En la antropometría al nacimiento presenta un peso de 1230 g (-2,3 DE para su género, edad gestacional y población de referencia, según las tablas españolas de 2008)<sup>12</sup>, una longitud de 39 centímetros (cm) (-2,1 DE)<sup>12</sup> y un perímetro craneal de 28 cm (-1,8 DE)<sup>12</sup>. Su hermana gemela pesó 1700 g (-0,7 DE), y midió 41 cm (-1,1 DE), está sana y con un crecimiento estable en el percentil 50 para su edad y sexo. La talla materna es de 157 cm (-1,2 DE)<sup>13</sup>, la talla paterna de 165 cm (-2,0 DE)<sup>13</sup>, y con estos datos, su talla diana familiar corresponde a 154,5 ± 5 cm (-1,1 DE)<sup>13</sup>.

A la exploración física presenta un peso de 27,4 kilogramos (Kg) (-1,8 DE)<sup>13</sup>, y una talla de 131 cm (-3,0 DE)<sup>13</sup>, lo que resulta en un índice de masa corporal (IMC) de 15,9 Kg/m<sup>2</sup> (-1,1 DE)<sup>13</sup>. Destaca la presencia de botón mamario bilateral y pubarquia (correspondientes a un estadio de II Tanner: S2P2A1)<sup>14</sup>. No presenta rasgos dismórficos, y el resto de la exploración no revela ningún otro hallazgo de interés.

Nos encontramos ante una paciente con antecedente de PEG, pubarquia precoz y pubertad adelantada. Realizamos las siguientes exploraciones complementarias: Analítica sanguínea con glucosa y perfil lipídico normal, insulina 12,5 mU/L (valor de referencia 6,6 ± 6,4 (VR, media ± 2DE)), IGF1 635 ng/ml (VR 89-369), DHEAS 1,94 µmol/L (VR 0,4-3,8), SHBG 43 nmol/L (VR 64,6 ± 70,2). La radiografía de la mano y muñeca izquierda, revela una edad ósea de 10 años, según el método de Greulich y Pyle<sup>15</sup>. La ecografía pélvica es informada como prepuberal, normal. en la tabla 1 se resumen los datos antropométricos y bioquímicos de la paciente y su hermana gemela sin el antecedente de PEG.

En la revisión 5 meses más tarde, se detecta la progresión puberal rápida pues ha evolucionado hasta llegar a un estadio III de Tanner<sup>14</sup>. Dados los antecedentes de bajo peso para la edad gestacional y que presenta una evolución compatible con una pubertad rápidamente progresiva (avance de más de un estadio de Tanner en menos de 6 meses), se inicia tratamiento con metformina (850 mg/día) en ese momento, previa obtención del consentimiento informado de los padres. El tratamiento es bien tolerado y la progresión puberal se mantiene con una adecuada velocidad de crecimiento (9-10 cm/año). Durante este periodo se produce también una importante ganancia ponderal que no se acompaña de un aumento de los marcadores de resistencia a la insulina. La paciente presenta la menarquia a los

10 años y 7 meses, habiendo sido por tanto su duración total de 26,6 meses y con un estirón puberal de 20 cm. Actualmente su talla es acorde a la talla diana familiar (Figura 1).

Su hermana gemela (Figura 2), que presentó un peso y una talla adecuados al nacimiento, inició el desarrollo puberal 11 meses más tarde y la duración de la pubertad fue de 20 meses, presentando la menarquia a los 11 años y 4 meses. El estirón puberal fue de 14,4 cm (menor que el de su hermana). Esta paciente recibió tratamiento con metformina (también con el consentimiento informado de los padres) durante un período más corto, lo que puede explicar su menor efectividad.

## DISCUSIÓN

Este caso ilustra a nuestro entender, cómo en dos niñas con genética y ambiente social y familiar similar, el condicionante de restricción de crecimiento intrauterino que presenta una de ellas (caso 1) determina un inicio más temprano de la pubertad, y una progresión más rápida de ésta, lo que puede ser reflejo de su diferente situación metabólica y

hormonal en este periodo de la vida con respecto a su hermana.

En la población general, las niñas que inician más temprano la pubertad (8-9 años), presentan una evolución más lenta, con un efecto compensador sobre la talla, no viéndose afectado el pronóstico de talla<sup>9</sup>. Este fenómeno compensador se pierde en las niñas con antecedente de PEG, quedando estas pacientes en una situación de “desamparo terapéutico” por no ser candidatas a tratamientos convencionales. El inicio puberal suele ser demasiado tardío como para recibir tratamiento frenador con análogos de GnRH, y el pronóstico de talla, aún estando por debajo de la talla parental, no es tan desfavorable para plantear tratamiento con hormona de crecimiento recombinante<sup>2</sup>.

La resistencia a la insulina se ha descrito en pacientes con antecedente de PEG que presentan una recuperación de peso rápida y/o excesiva en los primeros años. Nuestra paciente (caso 1) presenta en el momento de la aparición del botón mamario, una menor sensibilidad a la insulina que su hermana, con valores plasmáticos de insulina, HOMA y androstendiona superiores a ésta (tabla 1). Clínica-

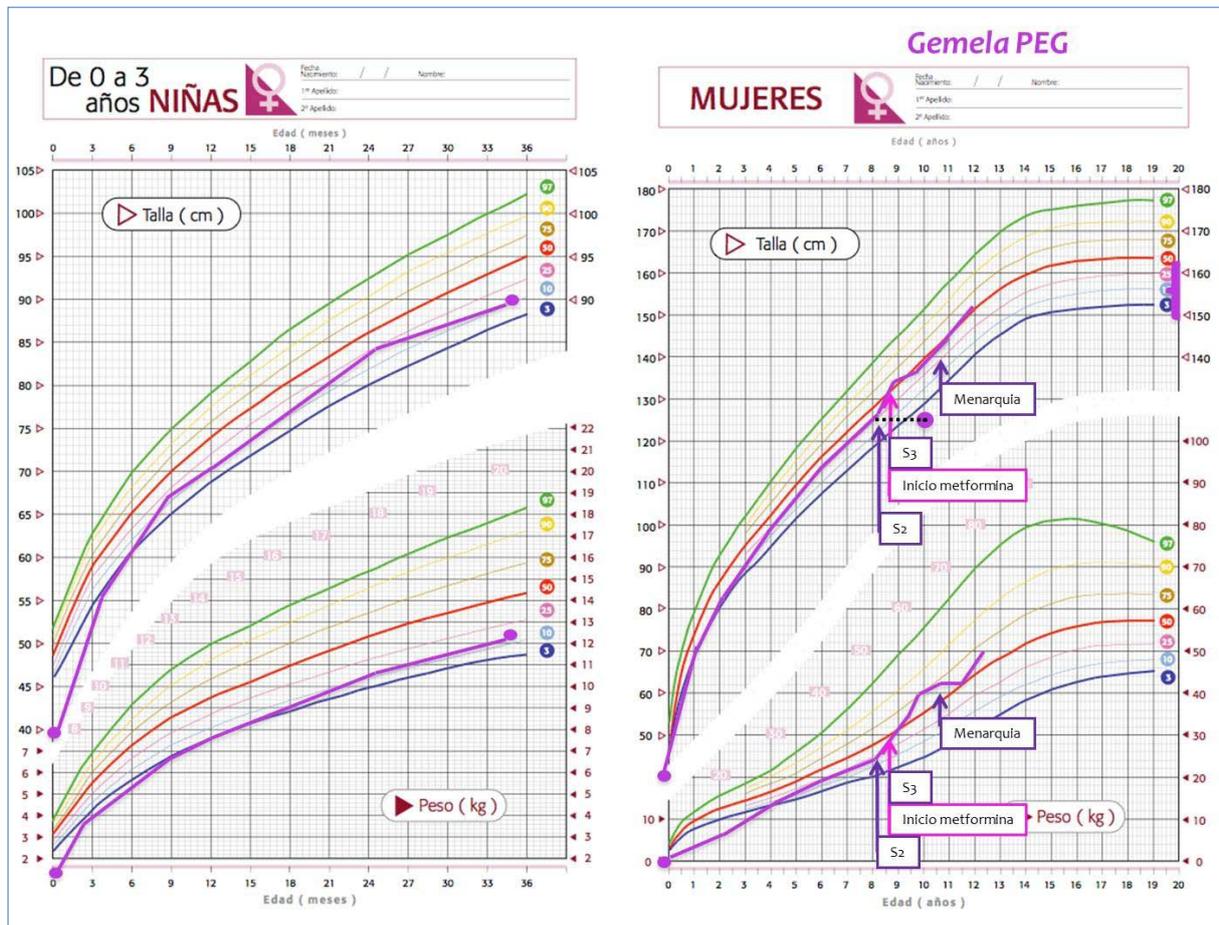


Figura 1. Gráfica de peso y talla caso 1.

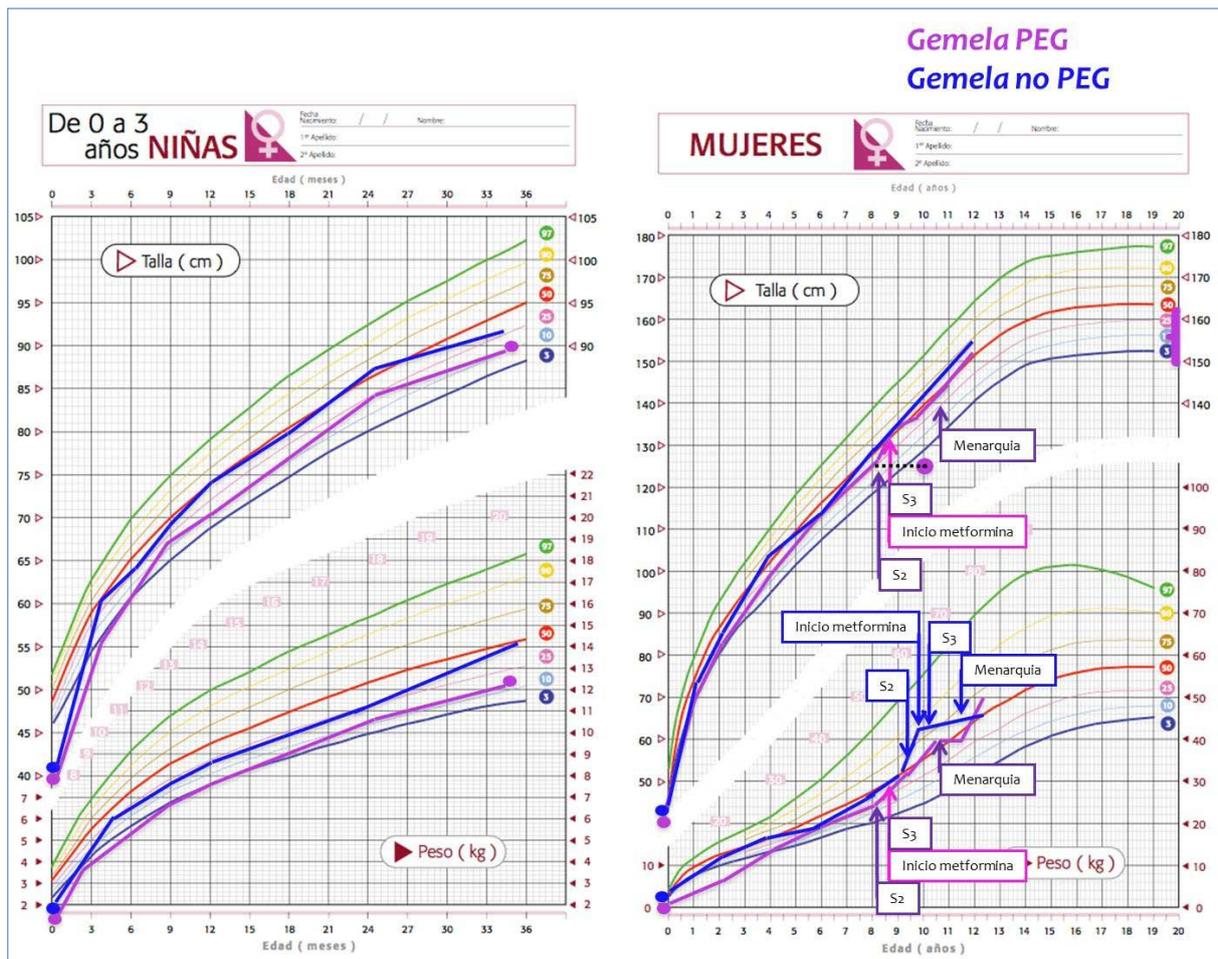


Figura 2. Gráfica de peso y talla casos 1 y 2.

mente se acompaña de un adelanto en el inicio de la pubertad de 11 meses con respecto a su hermana gemela.

Nuestro grupo acumula una amplia experiencia investigadora en este área de conocimiento, habiendo demostrado con ensayos clínicos, que el tratamiento con metformina en estas pacientes, además de ser seguro<sup>16</sup> consigue mejorar las alteraciones metabólicas de estas pacientes. En el estudio de Ibañez y cols<sup>10</sup> muestra que el tratamiento con metformina reduce los niveles plasmáticos de insulina, leptina e IGF1, y aumenta los valores de SHBG e IGFBP1. También mejora el perfil lipídico, logrando un perfil menos aterogénico, y aumenta proporcionalmente la masa magra a nivel de composición corporal<sup>10</sup>. La reducción en los niveles plasmáticos de insulina e IGF1 parece mediar en la disminución de la actividad aromataza y la síntesis de estrógenos a nivel ovárico<sup>17,18</sup>.

Nuestra paciente recibió tratamiento con metformina a dosis de 850 mg/día desde los 6 meses post-inicio de desarrollo puberal, que se mantuvo durante todo el periodo puberal. A pesar de presentar

una ganancia de peso excesiva durante este periodo, los niveles de insulina se mantuvieron estables y la menarquia se presentó 2 años y 3 meses tras la telarquia. Aunque el mecanismo de acción de la metformina aún no está del todo claro, se ha observado que puede modificar la capacidad de expansión del tejido adiposo. Esto es importante en pacientes con antecedente de PEG en quienes se ha descrito una reducción en la expansibilidad del tejido adiposo condicionando que ante un aumento rápido y/o excesivo de peso se acumule grasa ectópica (intrahepática, intravisceral), determinando lipotoxicidad y resistencia a la insulina<sup>11</sup>.

## CONCLUSIONES

El caso de estas dos hermanas, ilustra el hecho de que las niñas con antecedente de PEG tienen mayor riesgo de presentar pubertad adelantada, y de que ésta además puede presentarse con una progresión más rápida, lo que podría limitar el estirón puberal, comprometiendo la talla adulta. Atribuimos el enlentecimiento en la progresión de la pubertad

**Tabla 1.** Resumen comparativo de los datos antropométricos y bioquímicos de las dos gemelas.

|  | Caso 1 (PEG) | Caso 2 (no PEG) |
|--|--------------|-----------------|
| Peso al nacer kg (DE <sup>a</sup> )                                | 1230 (-2,3)  | 1700 (-0,7)     |
| Longitud al nacer cm (DE)  | 39 (-2,1)    | 41 (-1,1)       |
| Edad telarquia (años)  | 8,4          | 9,3             |
| Peso al inicio telarquia kg (DE)                                   | 27,4 (-0,5)  | 38,5 (-0,5)     |
| Talla al inicio telarquia cm (DE)                                  | 131 (0,1)    | 139,6 (0,7)     |
| IMC <sup>b</sup> al inicio telarquia kg/m <sup>2</sup> (DE)        | 15,9 (-0,4)  | 19,7 (0,4)      |
| Progresión s2-s3 (meses)   | 6,8          | 13,2            |
| Edad menarquia (años)  | 10,7         | 11,2            |
| Duración pubertad (s2-menarquia) (meses)                           | 26,6         | 20,7            |
| Edad inicio metformina (años)                                      | 8,6          | 9,4             |
| Glucosa inicio metformina (mg/dl)                                  | 95           | 92              |
| Insulina inicio metformina (mu/l)                                  | 12,5         | 10              |
| Homa   | 2,9          | 2,3             |
| Androstendiona (nmol/l)  | 2,2          | <1,1            |
| DHEAS <sup>c</sup> (mcg/ml)  | 0,8          | 0,8             |
| SHBG <sup>d</sup> (nmol/l)   | 43           | 30              |
| IAL <sup>e</sup>   | 2,6          | 2,3             |
| Talla al final del tratamiento con metformina cm (DE)              | 151 (0,0)    | 154 (0,5)       |
| Peso al final del tratamiento con metformina kg (DE)               | 49,9 (0,5)   | 47,1 (0,2)      |
| IMC al final del tratamiento con metformina kg/m <sup>2</sup> (DE) | 21,9 (0,7)   | 19,8 (0,1)      |

<sup>a</sup> DE: desviaciones estándar.

<sup>b</sup> IMC: índice de masa corporal.

<sup>c</sup> DHEAS: dehidroepiandrosterona sulfato.

<sup>d</sup> SHBG: sex hormone binding globulin.

<sup>e</sup> IAL: índice de andrógenos libres.

de nuestra paciente, al tratamiento con con sensibilizantes a la acción de la insulina. dicho enlentecimiento le ha permitido alcanzar una talla acorde con su potencial genético.

## Referencias Bibliográficas

- 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.
- Ibáñez L, Ferrer A, Marcos MV, Rodríguez F, de Zegher F. Early puberty: Rapid progression and reduced final height in girls with low birth weight. *Pediatrics* 2000;106:e72.
- Ibáñez L, Ong K, Dunger DB, de Zegher F. Early Development of Adiposity and Insulin Resistance after Catch-Up Weight Gain in Small-for-Gestational-Age Children. *J Endocrinol Metab* 2006;91:2153-2158.
- Ibáñez L, López-Bermejo A, Díaz M, de Zegher F. Catch-up growth in girls born small for gestational age precedes childhood progression to high adiposity. *Fertil Steril*. 2011;96:220-223.
- Ibáñez L, Suárez L, López-Bermejo A, Díaz M, Valls C, de Zegher F. Early development of visceral fat excess after spontaneous catch-up growth in children with low birth weight. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93:925-928.
- Ibáñez L, López-Bermejo A, Díaz M, Ángulo M, Sebastiani G, de Zegher F. High-Molecular-Weight Adiponectin in Children Born Small- or Appropriate-for-Gestational-Age. *J Pediatr*. 2009;155:740-742.
- Ibáñez L, López-Bermejo A, Díaz M, Suárez L, de Zegher F. Low-birth weight children develop lower sex hormone binding globulin and higher dehydroepiandrosterone sulfate levels and aggravate their visceral adiposity and hypoadiponectinemia between six and eight years of age. *J Endocrinol Metab*. 2009;94:3696-3699.
- Ibáñez L, Díaz M, López-Bermejo A, Marcos MV. Endocrinology & gynecology of girls and women with low birthweight. *Fetal Diagn Ther*. 2011;30:243-249.
- Martí-Henneberg C, Vizmanos B. The duration of puberty in girls is related to the timing of its onset. *J Pediatr*. 1997;131:618-621.
- 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 Endocrinol Metab*. 2006;91:2068-2073.
- Ibáñez L, Lopez-Bermejo A, Diaz M, Marcos MV, de Zegher F. Early metformin therapy to delay menarche and augment height in girls with precocious pubarche. *Fertil Steril* 2011;95:727-730.
- Carrascosa A, Ferrández A, Yeste D, García-Dihinx J, Romo R, Copil A y cols. Estudio transversal español de crecimiento 2008. Parte I: valores de peso y longitud en recién nacidos de 26-42 semanas de edad gestacional. *An Pediatr (Barc)*. 2008;68:544-551.
- Carrascosa A, Fernández JM, Fernández C, Ferrández A, López-Siguero JP, Sánchez E. y cols. Estudio transversal español de crecimiento 2008. Parte II: valores de talla, peso e índice de masa corporal desde el nacimiento a la talla adulta. *An Pediatr (Barc)*. 2008;68:552-569.
- Marshall WA, Tanner JM. Variations in the pattern of pubertal changes in girls. *Arch Dis Child*. 1969;44:291-303.
- Greulich WW, Pyle SI. Radiographic atlas of skeletal development of the hand and wrist. 1959. Stanford, CA: Stanford University Press.

