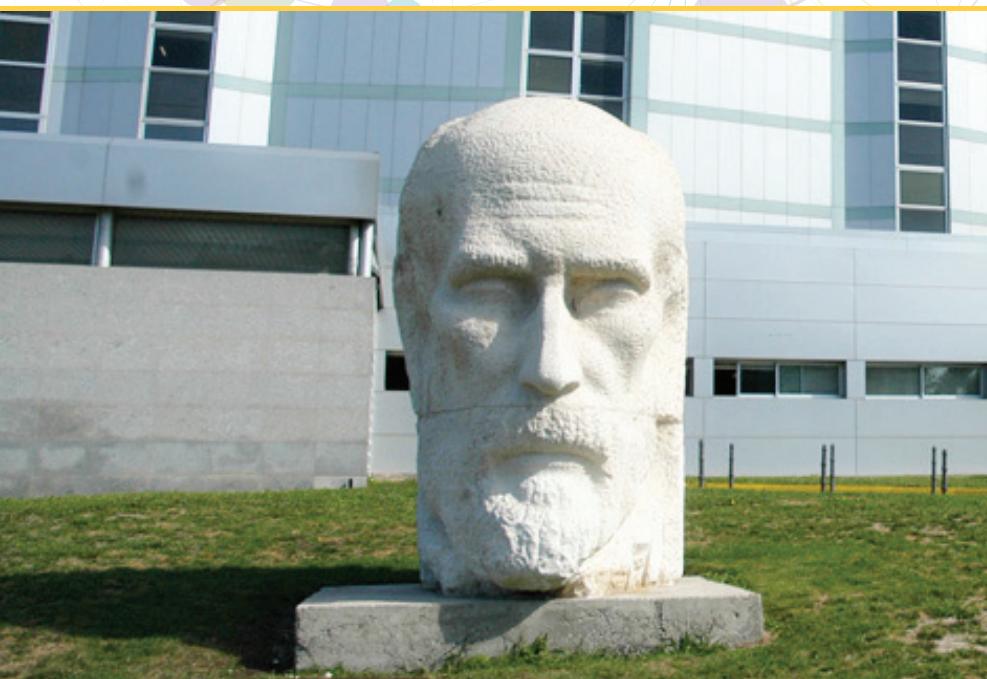




Endocrinología neonatal, Displasias esqueléticas y Metabolismo calcio-fósforo

XXII CURSO DE POSTGRADO. Madrid 2016



Hospital Universitario
Ramón y Cajal.
Madrid



Endocrinología neonatal, Displasias esqueléticas y Metabolismo calcio-fósforo

XXII Curso Postgrado SEEP

Madrid, 7 de octubre de 2016

JUNTA DIRECTIVA DE LA SEEP

Presidenta

Beatriz García Cuartero

Secretaría general

María Victoria Borrás Pérez

Tesorera

María José Martínez-Aedo Ollero

Vocales

Fernando Aleixandre Blanquer

María Alija Merillas

Concepción Fernández Ramos

COMITÉ ORGANIZADOR DEL XXII CURSO DE POSTGRADO

Coordinadores del Curso

María Alija Merillas

Unidad de Endocrinología Pediátrica
Hospital Universitario de Guadalajara

Diego de Sotto Esteban

Unidad de Endocrinología y

Diabetes Pediátrica

Hospital Son Espases

Palma de Mallorca. Islas Baleares

Primera edición, Octubre 2016

- Depósito legal: B. 20791-2016
- ISBN: 978-84-86671-91-4

© Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica (SEEP)
Editado por Pulso ediciones, S.L.

Reservados todos los derechos mundiales. 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 escrito de los titulares del copyright.

Impreso en España.

Esta publicación se imprime en papel no ácido, norma ISO 9706.



Rambla del Celler, 117-119
08172 Sant Cugat del Vallès · Barcelona
Telf.: +34 93 589 62 64
Fax: +34 93 589 50 77

Parque Empresarial "La Finca"
Pº Club Deportivo, 1, Edificio 15-A, 1^a planta
28223 Pozuelo de Alarcón – Madrid
Telf.: +34 91 320 58 27

Calle 90 nº 16-18, 5^a planta
Bogotá D.C. Colombia
Telf.: +571 7428800

Calle Zamora, 187 Colonia Condesa,
Delegación Cuauhtémoc,
06140 México D.F.
Telf.: +(52)-55-5545-2990/946

PROGRAMA

Endocrinología neonatal, Displasias esqueléticas
y Metabolismo calcio-fósforo

XXII Curso Postgrado SEEP

INAUGURACIÓN DEL CURSO

BLOQUE 1

Seguimiento del RN con alteraciones tiroideas

María Alija Merillas, Pilar Sevilla Ramos, Fátima Olalla Nadal

Hipopituitarismo congénito

Marta Ferrer Lozano, María Victoria Borrás Pérez

CASOS CLÍNICOS

BLOQUE 2

El eje adrenal en el período neonatal-lactancia: del hipo al hipercortisolismo

Rafael Ruiz Cano

Hiperplasia suprarrenal congénita por deficiencia de 21-hidroxilasa en el neonato

Amaia Rodríguez, Gema Grau, Itxaso Rica, Amaia Vela

CASOS CLÍNICOS

BLOQUE 3

Enfoque inicial de la Hipoglucemia en el recién nacido lactante

Isabel Leiva Gea

Hipoglucemia por hiperinsulinismo

Concepción Fernández Ramos

Diabetes neonatal

Roque Cardona Hernández

CASOS CLÍNICOS

BLOQUE 4

Abordaje integral de displasias óseas

Jaime Sancho del pozo

Osteoporosis en la infancia y adolescencia.

Aspectos sobre sobre su fisiopatología, diagnóstico y tratamiento, con especial atención a los bifosfonatos

José Luis Ruibal Francisco, Emma Lara Orejas

CASOS CLÍNICOS

CLAUSURA Y ENTREGA DE DIPLOMAS

COMITÉ ORGANIZADOR DEL XXII CURSO DE POSTGRADO

Coordinadores del Curso

María Alija Merillas
Unidad de Endocrinología Pediátrica
Hospital Universitario de Guadalajara

Diego de Sotto Esteban
Unidad de Endocrinología y Diabetes
Pediátrica. Hospital Son Espases
Palma de Mallorca. Islas Baleares

PONENTES

María Alija Merillas
Hospital Universitario de Guadalajara
Guadalajara

María Victoria Borrás Pérez
Hospital General de Granollers
Barcelona

Roque Cardona Hernández
Sección de Endocrinología
Unidad de Diabetes
Hospital Sant Joan de Déu
Barcelona

Concepción Fernández Ramos
Unidad Endocrinología
Servicio Pediatría
Hospital Universitario Basurto
Bilbao

Marta Ferrer Lozano
Hospital Infantil Universitario Miguel Servet
Zaragoza

Gema Grau
Endocrinología Pediátrica
Hospital Universitario de Cruces
Bizkaia

Emma Lara Orejas
Endocrinología pediátrica
Hospital Universitario Infanta Cristina
Parla, Madrid

Isabel Leiva Gea
Hospital Materno-Infantil Carlos Haya
Málaga

Fátima Olalla Nadal
Hospital Universitario de Guadalajara
Guadalajara

Amaia Rodríguez
Endocrinología Pediátrica
Hospital Universitario de Cruces
Bizkaia

José Luis Ruibal Francisco
Servicio de Pediatría
Hospital Universitario Infanta Cristina
Parla, Madrid

Rafael Ruiz Cano
Unidad de Endocrinología Pediátrica
Servicio de Pediatría
Hospital General Universitario de
Albacete

Jaime Sancho del pozo
Hospital Universitario 12 de octubre
Madrid

Pilar Sevilla Ramos
Hospital Universitario de Guadalajara
Guadalajara

Amaia Vela
Endocrinología Pediátrica
Hospital Universitario de Cruces
Bizkaia

PRESENTACIÓN 13

Diego de Sotto Esteban, María Alija Merillas

PONENCIAS

Seguimiento del RN con alteraciones tiroideas 15

María Alija Merillas, Pilar Sevilla Ramos, Fátima Olalla Nadal

Hipopituitarismo congénito 33

Marta Ferrer Lozano, María Victoria Borrás Pérez

El eje adrenal en el período neonatal-lactancia:

del hipo al hipercortisolismo 43

Rafael Ruiz Cano

Hiperplasia suprarrenal congénita por deficiencia de 21-hidroxilasa

en el neonato 59

Amaia Rodríguez, Gema Grau, Itxaso Rica, Amaia Vela

Enfoque inicial de la Hipoglucemia en el recién nacido lactante 77

Isabel Leiva Gea

Hipoglucemias por hiperinsulinismo 89

Concepción Fernández Ramos

Diabetes neonatal 105

Roque Cardona Hernández

Abordaje integral de displasias óseas 117

Jaime Sancho del pozo

Osteoporosis en la infancia y adolescencia.

Aspectos sobre su fisiopatología, diagnóstico y

tratamiento, con especial atención a los bifosfonatos 131

José Luis Ruibal Francisco, Emma Lara Orejas

COMUNICACIONES

Comunicaciones de casos clínicos 151

ÍNDICE DE COMUNICACIONES

Maria Laura Bertholt Zuber

Bocio congénito secundario a mutación del gen de tiroglobulina

Esther González Ruiz de León

Una infección congénita poco común

Maria del Rosario Montero Alonso

Hipotiroidismo en recién nacido de madre con enfermedad de Graves Basedow

Maite Echeverría Fernández

Hipogonadismo hipergonadotropo neonatal

Marta López Úbeda

Hipopituitarismo. Una causa poco frecuente de retraso psicomotor

Irene Saiz Rodríguez

Hipoparatiroidismo en síndrome de delección 22q11

Rosa María Sánchez-Dehesa Sáez

Estudio de un caso de hipercalcemia neonatal

Maria Carmen Rodríguez Pérez

Hipertirotropinemia transitoria

Ana Belén Ariza Jiménez

Hiperplasia suprarrenal congénita no clásica por déficit 3 β-hidroxiesteroid deshidrogenasa

Pablo Ruiz Ocaña

Síndrome pierde sal. Cuando los niveles de aldosterona nos hacen dudar

María Sanz Fernández

Tratamiento con dexametasona prenatal en niña con hiperplasia suprarrenal congénita

Verónica Sánchez Escudero

Hiperplasia suprarrenal congénita: distinta expresividad clínica entre hermanos

Cristina María Alfaro Iznaola

Sospecha de pseudohipoparatiroidismo en un niño de 7 años

Estela Gil Poch

Endocrinología neonatal: anomalías de la diferenciación sexual en el recién nacido

Nadya Katherine Jaimes Fajardo

Déficit de ACTH como forma de presentación de pseudohipoparatiroidismo 1A

María Fátima Cabrera Guedes

Hipoglucemias por hiperinsulinismo. A propósito de un caso clínico

Carolina Jiménez Alcántara

Diabetes neonatal: impacto de la genética en el tratamiento

-
- María El Kadaoui Calvo*
Síndrome de Rubinstein-Taybi e hiperinsulinismo neonatal
- Cristina Mora Palma*
Defectos congénitos de la glicosilación: presentación de un caso clínico
- Alicia Torralbo Carmona*
Diabetes mellitus neonatal
- Elena Godoy Molina*
Dumping tardío tras cirugía de atresia esofágica: presentación de un caso
- Julián Martínez-Villanueva Fernández*
Raquitismo hipofosfatémico ligado a X por mutaciones en PHEX
- Ana Belén Ariza Jiménez*
Hipoglucemia por hiperinsulinismo en síndrome de Turner
- Sandra Ortigosa Gómez*
Haploinsuficiencia SHOX y condrodisplasia braquitefálagica
- Natividad Pons Fernández*
Condrodisplasia punctata 1 por delección ARSE
- Cristina Zapata Cejas*
Talla baja y facies peculiar. Un reto diagnóstico
- Laura Galán Bueno*
Talla baja en paciente con síndrome de Klinefelter
- Sara García Valle*
Displasia craneoectodérmica (Sd. Sensen-Brenner)
- Amanda Fernández Menéndez*
Displasia acromesomélica tipo Maroteaux
- Carlota García Gijón*
Alendronato en la osteoporosis secundaria a enfermedad inflamatoria intestinal
- Andrea Raquel Orbe Játiva*
Niña con talla baja y genu varo
- Elena Ruiz García*
Tetania neonatal 2^a a hipovitaminosis D materna
- Pilar Sevilla Ramos*
Hipocalcemia neonatal secundaria a hiperparatiroidismo materno no diagnosticado
- María Ruiz del Campo*
Episodios paroxísticos neonatales
- Marta Carmona Ruiz*
Osteomalacia del prematuro
- Ana Portela Liste*
Hipocalcemia neonatal como forma de presentación de hiperparatiroidismo materno
-

"Si hay algo en nosotros verdaderamente divino, es la voluntad. Por ella afirmamos la personalidad, templamos el carácter, desafiamos la adversidad, reconstruimos el cerebro y nos superamos diariamente"

Santiago Ramón y Cajal

La Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica (SEEP) organiza este año el XXII Curso Postgrado para aquellos profesionales que se inician en el apasionante mundo de la Endocrinología Pediátrica. Desde hace años este curso es un referente en la actualización de los conocimientos en dicho campo.

Los continuos avances en nuestro campo nos obligan a adquirir y contrastar día a día nuestros conocimientos. Qué mejor forma de reciclarse que compartirlo con profesionales motivados y convencidos.

Se abordarán en este Curso actualizaciones de distintas patologías tanto desde el punto de vista teórico como desde la experiencia clínica. Esperamos y deseamos que los temas seleccionados cubran las expectativas de los asistentes y les ayude en su práctica diaria. Este año y bajo el título "Formar para Mejorar" hemos querido abordar de una forma más directa la endocrinología neonatal, las displasias óseas y la osteoporosis.

Queremos agradecer a todos los colaboradores que han participado en la organización de este Curso, a los ponentes y a todos los asistentes.

Igualmente agradecer a la casa Pfizer su patrocinio, que año tras año hace posible reflejar el contenido del Curso en un libro permitiendo, de esta forma, el acceso a la información aportada tanto al resto de profesionales de nuestra Sociedad como a todos aquellos interesados en el apasionante mundo de la Endocrinología Pediátrica.

*Diego de Sotto Esteban
María Alja Merillas
Coordinadores XXII Curso de Postgrado SEEP*

Seguimiento del RN con alteraciones tiroideas

María Alija Merillas, Pilar Sevilla Ramos, Fátima Olalla Nadal

Hospital Universitario de Guadalajara

Introducción y recuerdo fisiológico

Las hormonas tiroideas son fundamentales en la embriogénesis, crecimiento y desarrollo del sistema nervioso fetal. Dado que la organización neuronal y la mielinización se extienden a la vida postnatal, su papel es crítico desde el segundo trimestre de gestación hasta pasados los tres primeros años de vida.