16. Sanchez-Infantes D, Díaz M, López-Bermejo A, Marcos MV, De Zegher F, Ibañez L. Pharmacokinetics of Metformin in Girls Aged 9 Years. *Clin Pharmacokinet*. 2011; 50:735-738.
17. La Marca A, Morgante G, Palumbo M, Cianci A, Petraglia F, De Leo V. Insulin-lowering treatment reduces aromatase activity in response to follicle-stimulating hormone in women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril*. 2002;78: 1234-1239.
18. Poretsky L, Cataldo NA, Rosenwaks Z, Giudice LC. The insulin-related ovarian regulatory system in health and disease. *Endocr Rev*. 1999;20:535-582.

# Alendronato en la osteoporosis secundaria a la enfermedad de Crohn

Enrique Palomo-Atance, Carmen M<sup>a</sup> López-López, M<sup>a</sup> José Ballester-Herrera, Elena Martín-Campagne, Patricio Giralt-Muiña

*Servicio de Pediatría Unidad de Endocrinología Pediátrica. Hospital General Universitario Ciudad Real.*

## Resumen

**Introducción:** la osteoporosis es frecuente en los pacientes con enfermedad de Crohn. Se ha observado en adultos que el tratamiento con bifosfonatos orales, conjuntamente con el tratamiento de la enfermedad de Crohn, incrementa la densidad mineral ósea (DMO). Sin embargo, no existe evidencia sobre su eficacia en la edad pediátrica. **Caso clínico:** niña diagnosticada de enfermedad de Crohn y en tratamiento con azatioprina. En el momento del diagnóstico, además de los síntomas digestivos presenta dolor persistente a nivel lumbar y de miembros inferiores. Refiere antecedente de dos fisuras en miembros superiores sin traumatismo aparente. Se realiza densitometría ósea (DXA, dual-energy X-ray absorptiometry) observándose una DMO en columna lumbar (L2-L4) con un Z score de -3,35 para edad y sexo. Dada la clínica y la DMO se inicia tratamiento con alendronato oral 10 mg/día previa autorización como medicamento de uso compasivo. En controles posteriores presenta mejoría de los síntomas digestivos con disminución del dolor óseo hasta desaparecer, sin fracturas óseas y con normalización progresiva de la DMO (Z score de +0,73 para edad y sexo) al cabo de dos años de tratamiento. No se observaron efectos secundarios en relación al tratamiento. **Conclusiones:** la osteoporosis es una complicación frecuente en los pacientes con enfermedad de Crohn, por lo que deben

hacerse controles de DMO durante su seguimiento clínico. El tratamiento con alendronato oral produce una mejoría clínica y densitométrica, mostrando una buena tolerancia y sin efectos secundarios a corto plazo.

**Palabras clave:** Enfermedad de Crohn, osteoporosis, alendronato.

## Alendronate in Chron's disease osteoporosis Abstract

**Introduction:** osteoporosis is common in patients with Crohn's disease. It has been observed that, in adults, treatment with oral bisphosphonates together with Crohn's disease treatment increases bone mineral density (BMD). However, there is no evidence of efficacy in children. **Case report:** an 11 years-old girl with Crohn's disease and treated with azathioprine, complained of persistent bone pain and two bone fractures without trauma. In bone densitometry (DXA, dual-energy X-ray absorptiometry) a BMD (L2-L4) with a Z score of -3.35 for age and sex was observed. With these data we started treatment with oral alendronate 10 mg/day. The follow-up showed an improvement of digestive symptoms with decreased bone pain, without bone fractures, and progressive normalization of BMD (Z score of +0.73 for age and sex) after two years of therapy. There were no side effects related to treatment. **Conclusions:** osteoporosis is frequent in patients with Crohn's disease and BMD should, therefore, be measured during the follow-up. Treatment with oral alendronate produces clinical improvement and shows good tolerance with no short-term side effects.

**Key Words:** Crohn's disease, osteoporosis, alendronate.

## Correspondencia:

Enrique Palomo-Atance.  
Servicio de Pediatría Unidad de Endocrinología Pediátrica.  
Hospital General Universitario Ciudad Real.  
Obispo Torija, s/n. 13004 Ciudad Real.  
Tel. 926278000  
E-mail: palomo.enrique@gmail.com

## INTRODUCCIÓN

La disminución de la densidad mineral ósea (DMO) es un hallazgo frecuente en la enfermedad inflamatoria intestinal. Concretamente, en distintos estudios realizados sobre pacientes con enfermedad de Crohn se ha recogido una prevalencia de osteopenia de entre el 32 y el 53% y de osteoporosis de entre el 11,6 y el 17%<sup>(1-3)</sup>, mientras que, de forma general, en grupos de pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal se ha observado una prevalencia de osteopenia de hasta el 77% y de osteoporosis de hasta el 41%<sup>(4)</sup>.

Entre los factores relacionados con el desarrollo de osteopenia y osteoporosis en estos pacientes se encuentran la propia actividad inflamatoria sistémica de la patología digestiva, la malabsorción a nivel intestinal, el tratamiento concomitante con glucocorticoides y la disminución de la actividad física<sup>(5)</sup>.

El alendronato es un bifosfonato que se une a la hidroxiapatita inhibiendo la reabsorción ósea osteoclástica sin presentar efecto directo sobre la formación de hueso. Al igual que sucede con otras enfermedades inflamatorias sistémicas, en el caso de los pacientes diagnosticados de enfermedad de Crohn y osteoporosis se ha recogido en diversos estudios una mejoría de la DMO tras su administración<sup>(6-8)</sup>.

## CASO CLÍNICO

Niña diagnosticada de enfermedad de Crohn a los 11 años que desde entonces recibe tratamiento con azatioprina a dosis de 2 mg/kg/día. Al diagnóstico, además de astenia, dolor abdominal y pérdida ponderal, presenta dolor intenso a nivel lumbar y de miembros inferiores, sin antecedente de traumatismo en las semanas previas. Entre los antecedentes personales destacan 2 fisuras recientes en miembros superiores tras traumatismos de intensidad leve.

En el estudio inicial del metabolismo fosfocálcico presenta: calcio 9,5 mg/dl, fósforo 4,3 mg/dl, 25-hidroxi-vitamina D3 32 ng/ml y paratohormona (PTH) 24 pg/ml (todos dentro de la normalidad). Se realiza densitometría ósea por Dual energy X-ray absorptiometry (DXA-Hologic®) obteniéndose en columna lumbar (L2-L4) un Z score corregido de -3,35 para edad y sexo según valores de referencia de Yeste D et al<sup>(9)</sup>.

Teniendo en cuenta los síntomas presentes, los antecedentes y los valores de DMO, se inicia tratamiento con alendronato oral a 10 mg/día, previa autorización como medicamento de uso compasivo.

Durante la evolución se observa una mejoría progresiva de la sintomatología, sin presentar fracturas óseas y con una disminución del dolor óseo hasta su desaparición. Asimismo, se objetiva una normalización progresiva de la DMO (Figura 1), suspendiéndose el tratamiento con alendronato a los 2 años de su inicio (Z score de DMO en L2-L4 de 0,73). Durante el tratamiento no se observaron efectos secundarios asociados, ni variaciones significativas en los valores de calcio, fósforo, 25-hidroxi-vitamina D3 y PTH, mostrando una buena tolerancia al mismo.

## DISCUSIÓN

Como se ha señalado anteriormente la etiopatogenia de la osteoporosis en la enfermedad de Crohn es múltiple, debiéndose a factores de la propia enfermedad de base, a alteraciones nutricionales y al efecto iatrogénico de los tratamientos concomitantes. En diversos estudios se ha puesto de manifiesto que la actividad inflamatoria sistémica de la enfermedad de Crohn tiene un papel determinante en la disminución de la DMO, y así, se ha observado que ya en el momento del diagnóstico hasta el 53% de los pacientes adultos con enfermedad de Crohn presentan osteopenia<sup>(10)</sup>. En el caso clínico expuesto, la paciente presentaba ya en el momento del diagnóstico una DMO en rango de osteoporosis así como síntomas previos que podrían relacionarse con una disminución de la DMO, como los antecedentes de fracturas tras traumatismos leves o el dolor persistente a nivel lumbar y de miembros inferiores. En este sentido se ha observado que en la enfermedad de Crohn está incrementada la actividad osteoclástica a partir de mediadores inflamatorios como el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ) que a su vez se relaciona con el mediador osteoclastogénico RANKL (Receptor Activator of Nuclear Factor Kappa B-Ligand)<sup>(10)</sup>. Del mismo modo, las interleuquinas 6 y 17 (IL-6, IL-17) parecen estar implicadas en la disminución de la masa ósea a través de un incremento de la actividad osteoclástica mediada por linfocitos T<sup>(11-13)</sup>. Se ha observado en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal y osteoporosis una correlación negativa entre los niveles de ghrelina y la DMO<sup>(14)</sup>, que estaría en relación con la disminución de la masa grasa de estos pacientes, ya que como es bien conocido, el índice de masa corporal (IMC) presenta correlación negativa con los niveles de ghrelina, y a su vez positiva con la DMO<sup>(14,15)</sup>. Por su parte, IGF-BP3 (insulin-like growth factor binding protein 3), muestra una correlación positiva con la DMO, debido al estímulo que ejerce sobre la actividad osteoblástica<sup>(14)</sup>. Por último, FGF23 (factor de crecimiento de fibroblastos 23) muestra una correlación negativa con la DMO, ya que estimula la excreción renal de fósforo e inhibe la acción de la 1  $\alpha$ -25-hidroxi-vitamina D3 hidroxilasa<sup>(16)</sup>.

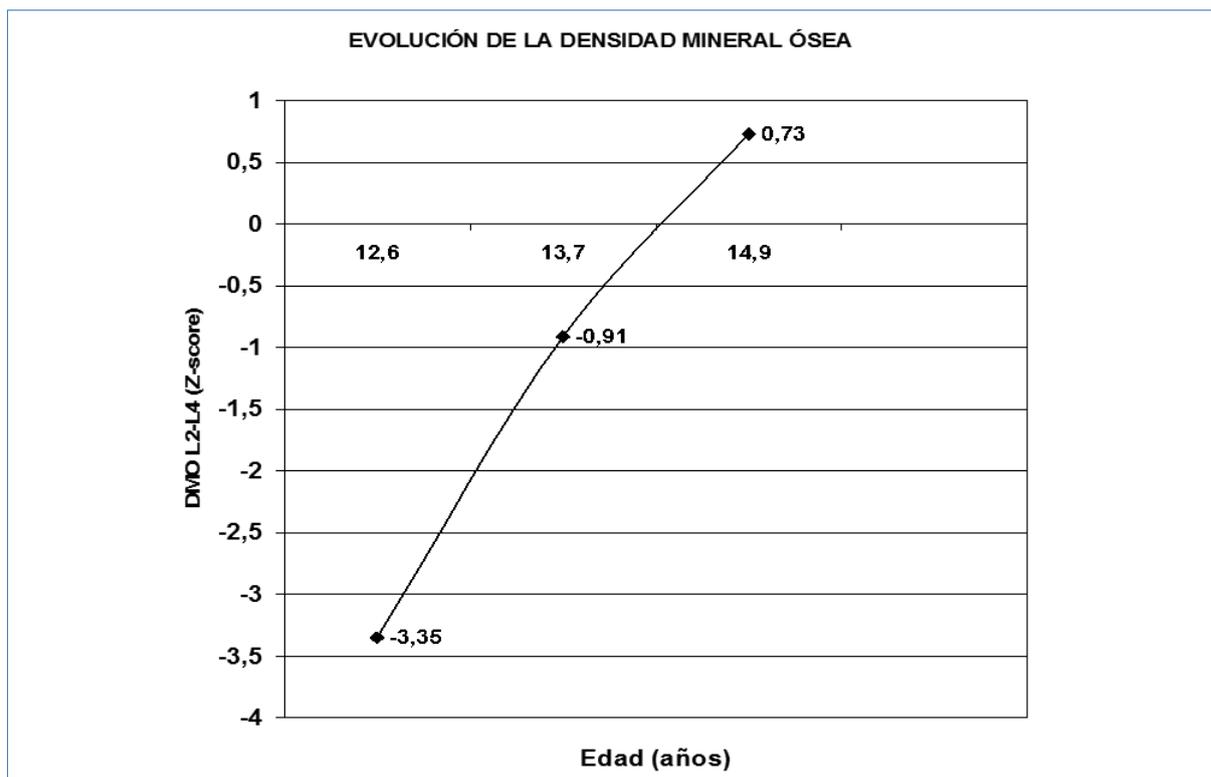


Figura 1. Evolución de la densidad mineral ósea en columna lumbar (en Z score) a lo largo del tratamiento.

Si bien en nuestra paciente no se observaron durante el seguimiento alteraciones del metabolismo fosfocálcico, se ha descrito en distintos estudios una disminución de los niveles plasmáticos de 25-hidroxi-vitamina D3<sup>(17)</sup>, de modo que hasta el 60% de los pacientes adultos con enfermedad de Crohn presentan valores inferiores a 30 ng/ml<sup>(18)</sup>. Entre las razones que podrían explicar este déficit de vitamina D estarían la alteración tanto de la absorción intestinal como de la circulación enterohepática secundarias a la afectación del tracto digestivo, y la disminución de la ingesta dietética así como de la exposición a la luz solar<sup>(4)</sup>. De igual modo, en pacientes pediátricos recién diagnosticados de enfermedad de Crohn se ha observado que los niveles de 25 hidroxi-vitamina D3 están ya disminuidos respecto a los pacientes controles<sup>(19)</sup>. No obstante, y a pesar de la necesidad de administrar suplementos de vitamina D en estos pacientes, se ha constatado que en niños con osteoporosis y enfermedad inflamatoria intestinal la administración de suplementos de calcio y vitamina D no consigue por sí sola un incremento en los valores de la DMO<sup>(20)</sup>.

Teniendo en cuenta las consideraciones anteriores, resulta evidente que el tratamiento de base de la enfermedad de Crohn constituye uno de los pilares fundamentales para disminuir la respuesta inflamatoria sistémica y mejorar las manifestaciones clíni-

cas de la enfermedad, incluyendo las alteraciones sobre la DMO. En este sentido se ha observado que la terapia inmunomoduladora con infliximab se asocia a un incremento en los marcadores de formación ósea como la fosfatasa alcalina ósea o el péptido N-terminal del colágeno tipo I, así como a un incremento de la DMO<sup>(21-23)</sup>. Por su parte, en el caso de la azatioprina (como el caso descrito) no se ha evidenciado un efecto concreto sobre la masa ósea<sup>(24)</sup>. Asimismo, la introducción de estos tratamientos en los últimos años ha reducido el empleo de los corticoides en el tratamiento de la enfermedad inflamatoria intestinal, que, como es bien conocido, disminuyen la DMO induciendo la apoptosis de los osteoblastos, disminuyendo la absorción intestinal de calcio y aumentando su excreción a nivel renal<sup>(4)</sup>.

Aunque los bifosfonatos son fármacos ampliamente utilizados en pacientes adultos, en la edad pediátrica la experiencia aún es corta. Su uso clínico en pacientes menores de 18 años ha sido estudiado en grupos reducidos, por lo que los resultados a largo plazo en cuanto a eficacia y seguridad son insuficientes y no se recomienda su uso generalizado, sino que debe restringirse a pacientes con disminución de la DMO y síntomas asociados, que comprenden fracturas óseas, compresiones vertebrales o dolor óseo incapacitante<sup>(25)</sup>. Tampoco existe en la actualidad un consenso sobre la duración óptima

del tratamiento con bifosfonatos en los pacientes pediátricos<sup>(26)</sup>. A pesar de que el pamidronato intravenoso es el bifosfonato más utilizado en la edad infanto-juvenil, en los últimos años se han publicado diversos estudios sobre el papel del alendronato oral en el tratamiento de la osteoporosis en pacientes pediátricos en el contexto de otras patologías, como las enfermedades neuromusculares<sup>(27,28)</sup>, la osteogénesis imperfecta<sup>(29-31)</sup> o las enfermedades del tejido conectivo<sup>(32)</sup>. En todos estos trabajos se observa, al igual que en el caso descrito, una mejora de la DMO y una disminución del número de fracturas sin recogerse efectos adversos asociados. Respecto a la dosis, en la mayoría de los trabajos publicados se utiliza a 10 mg/día<sup>(27-29,31,32)</sup>, que fue la dosis empleada en nuestro paciente. Como se ha señalado anteriormente, en el caso de la enfermedad de Crohn el tratamiento con alendronato disminuye la concentración plasmática de los marcadores de reabsorción ósea produciendo un incremento en la DMO de estos pacientes, siendo además bien tolerado y sin efectos adversos asociados<sup>(6-8)</sup>. Asimismo, en un estudio de cohortes se ha recogido que en pacientes con enfermedad de Crohn y osteoporosis el mayor incremento en la DMO se produce en el grupo que recibió tratamiento con infliximab y bifosfonatos, respecto al tratado sólo con bifosfonatos o sólo con infliximab<sup>(33)</sup>.

Al iniciar el tratamiento es importante indicar al paciente la forma correcta de administrar el fármaco, ya que entre los efectos adversos frecuentes se encuentran los síntomas derivados de su capacidad para producir irritación local en la mucosa del tracto digestivo superior, dando lugar a dispepsia, dolor abdominal o regurgitación ácida entre otros. Por ello debe administrarse en ayunas, como mínimo 30 minutos antes de ingerir cualquier alimento, bebida o fármaco, permaneciendo posteriormente el paciente en bipedestación. Asimismo, y teniendo en cuenta que puede producirse hipocalcemia con su administración, previamente a su uso debe hacerse un estudio del metabolismo fosfocálcico del paciente.

Por otra parte, conviene reseñar que, al contrario que el pamidronato intravenoso, el alendronato oral es un tratamiento que puede administrarse de forma ambulatoria, disminuyendo tanto el número de ingresos hospitalarios como el coste económico, y proporcionando así a los pacientes una mayor calidad de vida<sup>(30)</sup>, siendo ésta una de las principales ventajas de su uso.

Se ha observado que la masa muscular es un determinante importante de la DMO en los pacientes con enfermedad de Crohn<sup>(1,34)</sup>, por lo que la afectación ósea se relaciona directamente con la reducción de la masa muscular, que a menudo se evidencia en el momento del diagnóstico<sup>(35)</sup>. Asimismo, se ha des-

crita una correlación positiva entre el aumento de masa muscular y la mejora de la DMO<sup>(36)</sup>. Por esta razón, la actividad física debe ser promovida en estos pacientes como parte de su tratamiento.

En conclusión, la osteopenia y la osteoporosis en los pacientes con enfermedad de Crohn son un hallazgo frecuente, por lo que en el seguimiento clínico de estos pacientes deben realizarse determinaciones de la DMO. El tratamiento de base de la enfermedad de Crohn conjuntamente con la administración de bifosfonatos ha conseguido un incremento significativo en la DMO de estos pacientes con buena tolerancia y sin efectos adversos destacables. No obstante, dada la escasa experiencia de la que se dispone en pacientes pediátricos, conviene seleccionar cuidadosamente a los enfermos antes de iniciar el tratamiento.