El tiroides es la primera glándula endocrina que aparece en el desarrollo embrionario: alcanza su posición definitiva en la 7^a semana, es capaz de concentrar yodo a partir de la semana 10^a e inicia la síntesis y secreción de hormonas tiroideas en la semana 12^a.

El eje hipotálamo- hipófiso- tiroideo empieza a desarrollarse a partir de la semana 8^a-10^a. Aunque a partir de la 12^a semana se detecta la secreción de TSH, no es funcionalmente activo hasta la segunda mitad de la gestación, y no se alcanza el *feed-back* completo y maduro hasta el 1º- 2º mes de vida posnatal. Este eje se desarrolla independiente del materno, ya que la TSH materna no atraviesa la placenta como lo hacen, parcialmente, la T4 y la T3. Aunque la

TRH materna sí traspasa la barrera placentaria, tampoco parece tener acción sobre el desarrollo del tiroides fetal.

La T4 materna contribuye significativamente a las necesidades intrauterino durante toda la gestación, en la primera mitad de la gestación la única T4 disponible por el feto es de origen materno. A partir de la segunda mitad la T4 sérica aumenta debido a una mayor producción hepática de proteína transportadora (TBG) y en menor grado, por síntesis de T4 en el tiroides fetal tras estímulo de la TSH. En esta época la T4 materna ejerce un efecto protector ante una función tiroidea inadecuada¹. Los valores de T4 libre (T4L) fetal aumenta de 0,1 ng/dl en la 12^a semana, a 2 ng/dl al final de la gestación a término, dicho incremento es más marcado a partir de la 22^a- 24^a semana de gestación.

En los 30-60 minutos posteriores al parto la TSH sufre un rápido ascenso debido al pinzamiento del cordón umbilical y a la exposición a un ambiente más frío. En el recién nacido (rn) a término llega a alcanzar valores entre 60-80 mU/L para de nuevo descender, de forma brusca, en las primeras 24 horas con cifras en torno a 20 mU/L. En

la semana siguiente continúan bajando de forma más paulatina, y al final de la misma se encuentra en torno a 6-10 mU/L, persiste en cifras ligeramente superiores a los niveles adultos durante el primer mes de vida, y se sitúa en un rango normal alrededor de los 2 años de vida.

Tanto T4 total (T4t), como T4L y T3 siguen un patrón similar. A las 24-36 horas los valores de T4t y T4L son de 10-22 mcg/dl y 2-5 ng/dl, y a las 4 semanas de vida de 7-16 mcg/dl y 0,8-2 ng/dl respectivamente.

Hipertiroidismo neonatal

Es una entidad poco frecuente, siendo la principal causa la enfermedad de Graves neonatal secundaria el paso transplacentario de ac. maternos anti receptor de TSH (anti-TSHR), seguido, a mucha distancia, de las mutaciones activadoras del gen del receptor de TRH. La presencia de antecedentes familiares (herencia AuD) y/o la evolución del hipertiroidismo congénito a permanente, orientaría hacia dicha patología. Una tercera causa son las mutaciones activadoras de las subunidad α de la proteína G como ocurre en el síndrome de Mc Cune Allbright.

El Graves neonatal es igual de frecuente en ambos sexos, se estima una prevalencia de 1:25.000 neonatos, y afecta a 1-5% de recién nacidos de madres con enfermedad de Graves.

El riesgo de hipertiroidismo en el recién nacido está en relación con:

- Factores fetales: presencia de tirotoxicosis fetal.
- Factores maternos, cómo el título elevado de ac. maternos antiTSHR en el 3º trimestre y el grado de actividad de la enfermedad materna durante la gestación. Si la madre ha precisado trata-

miento hasta el momento del parto, la incidencia asciende a un 22%.

En lo que se refiere al paso transplacentario de antiTRH, aumenta progresivamente a lo largo del último trimestre, de tal forma, que en la 30^a semana los valores de IgG en plasma fetal y en sangre materna son similares. Los ac. se fijan al receptor de TSH de la célula folicular tiroidea del feto y del recién nacido, objetivándose respuesta a partir de la semana 20 de gestación. La probabilidad de presentar Graves neonatal es mayor cuando el nivel de ac. maternos se encuentra un 500% por encima del rango de normalidad del laboratorio, o duplicado o triplicado según otros.

En el feto a partir de la 22 semana se observan síntomas: bocio, retraso de crecimiento, edad ósea aumentada, hiperactividad, amenaza de parto prematuro y taquicardia (>160 lpm), ésta se considera un signo tardío.

En el recién nacido, la clínica puede comenzar desde las pocas horas de nacimiento hasta las 4^a-6^a semana de vida, aunque es más frecuente entre el 7º-10º día de vida, este retraso se debe al paso transplacentario de antitiroideos maternos. El estado de hipercatabolismo es el responsable de los mismos. Son signos y síntomas de Graves la presencia de:

- Bocio (que puede llegar a comprimir tráquea y esófago).
- Taquicardia, hipertensión arterial, insuficiencia cardiaca.
- Prematuridad, retraso crecimiento intrauterino.
- Vómitos, diarrea, escasa ganancia ponderal, pérdida de peso.
- Hipertermia, rubor, irritabilidad, hiperexcitabilidad, temblor, mirada fija, retracción palpebral, proptosis.
- Ictericia, hepatomegalia, esplenomegalia.

- Trombocitopenia, hipercoagulabilidad.

Suele remitir entre la 3^a-12^a semana de vida, y su duración está en relación con la presencia de anticuerpos maternos anti TSHR en el recién nacido.

El pronóstico viene determinado a corto plazo por la insuficiencia cardiaca y a largo plazo por la craneosinostosis y el retraso psicomotor².

A pesar de tratarse de una entidad poco frecuente, sus repercusiones son importantes, lo que obliga a buscar estrategias que permitan un diagnóstico precoz:

1. Durante el embarazo: Está indicado solicitar título de ac. anti-TSHR si:a) existe historia materna de cirugía o radiolodo por Graves en los 5 años previos, ya que los ac. pueden estar presentes en sangre materna durante años después dichos tratamientos; b) si durante la gestación existe enfermedad activa en tratamiento con antitiroideos; c) o en caso de antecedentes de hipertiroidismo fetal/neonatal en gestaciones previas. Se solicitará título de ac. antiTRH entre la semana 20^a-24^a de gestación, este método determina las presencias de inmunoglobulina estimuladoras del tiroides (TSI). No es necesario la determinación si el tratamiento previo fue con antitiroideos y la gestante actualmente está eutiroidea y sin tratamiento³.
2. En el parto: la determinación de anti-TSHR en sangre de cordón es de gran utilidad. Si son negativos se descarta el riesgo de hipertiroidismo, y si son positivos la probabilidad de presentar dicha patología es de un 29%⁴.
3. En el recién nacido: En los hijos de madre con ac. anti-TSHR positivos en el tercer trimestre, o si se desconoce su valor, se solicitará TSH, T4L y ac. antiTSHR entre el 3^º y 5^º día de vida

(máximo 7^º día). Utilizando como referencia valores de normalidad según edad.

No existe un protocolo consensuado de seguimiento de estos niños. Algunos autores abogan por un control analítico semanal hasta la negativización de los Ac, y otros consideran que si a los 14 días de vida el recién nacido está asintomático y los valores de T4L son normales, no son necesarios más controles analíticos, realizándose tan sólo seguimiento clínico.

Las drogas antitiroideas no están exentas de efectos teratógenos: el metimazol (MMI) se ha relacionado con aplasia cutis, atresia de coanas, onfalocele y fistula traqueoesofágica, y el propiltiouracilo (PTU) con fallo hepático severo de aparición brusca y rápidamente progresiva. Por ello, en las últimas recomendaciones de la *American Thyroid Association* (ATA) en cuanto al tratamiento del Graves en la mujer gestante^{5,6} se aconseja limitar el uso de propiltiouracilo al 1^º trimestre, y cambiar en los otros dos a MMI.

Una vez confirmado el hipertiroidismo en el neonato, el tratamiento se iniciará, aunque esté asintomático, cuando los valores de T4L estén en 1 ó 2 DS por encima del valor de referencia para su edad ($T4L > 35 \text{ pmol/L} = 2,56 \text{ ng/dl}$), e incluye²:

- Con el fin de disminuir las manifestaciones adrenérgicas se administrará un β bloqueante durante la 1^a-2^a semana (propanolol a 2 mg/kg/día cada 8 h o preferentemente atenolol por ser cardioselectivo a 1 mg/kg/día).
- Antitiroideos: de elección metimazol 0,025-1 mg/kg/día, tres veces al día. Actúan inhibiendo la síntesis de hormonas, pero no bloquean su liberación, por lo que en las primeras 2 semanas es útil asociarlo a solución de lugol

(126 mg de yodo/ml) para impedir dicha liberación. Dosis de 1 gota=8 mg/ cada 8 h vía oral.

- En los casos graves, se puede asociar a glucocorticoides (prednisona 2 mg/kg/día) que inhiben la secreción de hormonas tiroideas y su conversión periférica. E incluso está descrito el tratamiento con gammaglobulinas iv con el fin de bloquear los ac. antitiroideos.
- Si fuera necesario, instaurar tratamiento de soporte: sedación, nutrición y líquidos.

Durante el mismo se realizaran controles analíticos cada 2 semanas (T4L, TSH, ac. TSI). La duración media del tratamiento es de 2-3 meses.

Se considera alto riesgo de tiroxicosis en el recién nacido si: presentó tirotoxicosis fetal, si la madre ha estado en tratamiento con antitiroideos en el parto o si el título de ac. es elevado (elevaciones de TSI de 500% por encima del valor normal)⁷

La lactancia materna no está contraindicada en el caso Graves materno en tratamiento, a pesar de que sí se detectan los antitiroideos en la leche. Si la madre está con dosis de metimazol por encima de 30 mg/día o de propiltiouracilo mayores de 300 mg/día, se aconseja realizar función tiroidea en el niño por riesgo de hipotiroidismo neonatal.

El Graves materno puede asociarse también a hipotiroidismo en el recién nacido. Pudiendo ser:

- Hipotiroidismo primario transitorio: es debido al paso transplacentario de antitiroideos maternos, y puede cursar con bocio.
- Hipotiroidismo central transitorio: la exposición a niveles elevados de T4 libre durante la gestación inhibe la madura-

ción de las células tirotropas hipofisarias y altera el eje hipotálamo- hipófiso-tiroideo. Está descrita la evolución de algunos de estos niños hacia un hipotiroidismo primario, supuestamente permanente, con niveles elevados de TSH, glándula tiroidea disminuido de tamaño y con un patrón ecográfico irregular. El origen de los niveles elevados de T4L puede ser tanto materno, por un mal control del hipertiroidismo, como fetal por la actuación de los ac. anti TRH en el tiroides del feto⁸.

Hipotiroidismo congenito primario

Las hormonas tiroideas son indispensables para el desarrollo cerebral desde la época prenatal hasta el tercer año de vida. Si bien en la época fetal el paso transplacentario de T4L materna protege dicho desarrollo, no ocurre lo mismo tras el nacimiento, lo que unido a la escasa sintomatología de esta patología en fases iniciales, lleva a un diagnóstico tardío en el que el retraso mental era inevitable. Con el fin de realizar una detección precoz, en los años 70, se pusieron en marcha en toda Europa los programas de cribado neonatal mediante la determinación en sangre total en papel de filtro, obtenida del talón del recién nacido a las 48-72 horas de vida mediante protocolo estandarizado.

Haremos un breve repaso a los puntos esenciales del último documento de consenso de la *European Society for Paediatric Endocrinology* (ESPE) sobre cribado, diagnóstico y seguimiento del hipotiroidismo congénito⁹. El grado de recomendación se expresará con la siguiente nomenclatura: grado 1, alto grado de recomendación (aplicable a la mayoría de las situaciones y pacientes, con claros beneficios); grado 2, (escaso grado de recomendación basado en el consenso de un grupo de trabajo). Calidad de la evidencia: ØØØ estudios

de cohortes prospectivos, ensayo clínico randomizado y controlado, ØØØ estudios observacionales, ØØØ basado en series de casos u observaciones clínicas no sistematizadas.

La prueba de cribado neonatal con mayor sensibilidad es la detección de TSH en sangre total (1/ØØØ). A lo largo de los años, los puntos de corte han ido descendiendo progresivamente. En la actualidad se considera positivo con valores de TSH en sangre total, de 7,5 a 10 µU/mL según los distintos centros.

Se recomienda realizar un segundo cribado en sangre total en los siguientes grupos: EG < 37 semanas, prematuros enfermos ingresados en UVI, niños en los que la muestra en sangre total haya sido recogida en las primeras 24 horas de vida, bajo y muy bajo peso al nacer, embarazos múltiples. (2/ØØØ).

Los hipotiroidismos congénitos podemos clasificarlos en:

- Permanentes: disgenesias (agenesias, hipoplasias, ectopias) dishormonogenesis.

	Eco, gamma y morfología tiroidea	AF de HC hermanos tíos	AF de HC padres
HC AISLADO			
	Eutópico con test perclorato -	TSH-R (hipoplasia) TG (bocio)	PAX 8
	Eutópico con test perclorato +	TPO,DUOX 2/ DUOXA2 +/- TG	
	Eutópico, sin imagen en gamma	SCL5A5/NIS, TSH-R (hipoplasia)	
HC ASOCIADO A:			
sordera	eutópico	SCL26A4/PDS	
Talla baja, obesidad, hipocalcemia	eutópico		GNAS
Fisura palatina, alteraciones cabello	Agenesia/hipoplasia	FOXE1	
Agenesia renal, alt.tracto UG	Agenesia/hipoplasia/ eutópico/ectópico	PAX8	PAX8
Malf. cardiacas			
Coreoatetosis, alt. neurológica	Agenesia/hipoplasia/ eutópico	NKX2-1	NKX2-1
Alt. pulmonares: enf. membrana hialina en rn a término, enf. pulmonar intestinal	Agenesia/hipoplasia/ eutópico	NKX2-1	NKX2-1
Malf. cardiacas	Agenesia/ectopia	NKX2-5	NKX2-5
Tabla adaptada ⁹			

- Transitorios: por paso transplacentario de ac. antitiroideos de madre con hipotiroidismo autoinmune, inducido por drogas administradas al neonato o a la embarazada, por deficiencia materna de yodo durante el embarazo, que en los casos severos da lugar al cretinismo endémico.