## Referencias Bibliográficas

1. Lee N, Radford-Smith GL, Forwood M, Wong J, Taaffe DR. Body composition and muscle strength as predictors of bone mineral density in Crohn's disease. *J Bone Miner Metab.* 2009;27(4):456-63.
2. Bartram SA, Peaston RT, Rawlings DJ, Walshaw D, Francis RM, Thompson NP. Multifactorial analysis of risk factors for reduced bone mineral density in patients with Crohn's disease. *World J Gastroenterol.* 2006;12(35):5680-6.
3. Schoon EJ, van Nunen AB, Wouters RS, Stockbrügger RW, Russel MG. Osteopenia and osteoporosis in Crohn's disease: prevalence in a Dutch population-based cohort. *Scand J Gastroenterol Suppl.* 2000;232:43-7.
4. Ali T, Lam D, Bronze MS, Humphrey MB. Osteoporosis in Inflammatory Bowel Disease. *Am J Med.* 2009; 122(7): 599-604.
5. Cowan FJ, Parker DR, Jenkins HR. Osteopenia in Crohn's disease. *Arch Dis Child.* 1995;73(3): 255-6.
6. Cremers SC, van Hogezaand R, Bänffer D, den Hartigh J, Vermeij P, Papapoulos SE, et al. Absorption of the oral bisphosphonate alendronate in osteoporotic patients with Crohn's disease. *Osteoporos Int.* 2005;16(12):1727-30.
7. Haderslev KV, Tjellesen L, Sorensen HA, Staun M. Alendronate increases lumbar spine bone mineral density in patients with Crohn's disease. *Gastroenterology.* 2000;119(3):639-46.
8. Tsujikawa T, Andoh A, Inatomi O, Bamba S, Nakahara T, Sasaki M, et al. Alendronate improves low bone mineral density induced by steroid therapy in Crohn's disease. *Inter Med.* 2009;48:933-7.
9. Yeste D, del Río L, Carrascosa A. Valores de contenido mineral óseo, densidad mineral ósea y densidad mineral ósea volumétrica en niños y

- adolescentes en la columna lumbar y en el fémur. En: Argente J, Carrascosa A, Gracia R, Rodríguez F, editores. Tratado de Endocrinología Pediátrica y de la Adolescencia. 2ª ed. Barcelona: Doyma; 2000. p. 1501-13.
10. Turk N, Cukovic-Cavka S, Korsic M, Turk Z, Vucelic B. Proinflammatory cytokines and receptor activator of nuclear factor kappaB-ligand/osteoprotegerin associated with bone deterioration in patients with Crohn's disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2009;21(2):159-66.
  11. Oostlander AE, Everts V, Schoenmaker T, Braevenboer N, van Vliet SJ, van Bodegraven AA, et al. T cell-mediated increased osteoclast formation from peripheral blood as a mechanism for Crohn's disease-associated bone loss. *J Cell Biochem.* 2012;113(1):260-8.
  12. Pollak RD, Karmeli F, Eliakim R, Ackerman Z, Tabb K, Rachmilewitz D. Femoral neck osteopenia in patients with inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol.* 1998;93(9):1483-90.
  13. Paganelli M, Albanese C, Borrelli O, Civitelli F, Canitano N, Viola F, et al. Inflammation is the main determinant of low bone mineral density in pediatric inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2007;13(4):416-23.
  14. Koutroubakis IE, Zavos C, Damilakis J, Papadakis G, Neratzoulakis J, Karkavitsas N, et al. Role of ghrelin and insulin-like growth factor binding protein-3 in the development of osteoporosis in inflammatory bowel disease. *J Clin Gastroenterol.* 2011;45(6):e60-5.
  15. Bivier E, Salliot C, Combescure C, Gossec L, Hardouin P, Legroux-Gerot I, et al. Influence of Adipokines and Ghrelin on bone mineral density and fracture risk: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96(9):2703-13.
  16. El-Hodhod MA, Hamdy AM, Abbas AA, Moftah SG, Ramadan AA. Fibroblast growth factor 23 contributes to diminished bone mineral density in childhood inflammatory bowel disease. *BMC Gastroenterol.* 2012;12:44.
  17. Gilman J, Shanahan F, Cashman KD. Altered levels of biochemical indices of bone turnover and bone-related vitamins in patients with Crohn's disease and ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2006;23(7):1007-16.
  18. Sánchez-Cano D, Ruiz-Villaverde R, Callejas-Rubio JL, Pérez CC, García MG, Ortego Centeno N. Déficit de vitamina D y densidad mineral ósea en la enfermedad de Crohn. *Med Clin (Barc).* 2011;137(2):62-5.
  19. El-Matary W, Sikora S, Spady D. Bone mineral density, vitamin D, and disease activity in children newly diagnosed with inflammatory bowel disease. *Dig Dis Sci.* 2011;56(3):825-9.
  20. Benchimol EI, Ward LM, Gallagher JC, Rauch F, Barrowman N, Warren J, et al. Effect of calcium and vitamin D supplementation on bone mineral density in children with inflammatory bowel disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2007;45(5):538-45.
  21. Thayu M, Leonard MB, Hyams JS, Crandall WV, Kugathasan S, Otley AR, et al. Improvement in biomarkers of bone formation during infliximab therapy in pediatric Crohn's disease: results of the REACH study. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2008;6(12):1378-84.
  22. Mauro M, Radovic V, Armstrong D. Improvement of lumbar bone mass after infliximab therapy in Crohn's disease patients. *Can J Gastroenterol.* 2007 Oct;21(10):637-42.
  23. Abreu MT, Geller JL, Vasiliauskas EA, Kam LY, Vora P, Martyak LA, et al. Treatment with infliximab is associated with increased markers of bone formation in patients with Crohn's disease. *J Clin Gastroenterol.* 2006;40(1):55-63.
  24. Florén CH, Ahrén B, Bengtsson M, Bartosik J, Obrant K. Bone mineral density in patients with Crohn's disease during long-term treatment with azathioprine. *J Intern Med.* 1998 Feb;243(2):123-6.
  25. Bachrach LK, Ward LM. Clinical Review: Bisphosphonate use in childhood osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009 Feb;94(2):400-9.
  26. Rauch F, Glorieux FH. Bisphosphonate treatment in osteogenesis imperfecta: wich drug, for whom, for how long? *Ann Med.* 2005;37:295-302.
  27. Paksu MS, Vurucu S, Karaoglu A, Karacalioglu AO, Polat A, Yesilyurt O, et al. Osteopenia in children with cerebral palsy can be treated with oral alendronate. *Childs Nerv Syst.* 2012;28(2):283-6.
  28. Palomo Atance E, Ballester Herrera MJ, Márquez de la Plata MA, Medina Cano E, Carmona Vilchez RM. Alendronato en el tratamiento de la osteoporosis secundaria a la distrofia muscular de Duchenne. *An Pediatr (Barc).* 2011;74(2):122-5.
  29. Akcay T, Turan S, Guran T, Bereket A. Alendronate treatment in children with osteogenesis imperfecta. *Indian Pediatr.* 2008;45(2):105-9.
  30. DiMeglio LA, Peacock M. Two-year clinical trial of oral alendronate versus intravenous pamidronate in children with osteogenesis imperfecta. *J Bone Miner Res.* 2006;21(1):132-40.
  31. Ward LM, Rauch F, Whyte MP, D'Astous J, Gates PE, Grogan D, et al. Alendronate for the treatment of pediatric osteogenesis imperfecta: a randomized placebo controlled study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96(2):355-64.
  32. Bianchi ML, Cimaz R, Bardare M, Zulian F, Lepore L, Boncompagni A, et al. Efficacy and safety of alendronate for the treatment of osteoporosis in diffuse connective tissue diseases in children: a prospective multicenter study. *Arthritis Rheum.* 2000;43(9):1960-6.
  33. Pazianas M, Rhim AD, Weinberg AM, Su C, Lichtenstein GR. The effect of anti-TNF-alpha the-

- rapy on spinal bone mineral density in patients with Crohn's disease. *Ann N Y Acad Sci.* 2006;1068:543-56.
34. Mauro M, Armstrong D. Evaluation of densitometric bone-muscle relationships in Crohn's disease. *Bone.* 2007;40(6):1610-4.
35. Bechtold S, Alberer M, Arenz T, Putzker S, Filipiak-Pittroff B, Schwarz HP, et al. Reduced muscle mass and bone size in pediatric patients with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2010;16(2):216-25.
36. Werkstetter KJ, Pozza SB, Filipiak-Pittroff B, Schatz SB, Prell C, Bufler P, et al. Long-term development of bone geometry and muscle in pediatric inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol.* 2011;106(5):988-98.

# Síndrome de Hiperinsulinismo-Hiperamoniemia. ¿Existe una correlación genotipo-fenotipo?

Ana Pilar Nso-Roca<sup>1</sup>, Francisco Carratalá Marco<sup>2</sup>, Jose María Donate Legaz<sup>3</sup>,  
Ana De La Morena Campillo<sup>4</sup>, Mercedes Juste Ruiz<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Endocrinología Pediátrica. Hospital Universitario San Juan de Alicante. Alicante.

<sup>2</sup>Unidad de Neurología Pediátrica. Hospital Universitario San Juan de Alicante. Alicante.

<sup>3</sup>Endocrinología Pediátrica. Hospital Santa Lucía de Cartagena. Murcia.

<sup>4</sup>Servicio de Pediatría. Hospital Universitario San Juan de Alicante. Alicante.

## Resumen

El síndrome de Hiperinsulinismo-Hiperamoniemia (HI-HA) es una forma de hiperinsulinismo congénito. Se debe a mutaciones en el gen de la glutamato deshidrogenasa (GLUD1) y se caracteriza por episodios recurrentes de hipoglucemia sintomática junto con elevación persistente de las cifras de amonio. Se ha descrito su asociación con epilepsia en casos con mutaciones en los exones 6 y 7 pero la sintomatología clínica es heterogénea.

Presentamos un caso de HI-HA asociado a epilepsia e hipocrecimiento. Se trata de una niña diagnosticada de HI-HA a los 7 meses tras un episodio de hipoglucemia sintomática (29 mg/dl) con insulina 7,9  $\mu$ UI/ml y amonio 187  $\mu$ mol/l. Recibe tratamiento con diazóxido con buena respuesta y el estudio genético objetiva una mutación en el exón 11 del gen de la glutamato deshidrogenasa (GLUD1). A los 5 años de vida, desarrolla una epilepsia mioclónica y, a partir de los 6 años de edad, inicia una disminución de la velocidad de crecimiento con una talla a los 10 años de 122 cm (-3,06 SDS). Se realiza un test de clonidina, con un pico de GH de 5,8 ng/ml.

El síndrome HI-HA es una entidad a considerar en el diagnóstico diferencial de los hiperinsulinismos congénitos. Suele presentar buena respuesta inicial al diazóxido pero, evolutivamente, pueden surgir patologías asociadas como la epilepsia. Nuestro caso asocia, además, un déficit de GH. Además del diagnóstico y tratamiento precoces de esta entidad, es fundamental el seguimiento estrecho por la posibilidad de aparición de otras patologías asociadas.

**Palabras clave:** Hiperinsulinismo, Hiperamoniemia, Glutamato deshidrogenasa, Epilepsia, Talla baja.

## **Hyperinsulinism-Hyperamoniemia syndrome. A genotype-phenotype correlation? Abstract**

*The Hyperinsulinism-Hyperammonemia syndrome (HHS) is a form of congenital hyperinsulinism. It is the result of mutations in the glutamate dehydrogenase gene (GLUD1) and it is characterized by recurrent episodes of symptomatic hypoglycaemia in combination with a persistently elevated serum ammonia concentration. Epilepsy has been described in cases with mutations in exons 6 and 7 but clinical presentation is heterogeneous.*

*Here we report a case of HHS associated with epilepsy and short stature. A girl was diagnosed of having HHS at 7 months of age after an episode of symptomatic hypoglycaemia (29 mg/dl) with insulin 7.9  $\mu$ UI/ml and ammonia 187  $\mu$ mol/l. She received diazoxide treatment with good response and genetic study detected a mutation in exon 11 of glutamate dehydrogenase gene. At 5 years old, she develo-*

## Correspondencia:

Ana Pilar Nso-Roca.  
Endocrinología Pediátrica.  
Hospital Universitario San Juan de Alicante.  
Carretera Nacional 332 de Valencia-Alicante, s/n.  
03550 Alicante.  
Tel. 965938684  
E-mail: ananso@yahoo.es

ped myoclonic epilepsy and at 6 years of age, she started a decrease in growth rate with a stature 122 cm at 10 years old (-3,06 SDS). Clonidine test detected a GH peak response of 5.8 ng/ml.

HHS has to be considered in the differential diagnosis of congenital hyperinsulinisms. It usually has good response to diazoxide but can be associated with pathologies as epilepsy. Our case also associates GH deficiency. In addition to early diagnosis and treatment of this condition, it is essential to closely monitor the potential development of other associated diseases.

**Key Words:** *Hyperinsulinism, Hyperammonemia, Glutamate dehydrogenase, Epilepsy, Short stature.*

## INTRODUCCIÓN

El síndrome de Hiperinsulinismo-Hiperamoniemia (HI-HA) es la segunda forma más frecuente de hiperinsulinismo congénito<sup>(1)</sup>. En esta entidad, el aumento de la liberación de insulina se debe a un aumento de la función de la enzima mitocondrial glutamato deshidrogenasa (GDH). Esta hiperactividad está ocasionada por una disminución de la sensibilidad enzimática a la inhibición alostérica realizada por la guanosina trifosfato (GTP)<sup>(2, 3, 4)</sup>. Dicha alteración es el resultado de mutaciones reguladoras en el gen *GLUD1* (cromosoma 10q23.3), habiéndose descrito mutaciones en los exones 6, 7, 11 y 12 de dicho gen.

La principal característica clínica de esta patología es la presencia de episodios recurrentes de hipoglucemia sintomática en combinación con niveles persistentemente elevados de las cifras de amonio en sangre<sup>(1)</sup>. La hipoglucemia en estos pacientes es característicamente sensible a la ingesta proteica. La hiperamoniemia, a diferencia de los trastornos del ciclo de la urea, es muy estable, no varía con el ayuno ni con la ingesta y es asintomática.

En los últimos años, sin embargo, se han descrito casos de HI-HA asociados con epilepsia y trastornos del aprendizaje; concretamente, en pacientes que presentaban mutaciones en los exones 6 y 7<sup>(5)</sup>.

No obstante, la sintomatología clínica es heterogénea y no se han encontrado correlaciones claras entre fenotipo y genotipo.

Presentamos un caso de síndrome HI-HA asociado a epilepsia y a talla baja patológica.

## CASO CLÍNICO

Se trata de una niña, hija de padres consanguíneos en segundo grado, sin otros antecedentes

prenatales de interés. Nacida de parto eutócico a las 41 semanas de edad gestacional. El peso al nacimiento fue de 3060 gr (-0.72 SDS), talla 51 cm (0.56 SDS) y perímetro cefálico 35 cm (0.4 SDS). Se expresan los datos antropométricos según tablas del estudio español de crecimiento 2008<sup>(6)</sup>. Preciso ingreso neonatal por depresión respiratoria inmediata e hipotonía axial leve (Apgar 4/7/9), resultando normales las exploraciones complementarias y siendo dada de alta sin complicaciones.

A los 7 meses de edad, presentó un episodio de convulsión tónico-clónica en el contexto de hipoglucemia (29 mg/dl). La exploración física fue normal. El test de ayuno y los aminoácidos en sangre fueron normales (Tabla 1). El resto de estudio bioquímico, la ecografía abdominal y transfontanelar y la resonancia magnética cerebral y supraselar fueron normales. Se diagnosticó de síndrome HI-HA y se inició tratamiento con diazóxido (6 mg/kg/día) con buena respuesta.

Posteriormente, se realizó el estudio genético de mutaciones del gen *GLUD1* en el Centro Inmunológico de Cataluña. El análisis confirmó un cambio C>T en heterocigosis en la posición c.1493 que daba lugar a un cambio aminoacídico p.Ser498Leu. Esta mutación de novo se hallaba en el exón 11 del gen.

A los 5 años de vida, la niña desarrolló una epilepsia mioclónica de difícil control terapéutico, que requirió terapia combinada con lamotrigina y levetiracetam.

A los 6 años de edad, persistía una aceptable evolución de las crisis convulsivas y un buen control de las glucemias con diazóxido a 8,5 mg/kg/día. Sin embargo, inició una disminución de la velocidad de crecimiento, siendo la talla a los 6 años de 105 cm (-1,8 SDS) y a los 10 años de 122 cm (-3,06 SDS).

La exploración física a los 10 años fue normal salvo por la presencia de hipertriosis (Figura 1) y una mancha café con leche en el hemiabdomen y periné derechos (Figura 2). En cuanto al desarrollo puberal, presentaba pubarquia estadio Tanner 3, axilarquia y telarquia estadio Tanner 1. El peso era 24,5 kg (-1.58 SDS), IMC 16,4 (-0.68 SDS) y velocidad de crecimiento 3,4 cm/año (-2.1 SDS, para maduradoras intermedias<sup>(7)</sup>). La edad ósea estaba un año retrasada y el pronóstico de talla adulta era 145,1 cm (-2.86 SDS), siendo la talla diana de 160,4 cm (-0.53 SDS).

Se realizó control analítico con hemograma normal salvo neutrofilia leve. El perfil hormonal resultó normal, incluida la testosterona que se solicitó por la hipertriosis (Tabla 1).

**Tabla 1.** Resultados de los estudios analíticos y hormonales de la paciente.

| Test de ayuno a los 7 meses de edad<br>(valor normal del laboratorio)     |   |
|---|---|
| Glucosa a las 3 h de ayuno (mg/dl)  | 41 (70-105)   |
| Láctico (mmol/l)  | 2,4 (0,5-2,2)   |
| Amonio (μmol/l)   | 187 (18-72)   |
| Carnitina (nmol/ml)   | 44 (35-83)  |
| β-hidroxibutirato (mg/dl)   | < 1 (0-4,4)   |
| Insulina (μU/ml)  | 7,9 (4-25)  |
| Péptido C (ng/dl)   | 1,9 (1-5)   |
| Cetonuria   | Negativa  |
| Control analítico a los 10 años de edad<br>(valor normal del laboratorio) |   |
| Hemoglobina (g/dl)  | 14,9 (12-15)  |
| Leucocitos/μl   | 7.200<br>(3.500-12.000)<br>35% neutrófilos,<br>42% linfocitos,<br>13,7% eosinófilos |
| Plaquetas/μl  | 246.000<br>(140.000-500.000)  |
| Glucosa (mg/dl)   | 78 (70-105)   |
| Insulina (μU/ml)  | 2,6 (4-25)  |
| Péptido C (ng/dl)   | 0,6 (1-5)   |
| T4L (ng/dl)   | 1,04 (0,7-1,6)  |
| TSH (μU/ml)   | 0,92 (0,35-5)   |
| LH (mU/ml)  | <0,10 (2,6-26)  |
| FSH (mU/ml)   | 2,29 (3,3-21)   |
| DHEA (μg/ml)  | 0,81 (0,34-2,8)   |
| Testosterona total (ng/ml)  | 0,02 (0,02-0,1)   |
| Estradiol (pg/ml)   | < 10 (35-169)   |
| Prolactina (ng/ml)  | 9,92 (1,4-30)   |
| Amonio (μmol/l)   | > 190 (18-72)   |
| ACTH (pg/ml)  | 9,6 (9-52)  |
| Cortisol (μg/dl)  | 11,5 (4-28)   |
| IFG-1 (ng/ml)   | 162 (76-550)  |
| IGFBP3 (μg/ml)  | 3,5 (1,53-6,08)   |
| HbA1c (%)   | 5 (4-6,5)   |

Dada la llamativa alteración de la talla, se realizó un test de clonidina que objetivó un pico de GH de 5,8 ng/ml. La resonancia magnética nuclear hipofisaria no detectó alteraciones. Se remitió para valoración de tratamiento con hormona de crecimiento e inició tratamiento con somatropina (0,035 mg/kg/día) a los 11 años y 5 meses.

La evolución fue favorable, con una velocidad de crecimiento de 10,9 cm/año (+3.25 SDS) tras 6 meses de tratamiento, en el contexto de un discreto inicio de telarquia (Figura 3). En el último control clínico, a los 12 años de edad, la niña seguía estable con diazóxido a 5,5 mg/kg/día.

## DISCUSIÓN

El síndrome HI-HA es un tipo de hiperinsulinismo congénito que se caracteriza por la presencia de episodios de hipoglucemia asociados a hiperamoniemia mantenida. Está producido por mutaciones en el gen *GLUD1*, que codifica para la GDH. Dichas mutaciones han sido descritas en los exones 6, 7, 11 y 12 del gen<sup>(4, 8)</sup> y hasta en el 80% de los casos, son mutaciones de novo<sup>(1)</sup>. La mutación de nuestra paciente era de novo, siendo los padres no portadores y se encuentra descrita en la base de datos Human Gene Mutation Database y en el National Center for Biotechnology Information como polimorfismo clínicamente asociado.

La GDH es una enzima de la matriz mitocondrial que se expresa en las células beta pancreáticas, hígado, cerebro y riñón<sup>(1)</sup> y está implicada en la respuesta de insulina mediada por aminoácidos. En estos casos, la actividad enzimática de la GDH está aumentada por una falta de inhibición por parte del GTP y se produce un aumento del cociente ATP/ADP que conduce a un aumento de la liberación de insulina. Esta hiperactividad de la GDH ocasiona también un aumento de la amoniogénesis hepática<sup>(1, 2)</sup>, aunque los mecanismos fisiopatológicos que intervienen en la hiperamoniemia no están del todo aclarados<sup>(9, 10)</sup>.

Clínicamente, los episodios de hipoglucemia son sintomáticos y se inician, como en el caso presentado, durante el periodo de lactante<sup>(1, 2)</sup>. Nuestra paciente presentó una hipotonía neonatal autolimitada. Las exploraciones complementarias iniciales fueron normales pero no se determinó la glucemia en el momento agudo y esta clínica neurológica, aunque leve, podría ser una manifestación temprana del hiperinsulinismo, ya que se han descrito casos de HI-HA de debut tan precoz como en la primera hora de vida<sup>(1, 11)</sup>.

El tratamiento con diazóxido es eficaz porque impide el cierre de los canales K-ATP, dificultando la despolarización de la célula beta pancreática y la liberación de insulina<sup>(1, 2)</sup>. Sin embargo, no está exento de efectos secundarios a largo plazo<sup>(12)</sup>, como la hipertricosis y la eosinofilia presentes en nuestra paciente. Es característico de esta entidad que las hipoglucemias se acentúen tras la ingesta proteica, fenómeno por el cual este cuadro ha sido previamente conocido como hipoglucemia leucinsensible<sup>(1, 13, 14)</sup>. Por este motivo, se recomienda a los pacientes evitar una dieta rica en proteínas y acompañar la ingesta proteica de aporte de hidratos de carbono.

En cuanto a la hiperamoniemia que presentan de forma persistente estos pacientes, es típicamente asintomática y no responde al tratamiento habitual.



Figura 1. Hipertricotosis durante el tratamiento con diazóxido.



Figura 2. Mancha café con leche en hemiabdomen y periné derechos.

No se conocen del todo los mecanismos fisiopatológicos de esta alteración, aunque se cree que es debida a que la hiperactividad de la GDH en el tejido cerebral disminuye el pool de glutamato y de N-acetilglutamato, implicado en la detoxificación del amonio en el ciclo de la urea<sup>(1)</sup>.

En los últimos años, se ha descrito la asociación de este síndrome con el desarrollo de alteraciones neurológicas, principalmente epilepsia y trastornos del aprendizaje<sup>(1, 9, 10, 11)</sup>. La epilepsia suele consistir en convulsiones mioclónicas generalizadas resistentes al tratamiento habitual, como es el caso de nuestra paciente. Podría ser el resultado de un daño cerebral debido a las hipoglucemias recurrentes, la hiperamonemia crónica y a que el descenso cerebral de glutamato ocasione un desequilibrio neurotransmisor glutamato/GABA<sup>(9, 10, 11)</sup>. Sin embargo, se desconocen las causas últimas de esta clíni-

ca y los estudios de imagen de casos previos (15), al igual que en la paciente presentada, no encuentran lesiones.

En la literatura, se ha sugerido una probable relación genotipo-fenotipo, ya que la presencia de epilepsia se ha descrito típicamente en casos con mutaciones en los exones 6 y 7 del gen<sup>(1, 9, 11, 15)</sup>. Sin embargo, nuestra paciente presentaba una epilepsia mioclónica resistente al tratamiento estando localizada su mutación en el exón 11.

Además, el caso presentado asocia dos características fenotípicas más: de un lado, la llamativa mancha café con leche que no ha sido descrita previamente en estos pacientes y desconocemos hasta qué punto podría estar relacionada con la enfermedad y los síntomas neurológicos y por otro lado, la talla baja. En estudios previos, no se

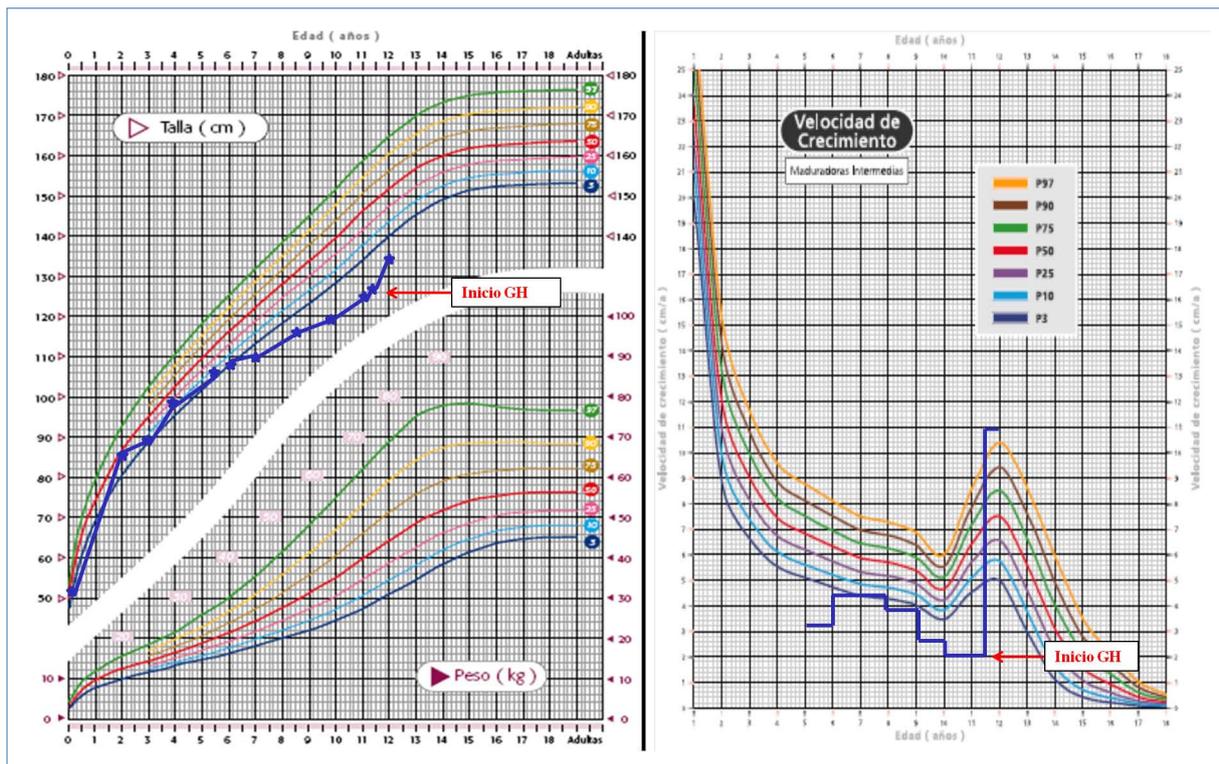


Figura 3. Gráficas de talla y velocidad de crecimiento de la paciente.

hace referencia a alteraciones del crecimiento, ni como característica fenotípica de estos pacientes ni como efecto secundario del tratamiento farmacológico<sup>(12, 16)</sup>. Stanley et al<sup>(4)</sup> analizaron las mutaciones del gen *GLUD1* en 48 pacientes con síndrome HI-HA y el 52% de ellas afectaban a los exones 11 y 12, sin hacer referencia a alteraciones de la talla. Únicamente hemos detectado un trabajo en el que se describe una paciente de síndrome HI-HA con un déficit de hormona de crecimiento de debut en el primer año de vida, que respondió bien al tratamiento<sup>(17)</sup>. La niña tenía una mutación en el exón 11, al igual que nuestro caso. Sin embargo, nuestra paciente manifestó una alteración tardía del crecimiento, a partir de los 6 años de edad.

El pronóstico de este hiperinsulinismo suele ser bueno. Nuestra paciente está bien controlada con diazóxido, habiendo podido reducir la dosis un 35%. Se ha descrito previamente una disminución de las necesidades de diazóxido en estos pacientes a partir de la adolescencia<sup>(12)</sup>, aunque esta reducción de las necesidades terapéuticas en nuestro caso podría ser el resultado de un aumento de glucemia secundario al tratamiento con hormona de crecimiento.

Sin embargo, dada la posibilidad de asociación del síndrome HI-HA con otras patologías, la calidad de vida de los pacientes dependerá de las alteracio-

nes asociadas. Nuestra paciente está presentando una buena respuesta al tratamiento con hormona de crecimiento aunque la epilepsia es de difícil control con terapia múltiple. Además, presenta problemas de adaptación en la escuela por la talla baja, la hipertricosis y la presencia de crisis convulsivas frecuentes.

## CONCLUSIONES

El síndrome HI-HA es una entidad a considerar en el diagnóstico diferencial de los hiperinsulinismos congénitos ya que su detección temprana evita la agresividad en el diagnóstico y permite un adecuado manejo. Suele tratarse de un hiperinsulinismo que responde bien al tratamiento con diazóxido pero, evolutivamente, pueden surgir patologías asociadas como la epilepsia. Nuestro caso es, hasta donde sabemos, el segundo en el que se describe una asociación con el déficit de GH.

En conclusión, los síntomas del síndrome HI-HA son heterogéneos en los distintos pacientes y la localización de las mutaciones no parece afectar al fenotipo. Sin embargo, el conocimiento de este síndrome se basa todavía en series pequeñas de casos. Además del diagnóstico y tratamiento precoces de esta entidad, es fundamental el seguimiento estrecho por la posibilidad de aparición de otras patologías asociadas.

## Referencias Bibliográficas

- Palladino AA, Stanley CA. The hyperinsulinism/hyperammonemia syndrome. *Rev Endocr Metab Disord*. 2010;11(3):171-8.
- Montero C, Pozo J, Muñoz MT, Martos G, Donoso MA, Rubio O, et al. Síndrome de hiperinsulinismo-hiperamoniemiapor mutación de novo en el exón 7 (G979A) del gen GLUD-1, con excelente respuesta a diazóxido. *An Pediatr (Barc)*. 2004;61(5): 433-7.
- Huijmans JG, Duran M, de Klerk JB, Rovers MJ, Scholte HR. Functional hyperactivity of hepatic glutamate dehydrogenase as a cause of the hyperinsulinism/hyperammonemia syndrome: effect of treatment. *Pediatrics*. 2000;106(3):596-600.
- Stanley CA, Fang J, Kutyna K, Hsu B, Ming JE, Glaser B, et al. Molecular Basis and Characterization of the Hyperinsulinism/Hyperammonemia Syndrome. Predominance of Mutations in Exons 11 and 12 of the Glutamate Dehydrogenase Gene. *Diabetes*. 2000;49(4):667-73.
- Bahi-Buisson N, Roze E, Dionisi C, Escande F, Valayannopoulos V, Feillet F, et al. Neurological aspects of hyperinsulinism-hyperammonemia syndrome. *Dev Med Child Neurol*. 2008;50(12): 945-9.
- Carrascosa Lezcano A, Fernández García JM, Fernández Ramos C, Ferrández Longás A, López-Siguero JP, Sánchez González E et al. Estudio transversal español de crecimiento 2008. Parte II: valores de talla, peso e índice de masa corporal desde el nacimiento a la talla adulta. *An Pediatr (Barc)*. 2008;68:552-69.
- Carrascosa A, Audí L, Bosch-Castañé J, Gussinyé M, Yeste D, Albisu MA et al. Influencia de la edad de inicio del brote de crecimiento puberal en la talla adulta. *Med Clin (Barc)*. 2008; 130(17):645-9.
- MacMullen C, Fang J, Hsu BY, Kelly A, de Lonlay-Debeney P, Saudubray JM, et al. Hyperinsulinism/hyperammonemia syndrome in children with regulatory mutations in the inhibitory guanosine triphosphate-binding domain of glutamate dehydrogenase. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001;86(4):1782-7.
- Kapoor RR, Flanagan SE, Fulton P, Chakrapani A, Chadeaux B, Ben-Omran T, et al. Hyperinsulinism-hyperammonemia syndrome: novel mutations in the GLUD1 gene and genotype-phenotype correlations. *Eur J Endocrinol*. 2009;161(5):731-5.
- Bahi-Buisson N, El Sabbagh S, Soufflet C, Escande F, Boddaert N, Valayannopoulos V, et al. Myoclonic absence epilepsy with photosensitivity and a gain of function mutation in glutamate dehydrogenase. *Seizure*. 2008;17(7):658-64.
- Pérez F, Sempere J, García G, Chamorro MI, Romero M. Síndrome de hiperinsulinismo-hiperamoniemia y epilepsia mioclónica grave de la infancia. *Neurología*. 2011;26(4):248-52.
- Guerrero-Fernández J, González I, Espinoza L, Gracia R. Hiperinsulinismo congénito. Revisión de 22 casos. *An Pediatr (Barc)*. 2006;65(1):22-31.
- Cochrane WA, Payne WW, Simpkins MJ, Woolf LI. Familial hypoglycemia precipitated by amino acids. *J Clin Invest*. 1956;35(4):411-22.
- Grumbach MM, Kaplan SL. Amino acid and alpha-keto acid induced hyperinsulinism in the leucine sensitive type of infantile and childhood hypoglycemia. *J Pediatr*. 1960;57:346-62.
- Kelly A, Stanley CA. Neurological aspects in hyperinsulinism-hyperammonemia syndrome. *Dev Med Child Neurol*. 2008;50(12):888.
- Kitaura J, Miki Y, Kato H, Sakakihara Y, Yanagisawa M. Hyperinsulinaemic hypoglycaemia associated with persistent hyperammonemia. *Eur J Pediatr* 1999;158(5):410-3.
- Ihara K, Miyako K, Ishimura M, Kuromaru R, Wang HY, Yasuda K, et al. A case of hyperinsulinism/hyperammonemia syndrome with reduced carbamoyl-phosphate synthetase-1 activity in liver: a pitfall in enzymatic diagnosis for hyperammonemia. *J Inher Metab Dis*. 2005;28(5): 681-7.

# Mutación activadora del gen de la glucoquinasa como causa de hiperinsulinismo, a propósito de un caso

Marta Murillo Vallés<sup>1</sup>, Joan Bel Comós<sup>1</sup>, Javier Herrero Espinet<sup>2</sup>, José M. Mengíbar Garrido<sup>3</sup>, Luis Antonio Castaño González<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Unidad de Endocrinología Pediátrica. Hospital Universitari Germans Trias i Pujol. Badalona. Barcelona.

<sup>2</sup>Dpto. de Pediatría. Hospital Sant Jaume de Calella. Calella. Barcelona.

<sup>3</sup>Dpto. de Pediatría. Hospital de Blanes. Blanes. Girona.

<sup>4</sup>Laboratorio de Genética Molecular. Unidad de Investigación. Hospital de Cruces. Barakaldo. Vizcaia.

## Resumen

El hiperinsulinismo congénito (HC) es una enfermedad poco frecuente (1/35.000-40.000 personas/año) con gran heterogeneidad clínica y bioquímica. La disregulación en la secreción de insulina propia de esta entidad puede ser debida a diversas alteraciones en las distintas estructuras que componen la célula beta, la mayoría por mutaciones en los genes que codifican los componentes del canal de potasio, pero existen casos de HC por mutaciones en otros enzimas como la glucoquinasa (GCK). En el caso del HC debido a una hiperactivación de ésta, los niveles de glucosa a los que se segrega insulina son menores de lo habitual. Este tipo de HC acostumbra a ser más leve que el debido a otras alteraciones, con un manejo simplemente farmacológico. Presentamos el caso de una paciente afectada de HC por una mutación activadora del gen de la GCK en el exón 2 (T65I) en heterocigosis. Se trata de una paciente sana sin otros antecedentes relevantes más que macrosomía al nacimiento que, a los 3 años de edad, en el contexto de un proceso febril, presenta hipoglucemia hipocetósica persistente (40-50mg/dl) e hiperinsulinemia. Precisa glucosa

parenteral para conseguir normoglucemia (6mg/kg/min). Ante la sospecha de hiperinsulinismo se inicia tratamiento con diazóxido (15mg/kg/día) que permite reducir progresivamente y suspender la glucosa parenteral. Actualmente, 3 años después del diagnóstico, la paciente continua con diazóxido (2mg/kg/día), sin presentar episodios significativos de hipoglucemias. El desarrollo pondoestatural y psicomotor es correcto.

**Palabras clave:** hiperinsulinismo congénito, glucoquinasa, hipoglucemia hipocetósica.

## Hyperinsulinism caused by an activating glucokinase mutation, case report Abstract

*Congenital hyperinsulinism (HC) is a rare entity (1/35.000-40.000 people/year) with clinical and laboratory heterogeneity. The dysregulation of insulin secretion in this entity may be due to various disturbances in the different structures of the beta cell, mostly mutations in the genes encoding potassium channel components, but there are cases caused by mutations in other enzymes such as glucokinase (GCK). In the case of the GCK hyperactivation, insulin secretion threshold is lowered. This type of HC is usually milder than those due to other alterations, and can be managed with pharmacological treatment. We present the case of a patient carrying an activating heterozygous mutation in exon 2 (T65I) of GCK gene. She was a healthy patient with no other relevant history than macrosomia at birth; at 3*

## Correspondencia:

Marta Murillo Vallés.  
Unidad de Endocrinología Pediátrica.  
Hospital Universitari Germans Trias i Pujol.  
Badalona, Barcelona.  
Tel. 93 497 88 71.  
E-mail: mmurillo.germanstrias@gencat.cat

*years of age, in the context of fever, she presented persistent hypoketotic hypoglycaemia (40-50mg/dl) and hyperinsulinemia. She needed parenteral glucose to achieve normoglycemia (6mg/kg/min). Hyperinsulinism was suspected and treatment with diazoxide (15mg/kg/day) progressively eliminated the need of parenteral glucose. Currently, three years after diagnosis, the patient continues to receive diazoxide (2mg/kg/day), without significant episodes of hypoglycaemia. Growth is normal and there is no psychomotor delay.*

**Key Words:** *congenital hyperinsulinism, glucokinase, hypoketotic hypoglycemia.*

## INTRODUCCIÓN

El hiperinsulinismo congénito (HC) es la causa más frecuente de hipoglucemia persistente en el recién nacido y la infancia. Es una entidad poco frecuente que presenta gran heterogeneidad clínica y bioquímica. Tiene una incidencia de 1/35.000-45.000 recién nacidos en la población general, aunque en algunas comunidades con alto grado de consanguinidad la incidencia puede ser mayor (1/2500).

En determinadas ocasiones, el HC es debido a una disregulación de la secreción de insulina por alteración molecular en alguna de las estructuras que componen la célula beta, como los componentes del canal de potasio o diversos enzimas como la glucoquinasa (GCK), aunque también existen formas secundarias que se deben tener en cuenta.

La hipoglucemia mantenida puede llevar a una gran morbilidad a corto o medio plazo, especialmente neurológica, por ello es muy importante realizar un diagnóstico rápido para administrar un tratamiento adecuado lo antes posible<sup>1</sup> y así evitar, en la medida de lo posible, la afectación neurológica y alteración en el desarrollo del niño.

Presentamos un caso clínico de HC por una mutación activadora de la GCK, que conlleva una mayor secreción de insulina, incluso en hipoglucemia, y muestra un fenotipo poco severo con hipoglucemias de leves a moderadas que se controlan correctamente con tratamiento farmacológico con diazóxido oral.

## CASO CLÍNICO

Paciente mujer de 3 años y 8 meses que acude a urgencias por un cuadro de malestar general e hipoactividad en el contexto de un cuadro febril por neumonía de varios días de evolución.

Como antecedentes destaca ser hija de padres consanguíneos de origen gambiano. Es fruto de

una sexta gestación poco controlada. Presentó macrosomía al nacimiento (parto a las 41 semanas de gestación con un peso de 5120 gr) y requirió ingreso en la Unidad Neonatal por hipoglucemias con requerimientos máximos de glucosa endovenosa (ev) de 6 mg/kg/min. Fue dada de alta a la semana de vida con lactancia materna exclusiva sin suplementos y ha presentado un desarrollo pondoestatural y psicomotor correcto sin incidencias hasta este momento.

A la exploración física llama la atención que la paciente está hipoactiva y poco reactiva a estímulos pero, a parte de la alteración neurológica, el resto de la exploración es normal. Todas las constantes son correctas excepto la glicemia capilar que es de 46mg/dl.

La analítica plasmática confirma la hipoglucemia (52 mg/dl) y no se observan otras alteraciones ya que el resto de los análisis, incluyendo la gasometría, son normales. La detección de cuerpos cetónicos en orina es negativa. El peso es de 17 kg (percentil 50-75) y la talla de 106 cm (percentil 90-97).

Ante estos hallazgos se inicia perfusión glucosada ev (suero glucosado al 10%) y se mantiene en observación, pero persiste la hipoactividad y no se normalizan los valores de glicemia por lo que ingresa para estudio.