Todo resultado positivo ha de ser enviado de forma inmediata a las unidades de seguimiento para su confirmación diagnóstica e instauración de tratamiento será coordinado por unidades de referencia de endocrinología pediátrica.

El estudio de confirmación incluye los siguientes pasos:

- **Anamnesis:** Antecedentes familiares (enfermedades tiroideas, autoinmunes, sorderas) antecedentes perinatales (edad gestacional, tipo de parto, Apgar, fármacos administrados durante el embarazo incluido yodo y contrastes yodados)
- **Exploración física:** Antropometría neonatal, malformaciones asociadas sugerivas de alteración genética (frecuencia del 10% de los casos) (1/1000): cardíacas (foramen oval, estenosis pulmonar), pulmonares (distress respiratorio > 24 h), neurológicas (hipotonía), faciales (fisura palatina, labio leporino, pelo ralo), renales (agenesia renal unilateral, ureterocele).
- **Analítica:** niveles séricos de TSH, T4L, tiroglobulina (TGB), anticuerpos antitiroideos (antitiroglobulina, anti microsomaes o antiperoxidasa, anti TSI). Si el valor de TSH está elevado y el de T4L bajo se trata de un hipotiroidismo primario. En función del valor de T4L hablaremos de hipotiroidismo leve si está entre 0,7-1,1 ng/dl, moderado 0,4- 0,6 ng/dl o grave < 0,4 ng/dl. La tiroglobulina informa de la presencia o ausencia de tejido tiroideo. En las agenesias tiroideas su valor es muy bajo o indetectable (< 3 ng/ml), en las ectopias puede ser normal o elevado y en las dishormonogénesis varía en función de la etiología.
- **Estudios radiológicos y de medicina nuclear:**
- **Ecografía tiroidea:** Informa de la forma, localización y tamaño de la glándula. En los tiroides ectópicos la Eco doppler es más sensible que la ecografía convencional para ubicar el tejido tiroideo (presencia de una zona de hiperaflujo vascular). El volumen se calcula en cada lóbulo tiroideo por separado, y según la fórmula de un elipsoide = $\pi^* / 6 \times \text{longitud} \times \text{altura} \times \text{profundidad}$ * $\pi = \text{número pi}^{10}$. Según los autores el rango de normalidad para los neonatos varía de $0,84 \pm 0,38 \text{ ml}$ a $1,62 \pm 0,41 \text{ ml}$.
- **Gammagrafía tiroidea:** los radiotrazaadores utilizados son el ^{99m}Tc y el ^{123}I . El segundo es más específico, permite diagnosticar lo defectos de organificación y realizar posteriormente el test de descarga con perclorato¹¹. Se considera normal una captación: 1) a las 24 h, de un 15-30%; 2) a las 6 h, el 50% de la captación de las 24 h; 3) a las 2 h, el 25% de la captación de las 24 h. Puede dar falsos negativos, a pesar de existir una glándula tiroidea in situ, en casos de exceso de exposición a compuestos yodados, en las mutaciones inhibidoras del receptor de TSH, en las del gen NIS, o en la presencia de ac. maternos bloqueadores del receptor de TSH. Ha de realizarse antes de iniciar el tratamiento o en los primeros 7 días (1/1000), pero nunca ha de ser una condición para retrasar el inicio del mismo. Una adecuada aproximación diagnóstica requiere la realización de eco y gamma, no siendo excluyente una de la otra. (1/1000)¹².
- **Test de descarga de perclorato:** Permi-

te identificar los trastornos de organificación del yodo (IOD). Está indicado en los casos con tiroides in situ asociados a: hiperplasia tiroidea, valores elevados de tiroglobulina o si existen antecedentes familiares de patología tiroidea.

- ° Tras la realización de una gammagrafía con ^{123}I en la que la captación es normal o aumentada, se administra perclorato (iv o vo) (dosis vo: < 2 años: 10 mg, 2-12 años: 200 mg, > 12 años: 400 mg), y a las 2 horas, se valora la cantidad de ^{123}I , que a nivel tiroideo, ha sido desplazado por el perclorato. Unas descargas > 10% indican defectos de la organificación: se considera un déficit total si es > 90 % y parcial si se encuentra entre un 10-90%. Algunos autores difieren en este punto de corte y lo sitúan en > 50%, 10-50% respectivamente.
- *Otros estudios:* a realizar en los 3 primeros años de vida: 1) eco cardio al diagnóstico; 2) revisión oftalmológica (no solo agudeza visual); 3) potenciales evocados auditivos: después del primer mes y antes de la escolarización a los tres años de edad. (2/000).

Tratamiento:

- *Indicaciones:* 1) se iniciará lo antes posible, siempre dentro de los primeros 15 días de vida o inmediatamente después de la confirmación diagnóstica en suero en los niños diagnosticados en un segundo test (1/000); 2) se iniciará forma inmediata si el valor de T4L en suero es bajo, independientemente del valor de TSH (1/000), o si el valor de TSH > 40 mU/l en papel de filtro, independientemente del valor de T4 (1/000), en este caso se realizará extracción en sangre previa al comienzo, pero no se esperará a los resultados; 3) podría retrasarse el inicio del tratamiento

1-2 días hasta resultado de determinaciones en plasma si el valor de TSH en sangre total es < 40 mU/l (1/000), aunque reseña que con valores de TSH > 20mU/l la mayoría de los clínicos abogan por tratarlo independientemente de los valores de T4L. (2/000); 4) si la TSH se encuentra entre 6-20 mU/l de forma mantenida durante 3-4 semanas, los valores de T4 en rango y el niño está asintomático: se realizarán estudios radiológicos, y si éstos son normales, contempla dos vías a consensuar con la familia: a) iniciar tratamiento y mantenerlo hasta los tres años de vida en los que se suspenderá para reevaluarlo, b) no tratar y realizar extracción analítica a las 2 semanas (2/000).

- *De elección:* *levotiroxina*, preferible comprimidos a jarabe, y marca comercial a genéricos. En ayunas (30 minutos antes de una ingesta, en una cucharadita disuelto agua o leche materna, intentando administrarla del mismo modo y a la misma hora todos los días. La soja, el hierro, el calcio y los antiácidos que contienen hidróxido de aluminio interfieren la absorción. Dosis inicial de 10-15 mcg/ kg/ día (1/000). En los casos de hipotiroidismos severos comenzar con dosis más altas y en los moderados/leves más bajas. En niños con insuficiencia cardiaca comenzar con la mitad de dosis e ir aumentando cada 2 semanas en función de los valores de T4L (2/000). Si no fuera posible su administración vía oral, se administraría vía intravenosa un 80% de la dosis oral ((1/000). Es recomendable dar a los padres instrucciones por escrito al inicio (1/000).
- *El objetivo* es normalizar los niveles de T4 a los 15 días y de TSH en el primer mes, y mantener T4L en rango medio alto y TSH en rango medio bajo durante estos tres años (1/000). Se evitarán niveles de TSH < 0,05 mU/L

- *La monitorización del tratamiento:* se realiza mediante determinaciones periódicas de TSH y T4L. Se realizarán en ayunas y con un intervalo mínimo entre la última toma de medicación y la determinación de 4 horas (1/000) y con la siguiente periodicidad de los controles analíticos (1/000):
 - A los 15 días de iniciar el tratamiento, o si en dicho control no se hubieran normalizado los valores de TSH se realizarán cada 15 días hasta la normalización de dicho parámetro.
 - Durante el primer año de vida cada 1-3 meses – durante el segundo y tercer año de vida cada 2-4 meses - hasta finalizar el crecimiento cada 3-12 meses y a las 4-6 semanas de un cambio de dosis.