Durante el ingreso se mantiene la hipoglucemia hipocetósica (glicemias entre 40-50 mg/dl con niveles de acetoacetato e hidroxibutirato <18 micromol/L) y los estudios muestran unos niveles inapropiadamente elevados de insulina (insulina de 9,3 mcU/ml con glicemia de 47 mg/dl, índice glucosa/insulina de 0,2); precisando glucosa parenteral continua para conseguir normoglucemia (aportes máximos de glucosa de 6 mg/kg/min).

Los datos sugieren hiperinsulinismo como primera opción diagnóstica y el resto de estudios hormonales (hormonas contrareguladoras, GH y cortisol) y metabólicos (amonio, acilcarnitinas, ácidos grasos en plasma, aminoácidos y ácidos orgánicos en orina) descartan otra patología.

Se confirma una alteración en la cetogénesis ya que presenta una disminución de los niveles de acetoacetato e hidroxibutirato en plasma y se realiza un test de glucagón que muestra una elevación de la glucemia >30 mg/dl remarcando la presencia de una glucogenogénesis exagerada y una glucogenólisis mantenida (ver resultados analíticos en Tabla 1).

Ante la sospecha de hiperinsulinismo se inicia tratamiento con diazóxido a dosis crecientes (inicio a 5mg/kg/día hasta 15 mg/kg/día) que permite redu-

cir progresivamente la glucosa parenteral hasta suspenderla y mantener niveles de glucosa aceptables únicamente con aporte de glucosa oral.

Se realiza educación nutricional y del control glucémico a la familia con monitorización domiciliar de glucemia capilar y hábitos de dieta saludable y rica en hidratos de carbono de absorción lenta así como evitar ayunos prolongados.

Se solicita estudio genético a la paciente y a sus padres de las diferentes vías reguladoras de la secreción de insulina.

La paciente es dada de alta tras 18 días de ingreso con diazóxido oral (Proglycem® comprimidos de 25 mg) a 15 mg/kg/día repartido en 3 dosis (mayor dosis nocturna).

Los estudios genéticos realizados muestran normalidad en los genes que codifican las subunidades del canal de potasio (KCNJ11 y ABCC8,) que son los primeros a estudiar ante un caso de hiperinsulinismo por su mayor frecuencia, y muestran que la paciente presenta una mutación activadora del gen de la GCK en heterocigosis. Se trata de una mutación en el exón 2 que predice un cambio en la proteína de treonina en posición 65 por isoleucina (Thr65Ile), y que induce a una mayor activación del enzima. Esta es una mutación conocida y ya descrita en otros casos.

En este caso, ninguno de los dos padres es portador de mutaciones en este gen por lo tanto es una mutación espontánea. Los hermanos no han sido estudiados al no presentar ninguna sintomatología.

La paciente sigue controles periódicos y ha sido posible la disminución del tratamiento con diazóxido pero sin poder suspenderlo (Figura 1).

Actualmente, 3 años después del diagnóstico, la paciente tiene 6 años y 10 meses y continúa en tra-

tamiento con diazóxido a dosis mínimas (2,2 mg/kg/día, 0-1-1 comprimidos) (ver figura 1). De esta manera mantiene glucemias aceptables en ayunas (50-90 mg/dl) y sin presentar episodios significativos de hipoglucemias (HbA1c 4,4%). Presenta hipertricotosis como único efecto secundario propio de la medicación). El desarrollo pondoestatural y psicomotor es correcto (talla en percentil 97 y peso en percentil 50).

## DISCUSIÓN

El HC o también llamado *hipoglucemia hiperinsulinémica persistente de la infancia* es la causa más frecuente de hipoglucemia persistente en las primeras épocas de la vida.

El estado de hiperinsulinismo lleva a que la glucemia sea utilizada por los tejidos insulín-sensibles como el músculo esquelético y el tejido adiposo, y se disminuya la producción de glucosa, al inhibirse la glucólisis y la gluconeogénesis. A la vez queda inhibida también la producción de cuerpos cetónicos y ácidos grasos y todo ello lleva a un gran riesgo de afectación neurológica ya que se priva al cerebro de su fuente de energía principal (glucosa) y secundaria (cuerpos cetónicos)<sup>2</sup>.

El diagnóstico de hiperinsulinismo se realiza si en el contexto de hipoglucemia encontramos niveles elevados o anormalmente normales de insulina con ausencia de cuerpos cetónicos y ácidos grasos (Tabla 2).

Ante un caso de hipoglucemia hiperinsulinémica hay que descartar las formas secundarias, normalmente transitorias, como sería una asfixia neonatal, el crecimiento intrauterino retardado, la Diabetes Mellitus materna, la isoimmunización Rh u otras alteraciones metabólicas más raras como trastornos de la glicosilación y las debidas a determinados síndromes como Beckwith-Wiedemann, insulinoma y otros<sup>3</sup> (Tabla 3).

El HC se caracteriza por una secreción inapropiada de insulina por la célula beta pancreática los mecanismos reguladores de la cual son muy complejos.

La sintomatología y la severidad de la enfermedad pueden ser muy variables desde formas de debut neonatal graves a formas leves de diagnóstico tardío<sup>4</sup>.

Según los algoritmos diagnósticos actuales, el tratamiento del HC debe estar guiado por la evolución y la severidad de la sintomatología y siempre utilizando como primera opción terapéutica el tratamiento con diazóxido sin realizar otras medidas

Tabla 1. Resultados analíticos de la paciente.

|  |                  |
|--|------------------|
| Glucosa  | 46 mg/dl         |
| Péptido C (en hipoglucemia)                      | 2 ng/ml          |
| Insulina (en hipoglucemia)                       | 9,3 mcUI/ml      |
| Cortisol (en hipoglucemia)                       | 12 mcg/dl        |
| Acetoacetato e hidroxibutirato (en hipoglucemia) | <18 micromol/L   |
| Ácidos grasos libres en plasma                   | <1 mmol/L        |
| Amonio   | 50 mcg/dl        |
| Aminoácidos en plasma                            | Sin alteraciones |
| Carnitina libre en plasma                        | 32 mcmol/L       |
| Aminoácidos en orina                             | Sin alteraciones |
| Ácidos orgánicos en orina                        | Sin alteraciones |

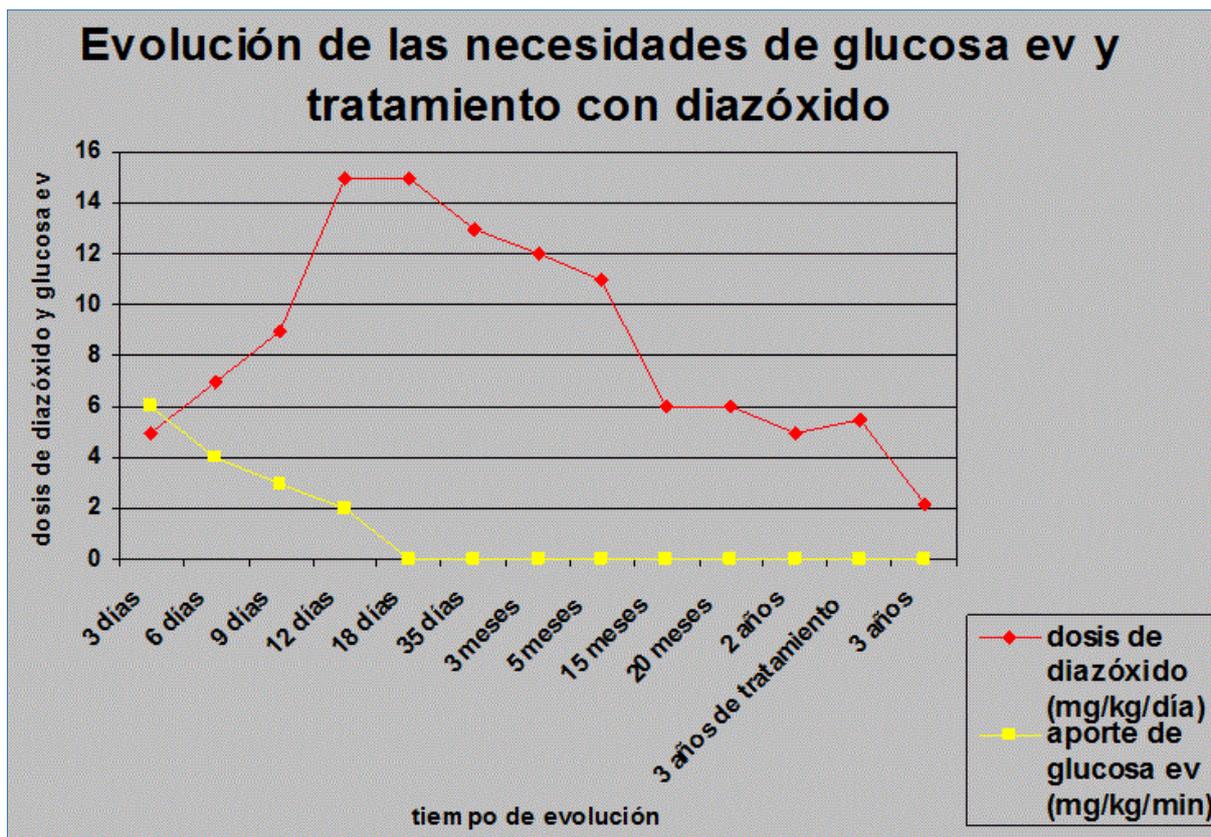


Figura 1. Evolución del tratamiento.

Tabla 2. Determinaciones de laboratorio para diagnosticar hipoglucemia hiperinsulínica.

|                      |  |             |
|----------------------|--|-------------|
| Glucosa              | ↓                                      | <3 mmol/L   |
| Insulina             | ↑                                      | >5 mcUI/ml  |
| Ácidos grasos        | ↓                                      | <1 mmol/L   |
| Beta-hidroxibutirato | ↓                                      | <1,5 mmol/L |
| Lactato, carnitina   | normales                               |             |
| Amonio               | normal (excepto algún subtipo de HC)   |             |
| Cetonuria            | negativa (excepto algún subtipo de HC) |             |

HC: hiperinsulinismo congénito.

diagnóstico-terapéuticas más complejas de inicio si la respuesta a éste es buena<sup>2</sup>.

Existen dos patrones histológicos, una forma focal y otra difusa siendo ésta última la forma más frecuente con un patrón de herencia autosómico recesivo en la mayoría de ocasiones.

La forma focal, con un patrón de herencia esporádico, se puede tratar de manera definitiva con resección de la lesión si se localiza mediante técnicas de imagen específicas (F<sup>18</sup>-DOPA-PET).

Para las formas difusas el tratamiento es más complejo ya que algunos tipos responden a fármacos (principalmente diazóxido oral) y otros precisan tratamiento quirúrgico con pancreatectomía subtotal.

Se aconseja realizar estudio genético para determinar la alteración molecular causante. Se han detectado alteraciones genéticas en el 50% de los casos de HC por defectos en 8 genes diferentes, la mayoría (el 50%) por mutaciones en los genes que codifican los componentes del canal de potasio (ABCC8 para SUR1 y KNCJ11 para Kir6.2), el resto por alteraciones enzimáticas (Tabla 3).

De modo que, con el estudio genético podríamos catalogar el HC en dos subtipos, los debidos a “canalopatías” (alteración en la estructura del canal de potasio en alguna de las dos subunidades por mutación en los genes ABCC8 o KNCJ11) o los debidos a “metabolopatías” por alteración en alguna de las moléculas de señalización o acúmulo de metabolitos de la célula beta<sup>4</sup>. En este subgrupo se encuentra las alteraciones de la GCK y el resto de mutaciones causantes de HC encontradas hasta la fecha.

La GCK, enzima que fosforiliza la glucosa a glucosa-6-P, es el enzima limitante de la glucólisis en la

**Tabla 3.** Resumen de las causas conocidas de hipoglucemia hiperinsulinica (ref. 3).

|   |  |
|---|--|
| Hiperinsulinismo congénito (genes en los que se han detectado mutaciones) | ABCC8, KCNJ11, GLUD1, GCK, HADH, HNF4A, SLC16A1, UCP2  |
| Secundaria  | Diabetes Mellitus materna (gestacional o no), CIR, asfixia perinatal, isoimmunización Rh, trastornos de la glicosilación, tirosinemia tipo I |
| Asociada a síndromes  | Beckwith-Wiedemann, Soto, Kabuki, Usher, Timothy, Costello, Trisomía 13, mosaico de Turner, hipoventilación central                          |
| Otras   | Síndrome de Dumping, insulinoma, mutaciones en el gen del receptor de la insulina, Munchausen por poderes                                    |

ABCC8, ATP-binding cassette subfamily C member 8; KCNJ11, potassium inwardly rectifying channel subfamily J member 11; GLUD1, glutamate dehydrogenase; GCK, glucokinase; HADH, hydroxyacyl-coenzyme A dehydrogenase; HNF4A, hepatocyte nuclear factor 4-alpha; SLC16A1, solute carrier family 16; UCP2, uncoupling protein 2; CIR, crecimiento intrauterino retardado.

célula beta pancreática ya que es el principal regulador de la secreción de insulina según los niveles de glucemia. En el caso de una mutación activadora se produce una ganancia de su función, hay mayor afinidad por la glucosa. Se trata de un problema de "umbral" ya que a niveles de glucosa bajos (40-50 mg/dl) se produce ya secreción de insulina produciendo hipoglucemia, cuando la normalidad es a partir de 90 mg/dl. En el caso contrario, si existe una mutación inactivadora habrá hiperglicemia (en heterocigosis diabetes MODY tipo 2 o en homocigosis diabetes neonatal permanente) ya que no existe secreción de insulina hasta niveles de glucosa elevados.

La primera mutación activadora de la GCK fue descrita en el año 1998<sup>5</sup> y hasta la fecha hay descritas más de 10 mutaciones distintas activadoras de este enzima (S64Y, T65I, G68V, W99R, Y214C, V455M, A456V, M197I, V452, Y99A, Y99L, A454dup). El patrón de herencia es autosómico dominante aunque existen casos de mutaciones espontáneas, con gran variedad de sintomatología y severidad de la hipoglucemia entre los diferentes pacientes. Predomina un fenotipo leve y con una edad de presentación muy variable desde diagnósticos en la infancia precoz a diagnósticos en la edad adulta<sup>6</sup>. Se estima que la prevalencia de HC debido a esta causa sería del 1,2%<sup>7</sup>.

La respuesta al tratamiento es variable en los HC producidos por mutaciones activadoras de la GCK,

en general responden bien al tratamiento con dióxido ya que el canal de potasio se mantiene íntegro, aunque hay casos que requieren tratamiento más intensivo con octreótido o cirugía.

La mutación que presenta nuestro caso aparece de novo en la familia y fue descrita por primera vez en el año 2003. Los casos descritos muestran, como en el caso de nuestra paciente, una afectación leve, de inicio tardío, y una evolución favorable debido a la buena respuesta al tratamiento farmacológico<sup>8</sup>.

## CONCLUSIONES

El HC es debido a una disregulación en la secreción de insulina por la célula beta pancreática que puede llevar a hipoglucemias persistentes y recurrentes, por dicho motivo es importante reconocer y diagnosticar esta patología para minimizar al máximo el riesgo neurológico.

El caso clínico presentado es un ejemplo de mutación activadora de un enzima encargado de la regulación de insulina y ayuda a comprender mejor la regulación de la célula beta pancreática y la fisiopatología de esta enfermedad.

Remarcamos la importancia de realizar una correcta evaluación siguiendo los algoritmos diagnósticos actuales antes de realizar pruebas diagnósticas o terapéuticas más complejas.

## Conflictos de interés

Declaro que no existen fuentes de financiación ni conflicto de intereses alguno.

## Referencias Bibliográficas

1. Menni F, de Lonlay P, Sevin C, et al. Neurologic outcomes of 90 neonates and infants with persistent hyperinsulinemic hypoglycemia. *Pediatrics* 2001;107:476-479.
2. Senniappan S, Shanti B, James C, et al. Hyperinsulinaemic hypoglycaemia: genetic mechanisms, diagnosis and management. *J Inher Metab Dis* 2012;35:589-601.
3. Kappor RR, Flanagan SE, James C, et al. Hyperinsulinaemic hypoglycaemia. *Arch Dis Child* 2009;94:450-457.
4. Hussain K. Diagnosis and management of hyperinsulinaemic hypoglycaemia of infancy. *Horm Res* 2008;69:2-13.
5. Glaser B, Kesavan P, Herman M, et al. Familial hyperinsulinism caused by an activating glucokinase mutation. *N Engl J Med* 1998;338:226.

6. Sayed S, Langdon DR, Odili S, et al. Extremes of clinical and enzymatic phenotypes in children with hyperinsulinism caused by glucokinase activating mutations. *Diabetes* 2009;58(6):1419-1427.
7. Christesen HB, Tribble ND, Molven A, et al. Activating glucokinase mutations as a cause of medically responsive congenital hyperinsulinism: prevalence in children and characterisation of a novel GCK mutation. *Eur J Endocrinol* 2008;159: 27-34.
8. Gloyn AL, Noordam K, Willemsen MA, et al. Insights into the biochemical and genetic basis of glucokinase activation from naturally occurring hypoglycemia mutations. *Diabetes* 2003;52: 2433-2440.

# Pseudohipoparatiroidismo tipo 1A. Presentación de un caso

Jordi Bosch Muñoz<sup>1</sup>, Gemma Nadal Rey<sup>2</sup>, Laura Minguell Domingo<sup>2</sup>, Luís Castaño Gonzalez<sup>3</sup>, Xavier Soria Gili<sup>4</sup>, Eduard Solé Mir<sup>5</sup>

<sup>1</sup> Servicio de Pediatría y Unidad de Endocrinología Pediátrica. Hospital Universitari Arnau de Vilanova Universitat de Lleida. Lleida.

<sup>2</sup> Servicio de Pediatría. Hospital Universitari Arnau de Vilanova. Lleida.

<sup>3</sup> Hospital Universitario Cruces Universidad País Vasco CIBERER. Barakaldo, Bizkaia.

<sup>4</sup> Servicio de Dermatología. Hospital Universitari Arnau de Vilanova. Lleida.

<sup>5</sup> Servicio de Pediatría. Hospital Universitari Arnau de Vilanova Universitat de Lleida. Lleida.

## Resumen

El pseudohipoparatiroidismo (PHP) incluye un grupo heterogéneo de entidades en las que el hecho común es la resistencia a la PTH. Se distinguen diferentes formas de PHP en función de la mutación genética. Se presenta el caso de una niña afecta de hipotiroidismo congénito con un fenotipo peculiar, calcificaciones subcutáneas (osteomas) y alteraciones del sistema fósforo - calcio que orienta a un posible defecto de la PTH. En la madre también se observó un fenotipo similar. El estudio genético de ambas muestra la presencia de la misma mutación en el gen GNAS. Aunque ambas presentan la misma alteración genética destacamos en este caso la distinta expresión clínica entre las dos. En el caso de la niña es diagnosticada de Pseudohipoparatiroidismo tipo 1a y en el de la madre de Pseudopseudohipoparatiroidismo.

**Palabras clave:** Pseudohipoparatiroidismo, Pseudopseudohipoparatiroidismo, gen GNAS, proteína

Gs $\alpha$ , Osteodistrofia hereditaria de Albright (OHA), AMPc, Parathormona.

## Pseudohypoparathyroidism type 1A. A case Abstract

Pseudohypoparathyroidism (PHP) is included in a group of heterogeneous entities that have in common the resistance to PTH. The different forms of PHP depend on the specific gene mutation. We present a child with congenital hypothyroidism and a rare phenotype, subcutaneous calcifications (osteomas) and abnormal function in the phosphorus - calcium system indicating a possible defect in PTH. We also found a similar phenotype in her mother. The genetic study in the two patients showed the presence of the same mutation in the gene GNAS. Although both patients presented the same genetic defect, its clinical expression was different. The child's diagnosis was Pseudohypoparathyroidism type 1a, while her mother's was Pseudopseudohypoparathyroidism.

**Key Words:** Pseudohypoparathyroidism, Pseudopseudohypoparathyroidism, GNAS gene, Gs $\alpha$  protein, Albright's hereditary osteodystrophy (AHO), cAMP, Parathormone.

## INTRODUCCIÓN

La parathormona (PTH) es un péptido que se sintetiza en las glándulas paratiroides y participa de

### Correspondencia:

Jordi Bosch Muñoz.  
Servicio de Pediatría y Unidad de Endocrinología Pediátrica.  
Hospital Universitari Arnau de Vilanova.  
Universitat de Lleida.  
Av. Alcalde Rovira Roure 80. 25198 Lleida.  
Tel. 973 24 81 00  
E-mail: jbosch@arnau.scs.es  
E-mail: jordiboschm@gmail.com

forma directa y junto con la calcitonina y la vitamina D3 en la homeostasis del calcio y el fósforo. El mecanismo de acción de la PTH se basa en la unión a un receptor de membrana en sus células diana acoplado a la proteína  $G_{\alpha}$  encargada de transmitir la señal biológica a nivel intracelular. Esta proteína está codificada por los 13 exones del gen *GNAS* que se encuentra en el cromosoma 20q13<sup>(1)</sup>.

Las acciones de la PTH se ejercen sobre el hueso, el intestino y el riñón:

- Sobre el hueso estimula indirectamente la reabsorción ósea aumentando el calcio plasmático.
- Sobre el riñón estimula la reabsorción de calcio en el túbulo distal e inhibe la de fósforo en el proximal. También estimula la síntesis del metabolito más activo de la vitamina D, el 1,25-dihidroxi-vitamina D.
- Sobre el intestino incrementa la absorción de calcio y fosfato.

La PTH está regulada especialmente por los niveles de calcemia siguiendo una relación inversa con el calcio iónico libre en plasma. La máxima secreción de ésta se alcanza con niveles de calcio libre inferiores a 7 mg/dL. Respecto al fósforo no hay efectos directos sobre la hormona, sin embargo el incremento de fósforo determina disminución de calcio libre por formación de fosfato cálcico y en consecuencia disminuye el calcio plasmático libre lo que supone un estímulo para la secreción de PTH. El pseudohipoparatiroidismo (PHP) incluye un grupo heterogéneo de enfermedades endocrinológicas caracterizadas por alteración del sistema fósforo-calcio<sup>(2)</sup>. Esta disfunción se caracteriza por hipocalcemia, hiperfosfatemia y resistencia tisular a la parathormona (PTH). Esta resistencia a la PTH afecta principalmente al hueso y el riñón; así pues, otras acciones que la PTH tiene sobre el organismo quedan intactas. Además esta entidad se asocia a re-

sistencia hormonal múltiple con afectación de otras glándulas del organismo. En función de distintos parámetros clasificamos el PHP en distintos tipos.

## CASO CLÍNICO

Niña de 35 meses que consultó por impotencia funcional del brazo izquierdo tras un leve traumatismo, lo que motivó el inicio del estudio. En relación a los antecedentes perinatales es fruto de una primera gestación bien controlada a término de 40 semanas con peso al nacer de 3225 gr y talla de 50 cm. En el periodo neonatal fue diagnosticada de hipotiroidismo congénito con ecografía tiroidea normal e inició tratamiento sustitutivo. No presentaba otros antecedentes personales de interés. A la exploración física presentaba peso de 19.5 Kg (+1.9 DS), talla de 97 cm (+0.9 DS) y IMC de 20 (+2.2 DS). Fenotipo peculiar tipo osteodistrofia hereditaria de Albright (OHA) (facies redonda, epicanto, raíz nasal ancha y hundida, hipodontia y braquifalanga de predominio distal) y ligero retraso cognitivo. Se palpaban nódulos subcutáneos asintomáticos mal delimitados de consistencia dura en región lumbar y mano derecha compatibles con placas de calcinosis. (Figura 1) Su madre presentaba un fenotipo similar.

## Exploraciones complementarias

### Bioquímica sanguínea

Calcio total 9,42 mg/dL, fosfato inorgánico 6,07 mg/dL, PTH 27,5 pmol/L (Tabla 1) y fosfatasa alcalina ósea 51,01 mcg/L (vn 4.5 – 14.5  $\mu$ g/l).

### Pruebas de imagen

Serie ósea: Osteopenia generalizada y calcificaciones en partes blandas (pulgares de mano derecha y región subacromial de hombro izquierdo) (Figura 2).

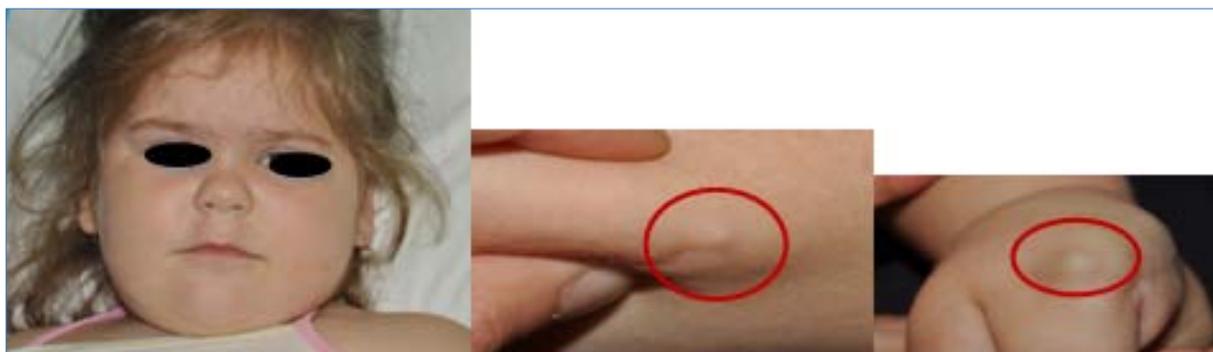


Figura 1. Signos clínicos.

1) Fenotipo; 2) Nódulos indurados en región lumbar; 3) Nódulos indurados en pulgar derecho.

Tabla 1. Determinaciones analíticas y tratamiento.

|                | PTH (pmol/l) | Calcio (mg/dl) | Fósforo (mg/dl) | 25-hidroxi vitamina D (ng/ml) | TSH (mU/l) | AMPc (nmol/24h) | Medicación                   |
|----------------|--------------|----------------|-----------------|-------------------------------|------------|-----------------|------------------------------|
| P. Neonatal    |              |                |                 |                               |            |                 | Tiroxina                     |
| Julio -11      | 27,5         | 9,42           | 6,07            |                               |            |                 |                              |
| Agosto-11      | 53,4         | 9,36           | 6,35            |                               |            |                 | Calcitriol, Calcio, Tiroxina |
| Septiembre -11 |              | 9,79           | 6,51            |                               | 4,34       |                 |                              |
| Enero -12      | 39,7         | 9,9            |                 | 33,3                          | 3,95       |                 |                              |
| Abril -12      | 37,2         | 8,53           | 5,88            | 22,6                          |            | 1372            |                              |
| Octubre -12    | 28,5         | 9,68           |                 | 31,4                          | 6,71       |                 |                              |

Valores normales: PTH (1,6-6,9 pmol/l); Calcio (9,5-11,5 mg/dl); Fósforo (3,5-6,5 mg/dl); 25 hidroxi vitamina D (30-100 ng/ml); TSH (0,54-6 mU/l); AMPc (1000-11500 nmol/24hl).



Figura 2. Imagen TAC. TC hombro izquierdo: calcificaciones subacromiales.

TAC craneal: sin calcificaciones.

Se realizó biopsia cutánea de la lesión de la región lumbar que mostró osificación cutánea (osteoma cutis). El contexto clínico y analítico orientó hacia una alteración de la PTH.

### Estudio genético

Ante la sospecha de enfermedad endocrina con afectación hormonal múltiple se realizaron estudios genéticos ampliados a su madre ya que presentaba un fenotipo similar con calcificaciones subcutáneas. Los resultados evidenciaron una mutación en el gen *GNAS* [afectación en heterocigosis del exón 7 con delección de cuatro nucleótidos en posición 565 (*c565\_568delGACT; p.Asp189 fs*)] lo que confirmó que la niña presentaba un Pseudohipoparatiroidismo tipo 1a.

### Evolución

En nuestra paciente se mantuvo el tratamiento sustitutivo con hormona tiroidea y se añadió tratamiento con calcitriol y calcio con el objetivo de normalizar los valores analíticos elevados secundarios a la

alteración genética. La Tabla 1 muestra su evolución analítica. Su evolución clínica con el tratamiento ha sido favorable con ganancia ponderal correcta. Se ha realizado en el seguimiento análisis urinario de AMPc en 24 horas que en su caso ha sido normal [AMPc: 1372 nmol/24h (vn 1000-11500 nmol/24h)]. La evolución posterior muestra niveles de fósforo y calcio dentro de la normalidad con disminución progresiva de la PTH (Tabla 1).

### DISCUSIÓN

Existen distintas formas clínicas de PHP<sup>(3)</sup> que se clasifican en función de: fenotipo, niveles de fósforo – calcio en sangre, PTH sérica, resistencia a otras hormonas, mutación de *Gsα* y de la respuesta del AMPc urinario a la administración exógena de PTH (Tabla 2).

En cuanto al fenotipo, los pseudohipoparatiroidismos la y 1c así como el pseudopseudohipoparatiroidismo (PPHP) presentan el fenotipo típico de la osteodistofia hereditaria de Albright (OHA), que se caracteriza por facies redonda, sobrepeso, calcificaciones subcutáneas y braquidactilia.

Cabe destacar que el PHP 1a y el PHP 1c presentan las mismas características clínicas (OHA y resistencia multihormonal), únicamente se diferencian en que el PHP 1a presenta una deficiencia parcial de la función de la proteína *Gsα* en la membrana de distintos tipos celulares mientras que esto no sucede en pacientes con PHP 1c que mantienen la función, mientras que los pacientes con PHP-1b presentan resistencia aislada a la PTH y leve a TSH con fenotipo y actividad *Gsα* normal<sup>(4)</sup>.

La proteína *Gsα*<sup>(5)</sup> está codificada por el gen *GNAS* que está ubicado en el cromosoma 20q13 y contiene 13 exones. Las mutaciones en *GNAS* se encuentran tanto en el PHP 1a como en el Pseudopseudohipoparatiroidismo, PPHP. El PHP-1a es la forma más frecuente y asocia resistencia hormonal

Tabla 2. Diferentes tipos de pseudohipoparatiroidismo.

| Tipo PHP | Fenotipo | Ca/P séricos | PTH sérica | Resistencia hormonal | Gs $\alpha$ mutada (función Gs $\alpha$ ) | AMPc orina |
|----------|----------|--------------|------------|----------------------|---|------------|
| PHP-Ia   | AHO      | ↓/↑          | ↑          | PTH, TSH, FSH/LH     | Sí (origen materno) (función ↓)           | ↓          |
| PPHP     | AHO      | N/N          | N          | No                   | Sí (origen paterno) (función ↓)           | N          |
| PHP-Ib   | N        | ↓/↑          | ↑          | PTH, TSH             | No (función conservada)                   | ↓          |
| PHP-Ic   | AHO      | ↓/↑          | ↑          | PTH, TSH, FSH/LH     | Sí (función conservada)                   | ↓          |
| PHP-II   | N        | ↓/↑          | ↑          | PTH                  | No (función conservada)                   | ↓          |

PHP: Pseudohipoparatiroidismo; PPHP: Pseudopseudohipoparatiroidismo; AHO: Osteodistrofia hereditaria de Albright; N: normal; PTH: parathormona; TSH: hormona estimulante del tiroides; FSH: hormona foliculoestimulante; LH: hormona luteinizante.

múltiple, signos clínicos de osteodistrofia hereditaria de Albright y mutaciones en el gen GNAS. El PPHP presenta únicamente el fenotipo de AHO sin resistencia hormonal. Así pues, una misma mutación genética puede generar las dos entidades. La diferencia en presentar un determinado cuadro clínico viene explicada por el fenómeno de *imprinting*<sup>(6)</sup>. El fenómeno de *imprinting* genómico se refiere a que un gen se puede expresar de forma diferente según se herede del padre o de la madre. Éste es un mecanismo de regulación genética que puede interpretarse como la diferencia funcional existente entre determinados genes maternos y paternos tras sufrir una señalización diferente durante la gametogénesis. Dicha señalización condiciona, en algunas ocasiones, que los genes implicados no lleguen a expresarse y que se mantengan inactivos.

Las mutaciones de GNAS presentan el fenómeno de *imprinting* paterno (solo es funcional el alelo materno) en hipófisis, tiroides, gónadas y túbulo renal. Por tanto, en función del origen de la mutación se manifestará el PHP-Ia o el PPHP<sup>(7)</sup>. En el resto de tejidos donde el gen GNAS codifica la proteína Gs $\alpha$  la expresión es bialélica, por lo que la función estará conservada. La resistencia a la hormona se desarrolla solo cuando la mutación en Gs $\alpha$  se hereda de la madre; mientras que, el fenotipo AHO se manifiesta cuando la mutación en Gs $\alpha$  se hereda de cualquiera de los dos progenitores<sup>(8)</sup>.

El PHP-Ia que se presenta en nuestro caso es el tipo más frecuente. Se transmite por herencia autosómica dominante con expresividad variable. La resistencia a la PTH se debe al déficit específico de la subunidad  $\alpha$  de la proteína G activadora (Gs $\alpha$ )<sup>(9)</sup>. La proteína Gs $\alpha$  activa la producción de AMP cíclico intracelular en varios tejidos del sistema endocrino por lo que muchos pacientes con PHP-Ia muestran otras resistencias hormonales (tirotrópica, gonadotropinas) lo que justifica mantener el tratamiento

con l-tiroxina<sup>(10)</sup>. Al tratarse de una paciente prepupal será necesario esperar si el desarrollo de la pubertad se realiza de manera normal o si manifiesta alguna característica asociada a un retraso patológico.

Se realizó estudio analítico a la madre siendo todos los parámetros revisados absolutamente normales. Este contexto de fenotipo AHO, analítica normal y mutación en heterocigosis del exón 7 con delección de cuatro nucleótidos en posición 565 (*c565\_568delGACT; p.Asp189 fs*) nos permite orientarla como afecta de PPHP con AHO sin alteraciones endocrinas. Esta mutación ya fue descrita y asociada a esta patología por Weinstein en 1992<sup>(11)</sup>.

No ha sido posible ampliar el estudio familiar.

## CONCLUSIONES

Ante un paciente con hipocalcemia e hiperfosfatemia con función renal normal y niveles elevados de PTH hay que pensar en el pseudohipoparatiroidismo como posible causa. Esta enfermedad refleja una resistencia de los tejidos diana (riñón y hueso) a la acción de la PTH.

Algunos pacientes presentan el fenotipo de la osteodistrofia hereditaria de Albright (OHA), consistente en facies redonda, sobrepeso, calcificaciones subcutáneas y braquidactilia.

Según la mutación en la proteína Gs $\alpha$  y el *imprinting* dependiendo del órgano afecto, la manifestación clínica será distinta.

El patrón de resistencia hormonal junto con el fenotipo característico y la mutación en Gs $\alpha$  permiten diferenciar entre los diferentes tipos de pseudohipoparatiroidismo.

El caso clínico permite ver como a partir de una misma mutación genética dentro de esta familia se obtiene distinta expresión clínica.

Aunque las pruebas complementarias (analíticas y de imagen) nos ayudan a sospechar un determinado diagnóstico, actualmente es necesario realizar el estudio genético.

### Referencias Bibliográficas

1. Bastepe M, Jüppner H. GNAS locus and pseudohypoparathyroidism. *Horm Res.* 2005;63(2):65-74.
2. Yeste D, Carrascosa A. Patología del metabolismo del calcio. [www.aeped.es/protocolos](http://www.aeped.es/protocolos). Protocolos diagnósticos terapéuticos pediatría. 2011;1:177-92. ISSN 2171-8172.
3. Mantovani G. Pseudohypoparathyroidism: Diagnosis and Treatment. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011 Oct;96(10):3020-30. doi: 10.1210/jc.2011-1048.
4. Lecumberri B, Fernández-Rebollo E, Sentchordi L, Saavedra P, Bernal-Chico A, Pallardo LF, et al. Coexistence of two different pseudohypoparathyroidism subtypes (1a and 1b) in the same kindred with independent Gs{alpha} coding mutations and GNAS imprinting defects. *J Med Genet.* 2010;47(4):276-80.
5. Pérez de Nanclares G, Fernández-Rebollo E, Gaztambide S, Castaño L. Pseudohipoparatiroidismo: diagnóstico genético. *An Pediatr (Barc)* 2009;70: 6-14.
6. Pérez Jurado LA. Impronta genómica y endocrinología. *An Pediatr (Barc)* 2004;60:49-54.
7. de Arriba Muñoz A, Labarta Aizpún JI, Dehesa EM, Calvo MT, Pérez de Nanclares G, Ferrández-Longás A. Different expression of the Asn264LysfsX35 mutation of the GNAS gene in a family with pseudohypoparathyroidism. *An Pediatr (Barc).* 2011;74(2):116-21.
8. Reis Oliveira M, Oliveira Bandeira A, Rendeiro P, Silva Borges T, Cardoso H. Seudohipoparatiroidismo tipo 1a. Una mutación original. *An Pediatr (Barc).* 2010 Jun;72(6):424-7. doi:1016/j.anpedi.2010.01.017. Epub 2010 Apr 20.
9. Bastida Eizaguirre M, Iturbe Ortiz De Urbina R, Arto Urzainqui M, Ezquerro Larreina R, Escalada San Martín J. Albright hereditary osteodystrophy: identification of a novel mutation in a family. *An Esp Pediatr.* 2001;54(6):598-600.
10. Bujan MM, Cervini AB, Fano V, Pierini AM. Albright's hereditary osteodystrophy: report of three cases. *Arch Argent Pediatr.* 2010; 108(2):e24-7.
11. Weinstein LS, Gejman PV, de Mazancourt P, American N, Spiegel AM. A heterozygous 4-bp deletion mutation in the Gs alpha gene (GNAS1) in a patient with Albright hereditary osteodystrophy. *Genomics.* 1992; 13(4): 1319-2.

# Posible relación causal entre diabetes materna pre-existente y asociación VACTERL: caso clínico y revisión de la literatura

Jorge A. Rojas Martínez<sup>1</sup>, Ignacio Zarante<sup>1</sup>, Dora L. Vallejo<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Instituto de Genética Humana. Pontificia Universidad Javeriana. Bogotá. Cundinamarca. Colombia.

<sup>2</sup>Facultad de Salud. Universidad Industrial de Santander. Bucaramanga. Santander. Colombia.

## Resumen

Desde hace muchos años a algunos factores y características de la diabetes mellitus materna se les ha reconocido como potenciales teratógenos humanos. La evidencia acumulada sugiere que dicho efecto teratógeno de la diabetes explica la alta frecuencia de malformaciones blastogénicas en niños de madres diabéticas comparada con la de la población general. Aunque la asociación de variables como anomalías cardíacas, renales y esqueléticas es comúnmente observada en niños de madres diabéticas, la relación entre la asociación VACTERL y la diabetes materna es aceptada por muchos clínicos, sin embargo este vínculo no ha sido lo suficientemente estudiado en la literatura debido la escasez de estudios publicados. Una de las posibles teorías que propone la existencia de una relación causal entre la diabetes y la asociación VACTERL se fundamenta en la evidencia actual de varios casos reportados de niños afectados de madres con diabetes que claramente antecedía al embarazo. A continuación reportamos el caso de una recién nacida que presenta una constelación de malformaciones mayores que son fuertemente sugestivas de una asociación VACTERL. Su madre padece de

diabetes mellitus insulínica la cual claramente antecedió al embarazo. También se realiza una revisión de la literatura acerca de dicha asociación y una aproximación a la hipótesis de la patogénesis de la embriopatía diabética en relación al fenotipo VACTERL.