Reevaluación:

Permite valorar si estamos ante un hipotiroidismo congénito o transitorio (1/3 del total de los hipotiroidismos) y realizar el estudio etiológico. Se evaluará a partir de los tres años de edad, que es cuándo la mielinización del sistema nervioso central se ha completado. Está indicado en los tiroides in situ no diagnosticado inicialmente de hipotiroidismo permanente (dishormonogénesis no confirmada por estudio genético o DUOX 2 en heterozigosis, o síndrome de Pendred) o sin diagnóstico definitivo al inicio del tratamiento. Y no es necesario realizarlo en las atiretosis confirmadas por eco y gammagrafía, o en los tiroides ectópicos. Se podría realizar la reevaluación a menor edad si los datos obtenidos orientan hacia una forma transitoria (exposición a compuestos yodados, paso transplacentario de anticuerpos anti tiroideos maternos) (Tabla 1).

Función tiroidea del prematuro

Las primeras diferencias con el rn a término aparecen ya en el momento perinatal y son debidas a la propia maduración fisiológica. Aunque la capacidad para sintetizar T4, T3, tiroglobulina (TGB) y concentrar yodo comienza antes, los valores de T4 y T4L en sangre de cordón no aumenta claramente hasta la 20^a-24^a semana, por lo que la contribución tiroidea en el momento del nacimiento es mucho menor en prematuros que en recién nacidos a término.

Por otra parte, si bien los cambios postnatales en los valores séricos de TSH, T4L, T4L y T3 en el prematuro son cualitativamente similares a los del rn a término, cuantitativamente son inferiores. Se debe en su mayor parte a la inmadurez del eje hipotálamo-hipofiso-tiroideo, más significativo a menor edad gestacional y son mayoritariamente transitorias.

En un estudio realizado en 72 neonatos se encontraron los siguientes rangos^{13,14}.

Pasada la primera semana de vida, se observa un ascenso progresivo de los valores de T4 y T3 que alcanzan el rango de normalidad de los rn a término entre la 3^a-6^a semana de vida en los prematuros <28 semanas¹⁵, mientras que en los de edad gestacional de 30^a-35^a semanas, los valores se solapan con los del rn a término a partir de la 2^a semana de vida¹⁶.

Por lo tanto, el grupo de mayor riesgo es el de EG < 28 semanas, de entrada estos niños parten de unas concentraciones séricas de hormonas tiroideas más bajas, un

Edad gestacional	24-27 semanas	28-30 semanas	31-34 semanas
1 h de vida	TSH 8 mU/L	TSH 20 mU/L	TSH 23 mU/L
24 horas de vida	T4L 1,5 ng/dl	T4L 2,1 ng/dl	T4L 2,3 ng/dl

Tabla 1. Diagnóstico etiológico en función de las exploraciones complementarias.

TIROIDES DISPLÁSICO O ECTÓPICO					
ETIOLOGÍA	GAMMAGRAFÍA	ECOGRAFÍA	Tg	Test perclorato	CARACTERÍSTICAS
Agenesia	No capta	No imagen	↓/nula < 2 µg/l	NI	
Hipoplasia Hemiagenesia	↓ tamaño	↓ tamaño	Variable	NI	Hemiagenesia: más frecuente de LTI y que curse con función tiroidea normal.
Ectopia	↓ tamaño Localización no habitual Con ^{99m} Tc el tiroides lingual puede dar falso negativo.	Loc. no habitual / agenesia	variable↓/ N/↑	NI	En agenesias y ectopias pensar en alt. de factores de transcripción: PAX8, NKX2.5 (asocia defectos cardíacos). FOXE1(asocia alteraciones del cabello, del paladar y labio leporino).
TIROIDES IN SITU					
ETIOLOGÍA	GAMMAGRAFÍA (captación)	ECOGRAFÍA	Tg	Test perclorato	CARACTERÍSTICAS
Resistencia a la TSH	disminuida	N/↓	N/↑	NI*	Diversidad de fenotipos: de hipertirotropinemia asintomática a hipotiroidismo congénito.
Alta transporte/captación I ² (gen NIS)	No capta/↓	N/↑ Bocio tardío	↑	NI	↓ captación de ¹²³ I en gl salival. Cociente I ² saliva/suero < 20.
Alt. organificación (gen TPO)	N/↑	Bocio	↑	positivo (> 90%)	Es la dishormonogénesis más frecuente.
Alt. síntesis Tg	N/↑	Bocio grande: hiperplásico/ Multinodular. Puede ser congénito.	↓ en las cuantitativas ↑ en las cualit.	negativo	Albúmina yodada en sangre positiva. Yodopeptidos de bajo peso molecular en orina >5%. El test de perclorato puede ser positivo en niños pequeños en los que el bocio no se ha desarrollado aun.
Síndrome de Pendred	↑	N/↑	↑	positivo	Sordera que puede manifestarse a lo largo de la infancia. Gran variabilidad fenotípica inter e intrafamiliar.
Alteración dehalogenasa (DHEAL 1)	↑↑	N/↑		negativo	Presencia de DIT MIT en orina. Puede expresarse de manera diferida y no detectarse en el cribado neonatal.
NI – no indicado					

eje hipotálamo-hipófiso-tiroideo más inmaduro, y se ven privados, de forma precoz, del aporte materno de hormonas y yodo. A lo que se unen factores que agravan aún más esta situación como son: la deficiencia o exceso de yodo y una menor retención tiroidea del mismo, una baja síntesis de TBG, patología neonatal grave y multiorgánica y el uso de medicaciones que alteran el eje hipotálamo-hipófisis-tiroideo.

Es por ello que se consideran recién nacidos a riesgo de presentar alteraciones de la función tiroidea los siguientes grupos: EG < 32 semanas y/o peso al nacer < 1.500 g, EG < 37 semanas que precisa ingreso en UCI, rn con patología neonatal grave que precisa administración de medicaciones que pueden alterar la función tiroidea (Tabla 2), nutrición parenteral exclusiva y rn expuesto a desinfectantes o contrastes yo-

dados. Aunque por distintas causa, se incluirían en este grupo gemelos univitelinos, hijos de madre con patología tiroidea auto-inmune y niños con síndrome de Down.

La deficiencia hormonal puede dar lugar a las siguientes alteraciones:

- *Hipotiroxinemia*: niveles bajos de T4L y T4 no acompañados de niveles elevados de TSH. Es la más frecuente y suele ser transitoria, normalizándose los valores a los 6-8 semanas. Tiene una relación directamente proporcional a la edad gestacional. Puede manifestarse hasta en un 50 % de los menores de 28 semanas.
- *Hipotiroidismo primario*: valores bajos de T4L asociados a aumento compensatorio de TSH, relacionado con la inmadurez de la glándula tiroidea y

Tabla 2. Medicaciones que pueden alterar la función tiroidea.

MEDICACIÓN	EFECTO EN LA FC TIROIDEA
Dopamina* (dosis > 1 mcg/kg/min) Glucocorticoides	↓ secreción TSH
Betabloqueantes Propiltiouracilo Amiodarona	↓ conversión T4 a T3
Amiodarona	↓ síntesis y liberación de hm tiroideas
Octeótrido	↓ secreción hormonas tiroideas
Fenobarbital, carbamacepina	↑ metab. T4
Furosemida Heparinas Lípidos iv Corticoides Carbamacepina	↓ unión de T4 a TGB
Sulfato ferroso Colestiramina	↓ absorción intestinal de L-T4 oral
Contrastes y desinfectantes yodados	Bloquea incorporación de yodo a Tg y liberación de T4

*El efecto de la dopamina se inicia a partir de las 12 horas, y a las 24 horas de suspenderla se observa un efecto rebote.

más prevalente en los < 1.500 g. La deficiencia de yodo es un factor coadyuvante.