**Palabras clave:** Blastogénesis, embriopatía diabética, VACTERL, diabetes mellitus materna, teratógeno.

## Possible causal relationship between previous maternal diabetes and VACTERL association: a clinical case and review of the literature Abstract

For many years some factors and features of maternal diabetes mellitus have been recognized as potential human teratogens. Accumulated evidence suggests that the teratogenic effect of diabetes explains the high frequency of blastogenic malformations in infants from diabetic mothers compared with the general population. Although a variable association of cardiac, renal, and skeletal anomalies is commonly observed in infants from diabetic mothers, the relationship between the VACTERL association (defects in the cost-vertebral segmentation, anal atresia / stenosis, cardiac structural anomalies, tracheoesophageal fistula or atresia esophageal, renal, and upper limbs abnormalities) and maternal diabetes is accepted by many clinicians, however this link has not been sufficiently emphasized in the literature because of the paucity of published reports. One of the possible theories that proposed the existence of a causal relationship between diabetes and VACTERL association is based on current evidence of several cases of infants

## Correspondencia:

Jorge A. Rojas Martínez.  
Instituto de Genética Humana.  
Pontificia Universidad Javeriana.  
Carrera.7 No.40-62, Edificio 32.  
11001000 Bogotá. Cundinamarca. Colombia.  
Tel. 3208320 Ext 27  
E-mail: jorgerojas@javeriana.edu.co  
E-mail: jorgerojas.martinez@gmail.com

*from mothers with diabetes that clearly preceded the pregnancy. We report the case of a newborn presenting major malformations that are strongly suggestive of VACTERL association. His mother had insulin dependent diabetes mellitus which clearly antedated the pregnancy with evidence of impaired glycemic control. Also we reviewed the literature about the association and we provide an approach to the hypothesis on diabetic embryopathy pathogenesis as related to the VACTERL phenotype.*

**Key Words:** *Blastogenesis, diabetic embryopathy, VACTERL, maternal diabetes mellitus, teratogen.*

## INTRODUCCIÓN

El término VACTERL (OMIM #192350) se trata de una ampliación del acrónimo VATER (en inglés: Vertebral anomalies, Anal atresia, TracheoEsophageal fistula, Renal and/or radial anomalies) al que se añade "Cardiac anomalies, Limb defects", para describir una serie de malformaciones asociadas sin causa conocida, de ocurrencia más frecuente de lo esperado por azar y de aparición esporádica que consiste en defectos en la segmentación costo-vertebral, atresia/estenosis anal, anomalías cardíacas estructurales, fístula traqueo-esofágica o atresia esofágica, anormalidades renales y de los miembros superiores (especialmente del hueso radial) que es esencialmente un diagnóstico de exclusión. Esta asociación constituye un patrón reconocible que ocurre en cerca de 1.6 por cada 10.000 nacidos vivos <sup>(1)</sup>. La asociación VACTERL ha sido recientemente reconocida como un defecto primario politópico de los campos blastogénicos <sup>(2)</sup>. Es una anomalía esporádica y etiológicamente heterogénea que resulta de una noxa (tanto genética como ambiental) que actúa de forma temprana en la gestación. Su etiología es incierta en la mayoría de los casos y no tiene tratamiento uniforme. Se cree que las múltiples alteraciones de dicha asociación ocurren antes del día 35 del desarrollo embrionario y pueden acompañarse de otros defectos congénitos aislados o coexistir con síndromes polimalformativos. Entre las malformaciones aisladas que acompañan frecuentemente a la asociación VACTERL están la arteria umbilical única y los genitales ambiguos, descritos con mayor predominio en recién nacidos con cariotipo 46, XY. Con respecto a la existencia de cromosopatía, la trisomía 18 se encuentra en una frecuencia mayor de lo esperado <sup>(3)</sup>.

Desde hace muchas décadas a algunos factores y características de la diabetes mellitus materna se les ha reconocido como potenciales teratógenos humanos. La evidencia actual sugiere que el potencial efecto teratógeno de la diabetes es mayor entre la tercera y sexta semanas de gestación, lo cual

explica una frecuencia tres a cuatro veces mayor de malformaciones blastogénicas en niños de madres diabéticas comparada con un embarazo sin diabetes <sup>(4)</sup>. A pesar de que se admite por la comunidad médica una relación causal entre la diabetes materna y la asociación VACTERL, dicho vínculo no ha sido lo suficientemente estudiado en la literatura <sup>(1)</sup>.

A continuación reportamos el caso de una recién nacida que presenta una constelación de malformaciones mayores que son fuertemente sugestivas de una asociación VACTERL. Su madre sufre de diabetes mellitus insulino dependiente la cual claramente antecedió al embarazo.

## Descripción del caso

Paciente de sexo femenino valorada a los dos días de edad, hospitalizada en unidad de cuidados intensivos neonatales, natural de Bogotá, Colombia, producto de primer embarazo de la pareja. Madre de 19 años, padre 26 años, naturales y procedentes de Bogotá. Niegan consanguinidad. Embarazo controlado, consumo de micronutrientes, niega exposición a teratógenos ambientales, parto pretérmino a las 35 semanas sin causa aparente, madre en control de alto riesgo por antecedente de Diabetes mellitus tipo I insulino dependiente diagnosticada a la edad de 4 años, en manejo con insulina NPH e insulina Lispro, regular control glicémico, con presencia de hiperglicemias nocturnas, la madre refiere no haber realizado estrictamente las glucometrías en los horarios recomendados desde el primer trimestre, embarazo con riesgo de isoimmunización RH, hipotiroidismo subclínico materno, con antecedente de ecografía de primer trimestre que muestra feto con queilopalatosquisis, malformación cardíaca y cerebral (sospecha de malformación de Dandy Walker) con resultados que muestran glicemias en ayunas por encima de 125mg/dl, en varias ocasiones durante el primer trimestre, una glucosa en ayunas de 111 y postprandial de 313 mg/dl realizada a las 20 semanas, el resto en rangos normales; parcial de orina con glucosuria de 250 mg /dl negativo para infección, hemoclasificación O negativo, hemoglobina glicosilada 8.9 mg /dl (V.N < 6.5 %) tomada en la semana 26, demás paraclínicos sin alteraciones.

Parto Vaginal eutócico sin complicaciones, se recibe recién nacido de sexo femenino, cianótico con adecuado esfuerzo respiratorio, llanto espontáneo, adecuado tono muscular, líquido amniótico claro, se corta cordón umbilical, se evidencian dos vasos, una arteria y una vena, peso al nacer 2.370 gramos (Percentil 50-90) y talla 46 cm (Percentil 50-90), Perímetro cefálico 29.5 cm (Percentil 50-90) APGAR 8/10 - 10/10 a los 5 y 10 minutos respectivamente.

Al examen físico se encuentra paciente normocéfala, con fontanelas normotensas, raíz nasal baja, puente nasal deprimido, tono simétrico, activa y reactiva al estímulo. Se evidencia labio y paladar hendido unilateral derecho con compromiso de paladar blando (Figura 1), cuello corto móvil sin masas, pabellones auriculares sin alteraciones normoimplantados, tórax simétrico corto, ruidos cardíacos con presencia de soplo holosistólico grado II/VI, onfalo con arteria umbilical única, genitales normoconfigurados femeninos; extremidades con pulsos periféricos presentes, asimétricas con acromelia y desviación radial de mano derecha y ausencia del primer dedo en la misma (Figura 2), ano permeable normoimplantado, reflejos del recién nacido presentes, con abundantes secreciones y deterioro del patrón respiratorio. Se solicita ecocardiograma que confirma cardiopatía compleja consistente en doble salida del ventrículo derecho con vasos en D-transposición, comunicación interventricular subarterial relacionada grande de 10 mm de diámetro, válvula pulmonar displásica, comunicación interauricular tipo ostium secundum amplia de 10 mm de diámetro, ductus arterioso permeable grande de 4 mm de diámetro, doble sistema de vena cava superior y aorta alta tortuosa sin lesión estenótica. Radiografía de tórax muestra hallazgo de tres hemivértabras torácicas superiores, fusión de arcos costales izquierdos, signos de arco costal incompleto en el hemitórax izquierdo y sospecha de escoliosis cervico/torácica (Figura 3), se le realiza radiografía de antebrazos comparativas que muestra ausencia del radio y del primer dedo de la mano derecha, no se observan lesiones óseas de origen traumático reciente, hay luxación posterior del cubito y hay deformidad de los tejidos blandos. Ecografía cerebral transfontanelar: pequeña lesión quística en el surco caudotalámico izquierdo que puede corresponder a una hemorragia no reciente de la matriz germinal (grado I) versus quiste subependimario lo cual descarta malformación de Dandy-Walker, ecografía de abdomen total que no muestra ningún tipo de alteración y resonancia magnética cerebral simple que

muestra hematomas subdurales y laminares en fase subaguda tardía en ambas convexidades parietales y occipitales; además cefalohematoma frontoparietal derecho en fase subaguda temprana. Se solicita cariotipo bandedo G en sangre periférica con cultivo de linfocitos estimulados con fitohemaglutinina, metafases analizadas: 20, Coloración y número de bandas: BG-Wright  $\approx$ 500 bandas. Resultado: 46, XX sin alteraciones numéricas o estructurales.

La paciente permanece hospitalizada en la Unidad de Cuidados Intensivo Neonatal y es valorada por cardiología pediátrica quienes consideran que es candidata para corrección quirúrgica una vez sea estabilizada, sin embargo durante al octavo día de estancia hospitalaria presenta deterioro del patrón respiratorio que evoluciona hacia paro cardiorrespiratorio refractario a las maniobras de reanimación y fallece, se ofrece posibilidad de realización de autopsia a los padres quienes la declinan.

## DISCUSIÓN

En la paciente presentada el diagnóstico de la asociación VACTERL se fundamenta en la presencia de la cardiopatía congénita compleja, la acromelia y desviación radial de mano derecha con ausencia de radio y primer dedo en la misma y el hallazgo de tres hemivértabras torácicas superiores con fusión de arcos costales izquierdos y signos de arco costal incompleto en el hemitórax izquierdo, todos estos hallazgos presentes en ausencia de otros signos y síntomas que orienten el diagnóstico hacia otras condiciones con etiología conocida. La presencia de arteria umbilical única aunque no es considerada un hallazgo mayor es común entre los pacientes con asociación VACTERL<sup>(3)</sup>. Por otro lado la presencia de labio y paladar hendido en esta paciente que constituye una de las malformaciones congénitas más comunes, aunque no está asociada con el espectro VACTERL es también más frecuente en los hijos de madres diabéticas<sup>(5)</sup>.



Figura 1. Labio y paladar hendido unilateral derecho con compromiso de paladar blando y el cuello corto.



Figura 2. Desviación radial de mano derecha y ausencia de primer dedo en la misma.



Figura 3. A. Radiografía de Tórax que evidencia fusión de arcos costales izquierdos, signos de arco costal incompleto en el hemitórax izquierdo. B. Radiografía de antebrazos comparativas que muestra ausencia del radio y del primer dedo de la mano derecha.

De acuerdo con la teoría del defecto en los campos blastogénicos,<sup>(6)</sup> la asociación VACTERL puede resultar de un amplio rango de causas, incluyendo los teratógenos, existen reportes de casos que describen pacientes con características de VACTERL y exposición a potenciales teratógenos, tales como estrógenos, progesterona, dibenzepina, alcohol, hidantoína y plomo<sup>(7, 8)</sup>. Es reconocido que tomadas de forma aislada la mayoría de las malformaciones VACTERL son frecuentemente reportadas en niños de madres diabéticas. Sin embargo la revisión de la literatura identificó reportes de casos de pacientes con sospecha de asociación VACTERL y exposición a diabetes mellitus materna<sup>(9, 10)</sup>.

Con el objetivo de reconocer el fenotipo VACTERL se aplican los criterios de inclusión propuestos por

Hall<sup>(11)</sup>. De acuerdo a estos criterios una designación “segura” de VACTERL requiere al menos una anomalía clave en cada una de las tres áreas topográficas del cuerpo involucradas (por ejemplo miembros superiores, tórax y pelvis o abdomen inferior) mientras que una designación “probable” puede ser establecida por la ocurrencia de al menos 2 anomalías en dos de esas regiones.

En la actualidad, no es posible conferir absoluta validez a la asociación entre VACTERL y diabetes mellitus materna, debido a que ambos trastornos son relativamente comunes en la población general y, por lo tanto pueden ocurrir juntos por casualidad. Sin embargo la evidencia actual proporciona varios casos de niños con VACTERL hijos de madres con diabetes que claramente antecedía al embarazo<sup>(1)</sup>.

En al menos dos de estos casos reportados por la literatura<sup>(9)</sup> la diabetes fue insulino-dependiente, la cual es el subtipo más fuertemente relacionado a malformaciones congénitas<sup>(12)</sup>. Es bien conocido que la exposición a altos niveles de glucosa sérica al comienzo de la gestación puede interferir con el desarrollo embriológico lo cual se manifiesta en alteraciones en el proceso de maduración de las estructuras de la línea media y resulta en un incremento de 2 a 4 veces en la ocurrencia de malformaciones en niños nacidos de madres diabéticas<sup>(1)</sup>.

La patogénesis de la embriopatía diabética aun no es bien comprendida. Durante la blastogénesis, los embriones son sometidos a glicólisis anaeróbica y la hiperglicemia induce a una sobrecarga metabólica de la mitocondria, causando un incremento en la formación de radicales libres. El incremento de estos, la reducción de la actividad del sistema antioxidante dependiente del glutatión y de la biosíntesis de prostaglandinas provocada por la hiperglicemia, pueden causar mutaciones e incrementar la apoptosis, induciendo por lo tanto a malformaciones<sup>(13, 14)</sup>. Específicamente la hiperglicemia crónica en la diabetes materna induce a defectos estructurales embriopáticos a través de diversos mecanismos como la deficiencia funcional del ácido araquidónico y el mioinositol<sup>(15)</sup>, la disminución de la actividad de la catalasa<sup>(16)</sup>, la inhibición del consumo celular del ácido dehidroascórbico<sup>(17)</sup> y el aumento de glicosilación no-enzimática de proteínas embrionarias<sup>(18)</sup>. Cambios metabólicos adicionales, tales como un incremento en la osmolaridad y niveles anormales de cetonas, aminoácidos y ácidos grasos, pueden alterar vías de señalización molecular contribuyendo de forma adicional en la patogénesis de la embriopatía diabética<sup>(1)</sup>. Las anomalías observadas en el fenotipo VACTERL no configuran un patrón particular lo cual puede ser explicado por el hecho de que existen varias embriopatías diabéticas que probablemente reflejan la interacción entre el genoma y posibles variantes del estado diabético<sup>(1)</sup>. Sin embargo, los síndromes específicos y secuencias, incluyendo la agenesia/hipogénesis caudal, el espectro oculo-auriculo-vertebral, el síndrome de DiGeorge y la holoprosencefalia, son indudablemente más frecuentes entre los niños nacidos de madres diabéticas. Lo anterior sugiere que los polos cefálico y caudal del desarrollo embrionario son particularmente sensibles a las consecuencias metabólicas de la diabetes materna. Sin embargo también el segmento del cual se desarrollan el tórax, el abdomen y los miembros superiores son susceptibles a la dismorfogénesis diabética, por lo que las malformaciones de estas estructuras son relativamente frecuentes en los niños de madres diabéticas<sup>(1)</sup>. Aunque el riesgo de malformaciones parece ser más elevado en madres con pobre control glicémico, parece que está más relacionado con la concentración de glucosa en

ayunas<sup>(19)</sup>. Es posible que en la patogénesis de la embriopatía diabética interactúen diversos factores como la magnitud y el tiempo de exposición, que no han sido investigados ni estudiados por otros autores, además de la sensibilidad intrínseca del desarrollo del embrión al potencial teratógeno de la diabetes, y otros eventos aleatorios, generando una combinación muy heterogénea de malformaciones blastogénicas<sup>(1)</sup>.

## CONCLUSIÓN

La paciente presentada representa un posible ejemplo de asociación VACTERL causada por diabetes pregestacional materna. Esta asociación está en parte basada por la identificación de casos previos publicados que presentan un fenotipo VACTERL convincente y una diabetes materna insulino dependiente preexistente. Nuevos estudios con grandes series de casos, en los que se incluyan los subtipos de diabetes y los diversos factores relacionados con la patogénesis de la embriopatía diabética son necesarios para confirmar o refutar esta hipótesis. Por otra parte teniendo en cuenta la evidencia expuesta se debe exhortar a todas las mujeres con diabetes a recibir suplementación con ácido fólico de 4 a 5 mg por día en el período preconcepcional y durante las primeras 12 semanas de gestación<sup>(7)</sup>, además es necesario el desarrollo de guías de manejo que permitan optimizar la prevención y el diagnóstico de anomalías fetales en mujeres con diabetes diagnosticada o no, que incluyan una asesoría preconcepcional con un equipo multidisciplinario que permita alcanzar un óptimo estado de salud y un adecuado control glicémico, así como analizar el riesgo de anomalías congénitas. Así mismo el desarrollo de estrategias para mejorar el acceso de las mujeres diabéticas a los programas de control prenatal permitirá maximizar las intervenciones que mejoren los resultados del embarazo.

## Referencias Bibliográficas

1. Castori M, Rinaldi R, Capocaccia P, et al. VACTERL Association and maternal Diabetes: A possible causal relationship? *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2008; 82:169-172.
2. Páez PL. Defecto de Campos Blastogénicos: Reporte de Caso y análisis desde la genética del desarrollo. *Latin American Journal of Dysmorphology* 2008; 1:26-29.
3. Rittler M, Paz JE, Castilla EE. VACTERL association, epidemiologic definition and delineation. *Am J Med Genet* 1996; 63(4):529-536.
4. Chen CP. Congenital Malformations Associated with Maternal Diabetes. *Taiwan J Obstet Gynecol* 2005; 44(1):1-7.

5. Spilson S, Kim HJ, Chung K. Association between maternal diabetes mellitus and newborn oral cleft. *Annals of plastic surgery* 2001; 47(5): 477-481.
6. Martínez-Frías ML, Frías JL; VACTERL as primary, polytopic developmental field defects. *Am J Med Genet* 1999; 83(1):13-16.
7. Merlob P, Naor N. Drug induced VATER association: is dibenzepin a possible cause? *J Med Genet* 1994; 31:423.
8. Nora AH, Nora JJ. A syndrome of multiple congenital anomalies associated with teratogenic exposure. *Arch Environ Health* 1975; 30:17-21.
9. Boutte P, Valla JS, Lambert JC, et al. The Vater association in a newborn infant of a diabetic mother. *Pediatric* 1985; 40: 219-222.
10. Weaver DD, Mapstone CL, Yu PL. The VATER association. Analysis of 46 patients. *Am J Dis Child* 1986; 140: 225-229.
11. Hall BD. Vater association. In: Cassidy SB, Allanson JE, editors. *Management of genetic syndromes*, 2nd Edition 2005. New Jersey: John Wiley & Sons. p. 607-613.
12. Loffredo CA, Wilson PD, Ferencz C. Maternal Diabetes: an independent risk factor for major cardiovascular malformations with increased mortality of affected infants. *Teratology* 2001; 64: 98-106.
13. Allen V, Armson A, et al. Teratogenicity Associated with pre-existing and gestational diabetes. *J Obstet Gynaecol can* 2007; 29 (11): 927-934.
14. Akazawa S. Diabetic Embryopathy: studies using a rat embryo Culture system and an animal model. *Congenit Anom (Kyoto)* 2005; 45:73-79.
15. Baker L, Piddington R, Goldman AS, Egler J. Diabetic embryopathy: mechanism involves myo-inositol and arachidonic acid. *Pediatr Res* 1986; 20:326A.
16. Cederberg J, Eriksson UJ. Decreased catalase activity in malformation-prone embryos of diabetic rats. *Teratology* 1997; 56:350-7.
17. Ely JTA. Hyperglycemia and major congenital anomalies. *N Engl J Med* 1981; 305:833.
18. Kennedy L, Baynes JW. Non-enzymatic glycosylation and the chronic complications of diabetes: an overview. *Diabetologia* 1984;26: 93-8.
19. Schaefer UM, Songster G, Xiang A, et al. Congenital malformations in offspring of women with hyperglycemia first detected during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1997; 177: 1165-1171.

# Germinoma oculto como causa de diabetes insípida central

Paula Rodríguez-Cantón Pascual<sup>1</sup>, Carmen Paola García Blanes<sup>2</sup>, José Juan Alcón Saez<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Pediatría. Consorcio Hospital General Universitario de Valencia. Valencia.

<sup>2</sup>Servicio de Pediatría. Consorcio Hospital General Universitario de Valencia. Valencia.

<sup>3</sup>Endocrinología Pediátrica. Consorcio Hospital General Universitario de Valencia. Valencia.

## Resumen

La Diabetes insípida central es un trastorno de etiología heterogénea en el que los tumores de células germinales suponen cerca del 8%. Para su diagnóstico es fundamental la realización de Resonancia magnética (RM) cerebral. Los hallazgos más frecuentemente encontrados son engrosamiento del tallo hipofisario y/o una atenuación de la señal en neurohipófisis. Presentamos un caso clínico en el que la utilización de RM seriadas a lo largo del seguimiento del paciente y sobretodo la determinación de marcadores tumorales en líquido cefalorraquídeo, fueron cruciales a la hora del establecer el diagnóstico definitivo.