- *Hipertirotropinemia:* persistencia de valores aumentados de TSH, hasta alcanzar un nuevo equilibrio, tras normalizarse las cifras de T4L. Suelen encontrarse entre 6-15 mU/L, descrita en un 1% de los < de 1.500 g, puede evolucionar a forma transitoria hasta en un 30 % de éstos.

A pesar de tratarse de alteraciones eminentemente transitorias, la duda surge al plantearse los posibles efectos a largo y medio plazo de estos valores bajos de T4 en distintos parámetros (rendimiento académico, coeficiente intelectual, ganancia de peso, perímetro cefálico)¹⁷⁻¹⁹.

Mejoran dichos parámetros al instaurar tratamiento en las hipotiroxinemias? Deberían tratarse las elevaciones tardías de TSH?, es necesario realizar un 2º cribado metabólico?^{20,21}.

En el programa de cribado neonatal de Rhode Island, de los 19 casos detectados en una 2ª prueba de cribado realizada a prematuros, deciden no tratar a los 16 que presentaban valores de TSH en suero < 50 mU/l y realizar solamente seguimiento analítico. En todos ellos los valores de TSH se normalizaron de media a los 51 días de vida (rango 22-121 días de vida).

Un resultado totalmente distinto es el observado por Vigone en Italia: tratan a los 24 pretérminos detectados en el programa de cribado, de los cuales 19 se identifican en un 2º test con un cutoff de TSH en sangre total > 5 mU/L. Tras reevaluarlos a los 3 años: 5 presentan un hipotiroidismo primario permanente (TSH en suero > 10 mU/L, T4L en rango), 5 una hipertirotropinemia (TSH de 5.5 a 9.2 mU/L, T4L en rango) y 11 casos presentan función tiroidea normal.

A pesar de no existir una postura consensuada, y a la espera de trabajos que aclaren esta cuestión, no se recomienda suplementar con levotiroxina de forma rutinaria, aunque sí realizar seguimiento analítico además del cribado neonatal, e instaurar tratamiento en los casos con valores bajos mantenidos. Los parámetros más útiles para su diagnóstico (Tabla 3) y seguimiento son la TSH y la T4L, ya que los valores de T4t pueden estar alterados debido a la reducción de la TGB relacionada con patologías asociadas.¹

Se recomienda realizar determinaciones séricas de TSH, T4L a los 15 días en los grupos de riesgo comentados previamente, y en función de los resultados optar por una u otra acción.

Con valores de TSH > 10 mU/L en dos determinaciones iniciar tratamiento independientemente del valor de T4L.

- Con TSH entre 5-10 mU/L valorar T4L:
 - Si T4L < 0,8 ng/dl repetir en 24-48 h y si en dos determinaciones persiste en ese rango iniciar tratamiento.
 - Si T4L > 1 ng/dl repetir al alta.
 - T4L entre 0,8-1 ng/dl repetir en 15 días.
- En cada determinación valorar las posibles causas subyacentes, y si existe alguna alteración repetir analítica en 7-15 días.
- En los < 1.500 g con valores normales a los 15 días repetir determinación al alta.

El tratamiento de elección es la levotiroxina oral. Según los datos disponibles, en el caso de las hipotiroxinemias transitorias, una dosis de 4-6 µg/kg/día durante 4-6 semanas parece abarcar el periodo de máxima vulnerabilidad. Tras suspenderlo continuar realizando seguimiento analítico. El objetivo es mantener niveles de T4L entre 0,8-2,7 ng/

Tabla 3. Valores hormonales de referencia según edad gestacional y días de vida¹⁴.

E. gestacional (semanas)	Días de vida	T4I (ng/dL)	T4 (mcg/dL)	T3 (g/dL)	TSH (mU/L)
23-27 S	En cordón	1.28 ± 0.4	5.4 ± 2.0	20 ± 15	6.8 ± 2.0
	7 d	1.47 ± 0.6	4.0 ± 1.8	33 ± 20	3.5 ± 2.6
	14 d	1.45 ± 0.5	4.7 ± 2.6	41 ± 25	3.9 ± 2.7
	28 d	1.50 ± 0.4	6.1 ± 2.3	63 ± 27	3.8 ± 4.7
28-30 S	En cordón	1.45 ± 0.4	6.3 ± 2.0	29 ± 21	7.0 ± 3.7
	7 d	1.82 ± 0.7	6.3 ± 2.1	56 ± 24	3.6 ± 2.5
	14 d	1.65 ± 0.4	6.6 ± 2.3	72 ± 28	4.9 ± 11.2
	28 d	1.71 ± 0.4	7.5 ± 2.3	87 ± 31	3.6 ± 2.5
31-34 S	En cordón	1.49 ± 0.3	7.6 ± 2.3	35 ± 23	7.9 ± 5.2
	7 d	2.14 ± 0.6	9.4 ± 3.4	92 ± 36	3.6 ± 4.8
	14 d	1.98 ± 0.4	9.1 ± 3.6	110 ± 41	3.8 ± 9.3
	28 d	1.88 ± 0.5	8.9 ± 3.0	120 ± 40	3.5 ± 3.4
≥ 37 S	En cordón	1.41 ± 0.3	9.2 ± 1.9	60 ± 35	6.7 ± 4.8
	7 d	2.70 ± 0.6	12.7 ± 2.9	148 ± 50	2.6 ± 1.8
	14 d	2.03 ± 0.3	10.7 ± 1.4	167 ± 31	2.5 ± 2.0
	28 d	1.65 ± 0.3	9.7 ± 2.2	176 ± 32	1.8 ± 0.9

Método empleado; RIA (radioinmunoensayo)

dl y de TSH entre 0,4-4 mUI/L. Se realizarán controles analíticos cada 15 días o antes si el niño está clínicamente inestable²².

En los hipotiroidismo congénitos con elevaciones tardías y mantenidas de TSH se tratará con las mismas dosis que en el rn a término (10-15 mg/kg/día)¹⁴.

Rn a riesgo que precisa monitorización de la función tiroidea

Alteraciones del yodo

El recién nacido prematuro tiene unos requerimientos mayores de yodo. El parto, por una parte, supone una interrupción precoz de los aportes maternos a través de la placenta, y por otra, tiene lugar antes de que el tiroides fetal haya almacenado cantidades suficientes de yodo tanto para

sintetizar hormonas tiroideas como para hacer frente al aumento de necesidades en la vida postnatal.

Con el doble objetivo de conseguir una tioxinemia materna adecuada y unos aportes óptimos que faciliten la síntesis de hormonas tiroideas y la acumulación en la glándula fetal, la ingesta materna de yodo ha de ser superior 250 µg/día, y no exceder los 500 µg/día. Por lo que se recomienda administrar a las madres suplementos diarios de 150 µg de yodo en forma de yoduro potásico, comenzado preferiblemente antes de la concepción²³.

Los aportes mínimos de yodo recomendados en el rn a término han de ser de 15 µg/kg/día y de 30 µg/kg/día en el prematuro (Tabla 4).