**Palabras clave:** Diabetes insípida central, Germinoma oculto, marcadores tumorales, engrosamiento tallo hipofisario.

## Ocult germinoma as a cause of central diabetes insipidus Abstract

*Central diabetes insipidus is a rare disorder with heterogeneous etiologies, in which germinal cells tumors represent the 8 per cent of the original causes.*

*Brain MRI is fundamental for the diagnosis. The principal findings in MRI are the neurohypophysis signal attenuation and the pituitary stalk thickening. We report a case in which the use of brain MRI during the follow-up and, overall, the determination of tumor makers in cerebrospinal fluid, were definitive for the correct diagnosis.*

**Key Words:** Central diabetes insipidus, Occult Germinoma, tumor makers, pituitary stalk thickening

## INTRODUCCIÓN

La diabetes insípida (DI), es una enfermedad infrecuente producida bien por la falta absoluta o relativa de secreción de ADH (diabetes insípida central) o bien por su falta de acción en el órgano diana (nefrogénica). En niños es más frecuente la diabetes insípida nefrogénica (DIN) de causa adquirida<sup>(1)</sup>. De las formas congénitas de DIN el 90% son trastornos ligados al cromosoma X<sup>(2)</sup>.

La diabetes insípida central (DIC), por su parte, puede ser esporádica (más frecuente) o familiar. La DIC es familiar en un 5% de los casos, por mutaciones o deleciones en el gen que codifica la ADH, situado en el cromosoma 20<sup>(3,4)</sup>.

Son causas de DIC esporádica cualquier patología que dañe el eje hipotálamo-hipofisario: metástasis de carcinomas pulmonares, de mama o gastrointestinales, leucemias y linfomas; Los traumatismos craneoencefálicos pueden originar DIC permanente o transitoria, así como la cirugía y la radioterapia que afecte a la región selar, los procesos hipóxicos e isquémicos de sistema nervioso central o infiltrativos como histiocitosis X, la sarcoidosis o la granuloma-

### Correspondencia:

Paula Rodríguez-Cantón Pascual.  
Servicio de Pediatría.  
Consorcio Hospital General Universitario de Valencia.  
Avda. Tres Cruces nº2. 46014 Valencia.  
Tel. 617738626.  
E-mail: paurcpascual@gmail.com  
E-mail: paucanton@hotmail.com

tosis de Wegener, infecciosos, tales como citomegalovirus, toxoplasmosis, tuberculosis, encefalitis viral y meningitis bacteriana, malformaciones congénitas como la displasia septoóptica<sup>(2)</sup>.

Los pacientes con diabetes insípida presentan una osmolaridad plasmática elevada y una baja osmolaridad urinaria. El test de deprivación acuosa + desmopresina servirá para el diagnóstico diferencial entre DIC y DIN, así como la medición de los niveles de vasopresina. Una vez llegados al diagnóstico de DIC es mandatorio la realización de RMN cerebral para descartar lesiones en el eje hipotálamo hipofisario. El tumor más frecuentemente encontrado es el craneofaringioma<sup>(5)</sup>, seguido de germinomas.

Los hallazgos radiológicos más frecuentes son la ausencia de señal en neurohipófisis<sup>(6-8)</sup> y el engrosamiento del tallo hipofisario<sup>(9)</sup>, considerado como tal un diámetro mayor de 2mm<sup>(10)</sup>, dicho engrosamiento está presente en una tercera parte de los niños con DIC y puede ser la primera manifestación radiológica de un germinoma (15%)<sup>(11)</sup>. Cambios en el tamaño tanto de adenohipófisis como del tallo pueden ser observados durante los primeros 2 ó 3 años de seguimiento, para posteriormente permanecer estable<sup>(12)</sup>. Ante el hallazgo de tal ensachamiento habrá que repetir la RMN cada 3-6 meses y si se hace mayor de 1,7 mm o se afecta la adenohipófisis o el tercer ventrículo podría estar indicada la biopsia.

Por último los germinomas supraselares generalmente asocian disfunciones hipotálamo/hipofisarias que incluyen diabetes insípida, hipopituitarismo y retraso en el desarrollo sexual, al igual que los germinomas de la región pineal, sin embargo si estos tumores embrionarios secretan hCG estimularán a las células de Leydig para la producción de testosterona enmascarando así el hipogonadismo hipogonadotropo. El incremento de la producción testicular de testosterona es el resultado de la exposición prolongada a la acción de hCG<sup>(13)</sup>.

Así pues, como en el caso clínico que presentamos a continuación, el estudio de hormonas sexuales y la determinación de marcadores tumorales, en especial (βHCG) tanto en sangre como en líquido cefalorraquídeo (LCR) en asociación con la neuroimagen, serán determinantes para el diagnóstico etiológico de éstos pacientes.

## CASO CLÍNICO

Paciente varón de 11 años remitido a endocrinología pediátrica para estudio por presentar poliuria y polidipsia (8-10l/día) de aproximadamente 5 meses de evolución. Refieren ingesta hídrica de 11

litros en las últimas 24 horas, con diuresis de 9 litros. Vómitos ocasionales que atribuyen a la sobrealimentación de líquidos. Nicturia, despertándose 4-5 veces/noche para beber y orinar. No refiere cefaleas, alteraciones visuales ni cambios destacables de comportamiento o pérdida de peso en los últimos meses.

Antecedentes personales y familiares: No contributivos. No antecedentes familiares de polidipsia ni diabetes insípida.

Exploración inicial:

Peso: 42 kg (p75). Talla: 140 cm (p25/50) Tª 36,1°C TA:94/48 mmHg.

Exploración física: normal, sin hallazgos de significación clínica.

Pruebas complementarias al ingreso:

Hemograma con normalidad de las tres series; Bioquímica: Glucosa: 95mg/dl, urea 26 mg/dL, creatinina 0,79 mg/dL, Na 136 mEq/L, K 4,2 mEq/L, Cl 104 mmol/L.

pH 7,35, pCO2 47,5 mmHG, pO2 41,6, HCO<sup>-</sup> 25,7, Eb 0,4.

RX tórax: sin hallazgos patológicos.

Durante su ingreso se confirma poliuria presentando diuresis de 10ml/kg/hora. Ante la sospecha clínica de diabetes insípida, se realiza test de deprivación hídrica y desmopresina con adecuada respuesta antidiurética confirmando diagnóstico de diabetes insípida central:

Test de deprivación hídrica y desmopresina (DDAVP):

BASAL (tras 6,5 horas de deprivación): Osmolaridad plasmática (Osm<sub>p</sub>) 301 mOsmol

osmolaridad urinaria (Osm<sub>u</sub>) 140 mOsmol. Cociente Osm<sub>u</sub>/Osm<sub>p</sub>: 0.46 (<1).

Iones: Na 141 mEq/L, K 5.6 mEq/L, Cl 105 mmol/l, ácido úrico 4,5 mg/dL.

Controles seriados de osmolaridad urinaria tras administración de DDAVP (30 microgramos):

- 1ª Orina post DDAVP: 411 mOsmol
- 2ª Orina post DDAVP: 427 mOsmol
- 3ª Orina post DDAVP: 501 mOsmol
- 4ª Orina post DDAVP: 499 mOsmol

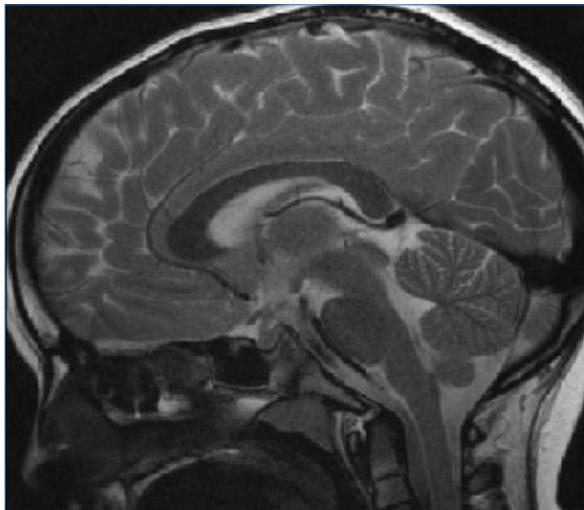
Osmolaridad plasmática al final de la prueba: 302 mOsmol.

Cociente Osmu/Osmp: 1,6 (aumento >50% previa administración DDAVP).

Iones: Na 142 mEq/L, K 4,4 mEq/L, ácido úrico 5.1 mg/dL, Cr 0,78 mg/dl, Urea 24mg/dL.

Se realiza RMN cerebral en la que se identifica tallo hipofisario centrado, discretamente engrosado con captación homogénea de contraste con neurohipofisis no visualizable (Figura 1).

Estudio hormonal hipofisario normal, se descartan tanto por ausencia de sintomatología compatible como por pruebas complementarias (serie ósea completa, radiografía tórax, estudio función hipofisaria..) la sarcoidosis, histiocitosis e hipofisitis linfocitaria.



**Figura 1.** RM al diagnóstico, discreto engrosamiento del tallo, ausencia de visualización de neurohipofisis.

Marcadores tumorales ( $\beta$ HCG y alfa-fetoproteína) negativos.

Con el diagnóstico de DIC de causa desconocida se continúa su seguimiento en consultas externas, con adecuado control clínico con desmopresina oral. Se realizan controles analíticos bioquímicos, hormonales y tumorales con resultados repetidamente normales.

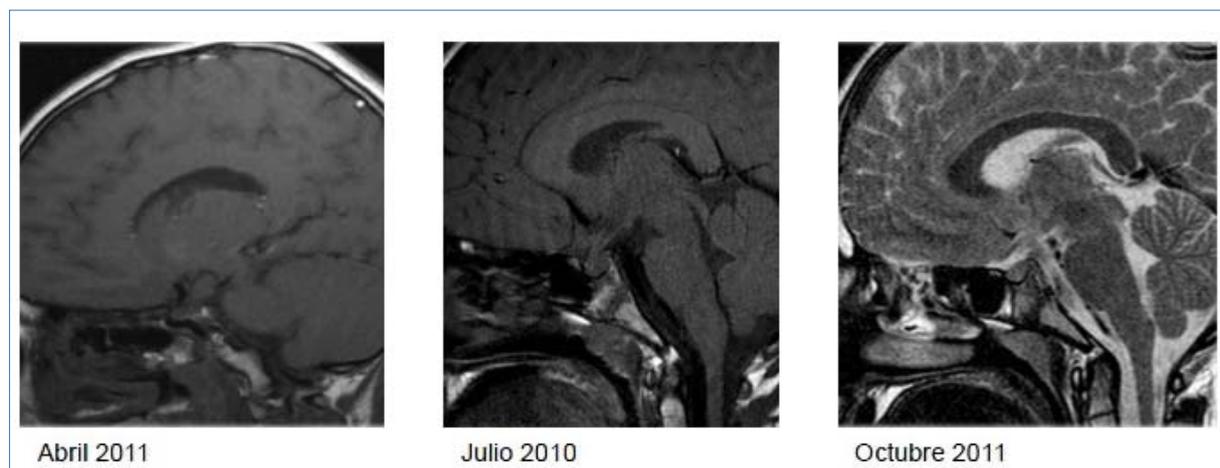
A lo largo de su seguimiento son practicadas RNM semestrales en las que se aprecia leve engrosamiento del tallo que pasa de 3.9 a 5.8 mm de diámetro máximo en un periodo de 18 meses, sin evidenciarse lesiones tumorales primarias (Figura 2).

A los 12,9 años con una EO de 12.5 años presenta inicio de desarrollo sexual (Estadio 2-3 Tanner), con aumento de longitud del pene y con volumen testicular de 2 cc., presentando unas cifras de FSH/LH indetectables y una testosterona de 1.45 ng/ml (elevada para el desarrollo testicular).

Ante la discordancia clínico-analítica se repite analítica, objetivándose FSH y LH < 0.2 mUI/ml con testosterona de 4.5 ng/ml y  $\beta$ HCG en suero de 35 mUI/ml (VN <5). (Anteriormente siempre negativas).

Con el alto índice de sospecha de tumor de células germinales secretor de  $\beta$ HCG se solicita nueva RNM en la que persiste el leve engrosamiento del tallo sin evidenciarse imagen sugestiva de lesiones ocupantes de espacio (LOE). Se realiza punción lumbar para detección de  $\beta$ HCG en LCR con resultado: 100 mUI/ml.

Con estos resultados y con el diagnóstico de germinoma oculto es remitido al centro de referencia donde se inicia tratamiento con radioterapia y quimioterapia.



**Figura 2.** Resonancias magnéticas realizadas durante un periodo de 18 meses, se aprecia leve engrosamiento del tallo de 3.9 a 5.8 mm, ausencia de hiperintensidad en neurohipofisis, sin evidenciarse lesiones tumorales primarias.

## DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

La Diabetes insípida central es un patología poco frecuente que aparece como consecuencia de diferentes etiologías entre las que se incluyen malformaciones, enfermedades autoinmunes, infiltrativas (neoplasias o histicocitosis), traumatismos o alteraciones genéticas.

La DIC idiopática es un diagnóstico de exclusión que supone el 15-30% de las DIC. Se han descrito alteraciones de la autoinmunidad en pacientes diagnosticados de DIC idiopática<sup>(14,15)</sup>.

Los tumores intracraneales de células germinales (TCG) representan el 7,8% de los tumores primarios cerebrales pediátricos. Los TCG del sistema nervioso central constituyen el 2% de las neoplasias intracraneales que surgen antes de los 20 años; aparecen a menudo en niños con una edad promedio de 12 años<sup>(16)</sup>. Las localizaciones predominantes son la región pineal (51%) y la supraselar (30%). Otras localizaciones son la región gangliobasal y el hipotálamo.

Clínicamente se presentan como diabetes insípida, pudiendo presentar un rápido desarrollo de caracteres sexuales secundarios, con cifras de testosterona elevadas para el desarrollo testicular y las cifras de gonadotropinas disminuídas.

El diagnóstico etiológico precoz es esencial para el futuro tratamiento, El engrosamiento del tallo hipofisario (aunque no es exclusivo) puede ser el único hallazgo, pudiendo preceder durante mucho tiempo a la aparición de la lesión.

La determinación de  $\beta$ HCG en LCR puede ayudar al diagnóstico, pudiendo ser positiva incluso un año antes de la evidencia radiológica, por lo que debe recomendarse su realización en los pacientes con DIC y engrosamiento del tallo<sup>(17)</sup>.

Tras la realización a lo largo del seguimiento de nuestro paciente de las pruebas complementarias que se mencionan y con el diagnóstico de sospecha de Germinoma oculto se remite al paciente al hospital de referencia para valoración y realización de biopsia por parte de Oncología pediátrica y Neurocirugía quienes consideran las pruebas realizadas suficientes para el diagnóstico y deciden iniciar por tanto el tratamiento prescindiendo de biopsia.

Nosotros recomendamos la realización de RMN seriadas cada 6 meses y en el caso de apreciarse engrosamiento del tallo hipofisario realizar estudio de LCR para la determinación de  $\beta$ HCG, con el fin de descartar o confirmar la existencia de un tumor de células germinales incluso antes de que sea físicamente objetivable en las pruebas de imagen, ade-

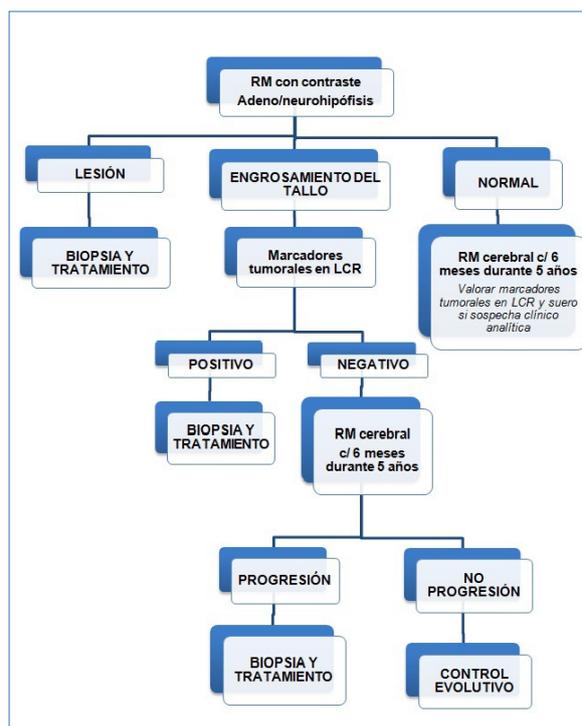


Figura 3. Algoritmo diagnóstico ante diabetes insípida central, modificado de Sudha et al (17).

lantándonos así a la formación de lesiones ocupantes de espacio con el compromiso vital que eso supone y mejorando así el pronóstico de éstos pacientes (Figura 3).

## Referencias Bibliográficas

1. Garima Mishra G, Chandrashekhar SR. Management of diabetes insipidus in children. Indian J Endocrinol Metab 2011; 15(Suppl3): S180-S187.
2. Ranadive SA, Rosenthal SM. Pediatric disorders of water balance. Endocrinol Metab Clin North Am 2009; 38: 663-72.
3. García EJ. Diabetes insípida. Endocrinología Pediátrica Protocolos diagnóstico terapéuticos pediatría. 2011; 1:1:44-53.
4. Bichet G. Genetics and diagnosis of central diabetes insipidus. Annals d'Endocrinologie 2012; (73) 117-127.
5. Charles A. Sklar. Craniopharyngioma: Endocrine Abnormalities at Presentation. Pediatr Neurosurg 1994; 21 (Suppl 1): 18-20.
6. Maghnie M, di Lorgi N, Bernasconi S. Genetic forms of central diabetes insipidus. In: Deal C, editor. London, Rimeida: MRI in congenital hypopituitarism 2007; 99-109.
7. Ghirardello S, Garrè ML, Rossi A, Maghnie M. The diagnosis of children with central diabetes insipidus. J Pediatr Endocrinol Metab 2007; 20(3):359-75.

8. Lee YJ, Lin JC, Shen EY, Liang DC, Wong TT, Huang FY. Loss of visibility of the neurohypophysis as a sign of central diabetes insipidus. *Eur J Radiol* 1995; 15;21 (2): 145-7.
9. Craig A, Alter, Bilaniuk L. Utility of magnetic resonance imaging in the evaluation of the child with central diabetes insipidus. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2002; (15): 681-7.
10. Leger J, Velasquez A, Gareil C, Hassan M, Czernichow P. Thickened pituitary stalk on magnetic resonance imaging in children with central diabetes insipidus. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84(6):1954-60.
11. Czernichow P, Gareil C, Leger J. Thickened pituitary stalk on magnetic resonance imaging in children with central diabetes insipidus. *Pediatric Endocrinology and Diabetes Unit, Hôpital Robert-Debré, Paris, France*. 2000; 53 Suppl 3: 61-4.
12. X. Lou, L. Ma, F.-L. Wang, Z.-P. Tang, H. Huang, Y.-Q. Cai, E.-H.-C. Wong Susceptibility-Weighted Imaging in the Diagnosis of Early Basal Ganglia Germinoma. *Br J Radiol* 2009; 30.
13. Isa S H Md, Wong M, Khalid BAK. Masking of Central Diabetes Insipidus and Hypogonadotropic Hypogonadism by Germ Cell Tumour in Suprasellar - Pineal Region. *Med J Malaysia* 2006; 61(5):630-2.
14. Hannon MJ, Orr C, Moran C, Behan LA, Agha A, Ball SG, C. J. Thompson CJ. Anterior hypopituitarism is rare and autoimmune disease is common in adults with idiopathic central diabetes insipidus. *Clinical Endocrinology* 2012; (76): 725-728.
15. Hannon MJ, Orr C, Moran C, Behan LA, Agha A, Ball SG, Thompson CJ. Anterior hypopituitarism is rare and autoimmune disease is common in adults with idiopathic central diabetes insipidus. *Clinical Endocrinology*. 2012; (76): 725-8.
16. Rasalkar D D, Chu WCW, Cheng FWT, Paunipagar BK, Shing MK, Li CK. Atypical location of germinoma in basal ganglia in adolescents: radiological features and treatment outcomes. *Br J Radiol* 2010; 83.
17. Sudha L, Mootha. Anthony J, Barkovich, Melvin M, Grumbach et al. Conte F. Idiopathic Hypothalamic Diabetes insipidus, Pituitary Stalk Thickening, and the Occult Intracranial Germinoma in Children and Adolescents. *J Pediatr Endocrinol Metab* 1997; 82(5):1362-7.