Tabla 4. Recomendaciones mínimas de yodo OMS- UNICEF-ICCID-2007.

GRUPO	EDAD	RDA
Prematuro Rn a término		>30 µg/kg/día 15 µg/kg/día
Niños	6-12 meses 1-3 años 4-6 años 7-10 años	90 µg/día 90 µg/día 90 µg/día 120 µg/día
Adultos		150 µg/día
Embarazadas y madres lactantes		250-350 µg/día

- Rn con deficiencia de yodo: las situaciones asociadas que predisponen a esta deficiencia son: la fluidoterapia exclusiva, la alimentación parenteral exclusiva o con fórmulas con escaso contenido en yodo. Mientras que la alimentación parenteral aporta un 1 µg/ml de yodo, cantidad insuficiente para satisfacer las recomendaciones, la lactancia materna exclusiva, si la madre lactante ingiere los suplementos de yodo recomendados, asegura unos niveles adecuados. Las fórmulas específicas de prematuro han de contener el doble de yodo que las fórmulas de inicio (20 µg/ 100 ml versus 10 µg/ 100 ml) para asegurar dichos aportes.
- Rn con exceso de yodo: un aporte excesivo puede bloquear la síntesis de hormonas tiroideas. Se consideran nocivas cantidades de 100 a 1000 veces superiores a las recomendadas, situación que se suele asociar a: uso de desinfectantes yodados, realización de cateterismo con contraste yodado, uso de contraste yodado para estudios radiológicos. El Betadine® contiene 10.000 mcg de yodo/ml y los contrastes yodados radiológicos entre 320.000- 380.000 mcg/ml²⁴.
- Rn con patología grave (sd t3 baja): en este grupo el síndrome de T3 baja de-

bido a su enfermedad es una entidad frecuente, a lo que se une el uso de medicaciones que alteran la función tiroidea. Se define por valores bajos de T3 y T4, sin aumento compensatorio de TSH y con valores de T3 reversa elevados. La aparición de las alteraciones tiroideas sigue un orden cronológico²⁵, a las pocas horas de la cirugía o del inicio del proceso descienden los valores de T3 debido a una disminución de la conversión periférica de T4 a T3 y por el contrario, aumenta el paso de T4 a T3 reversa. Si la enfermedad se prolonga y especialmente si precisa cuidados intensivos, los valores de T4 descienden, mientras que la TSH se mantiene en rango normal. El descenso de T4 está relacionado con la gravedad de la situación, y es debido a un descenso en las proteínas transportadoras por lo que los valores de T4 libre se mantienen inicialmente (Figura 1).

Por lo tanto, y debido a que dicho perfil orienta a una respuesta adaptativa a la situación de hipercatabolismo, no se aconseja: ni tratar a estos pacientes salvo sospecha fundada de un hipotiroidismo central, ni realizar de forma rutinaria estudio de la función tiroidea²⁶.

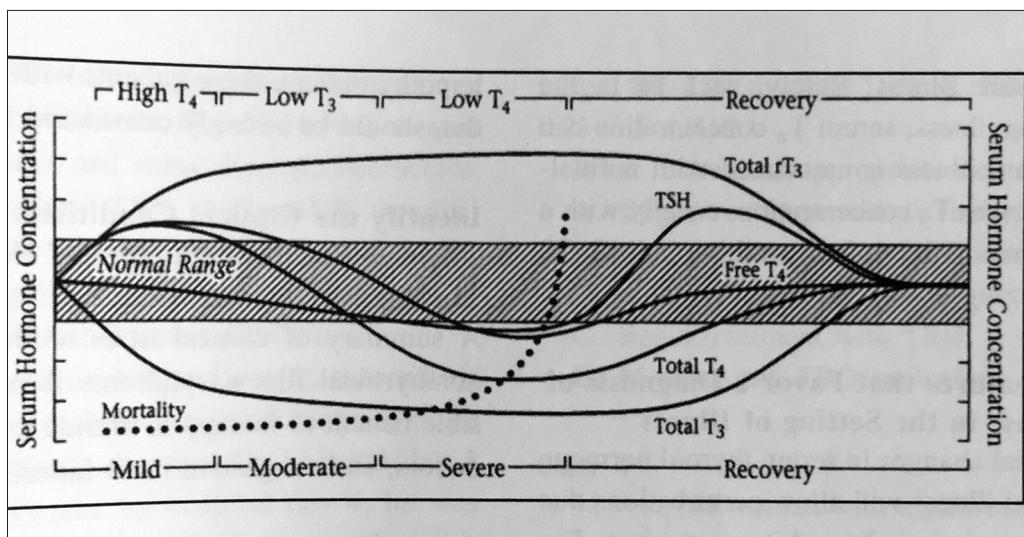


Figura 1. Cambios en el perfil sérico de hormonas tiroideas según la gravedad y recuperación de las mismas. Imagen procedente de: Brent GA. Nonthyroidal Illness Syndrome: to treat or not? ENDO 2016, Meet- the- Professor, Clinical case management. ISBN 978-1-943550-02-9. pages 338-347.

En caso de rn sometidos a transfusiones en las primeras 48 horas de vida se aconseja posponer la determinación sérica de hormonas tiroideas: 72 horas si se transfundió concentrado de hematíes, y 8 días si se transfundió plasma²⁷.

Hijo de madre con hipotiroidismo durante la gestación

La presencia de hipotiroidismo está relacionado con complicaciones obstétricas y alteraciones del desarrollo neurológico fetal.

Se define hipotiroidismo subclínico como valores de TSH por encima del rango aconsejado según trimestre de gestación, con valores en rango de T4L. El límite superior de los rangos aceptados en la actualidad son: TSH de 2,5 mU/l en el 1º trimestre, 3 mU/l en el 2º trimestre, y 3-3,5 mU/l en el 3º trimestre.

La hipotiroxinemia aislada (hT) viene definida por valores de T4L baja, según autores

por debajo de P3 o P10 con TSH normal. A la esperar de rangos consensuados de valores de T4L por trimestre, la mayor parte de los estudios considera patológico un valor de T4L < 0,8 ng/dl en el 1º trimestre. La incidencia global de hipotiroidismo subclínico (HS) durante el embarazo es de un 2-2,5 % (aunque en algunas zonas, como en el norte de España alcanza un 13,7%)²⁸ mientras que en el caso de un hipotiroidismo franco es de un 0,2-0,5%. En lo que respecta a su origen, la principal causa en los países desarrollados es el hipotiroidismo autoinmune, y en el tercer mundo la deficiencia de yodo.

Si bien está suficientemente documentada la asociación entre hipotiroidismo franco, subclínico e hipotiroxinemia aislada con complicaciones obstétricas (abortos, partos pretérminos, diabetes gestacional, hipertensión o pre-eclampsia), la asociación alteraciones del neurodesarrollo con hipo-

tiroidismo subclínico no está tan clara, ni tampoco su mejoría con el tratamiento.

Debido a la falta de evidencia clínica en el momento actual las guías clínicas de las distintas sociedades: *American Thyroid Association* (ATA), *Endocrine Society* (ES) y *European Thyroid Association* (ETA), no recomiendan la realización de cribado universal que permita detectar el hipotiroidismo en el 1º trimestre de embarazo. En este punto la ETA matiza que a mayoría de los autores están a favor del cribado, y en concreto, la Asociación de Española Endocrinología. El protocolo a seguir sería medir la TSH al inicio del embarazo, y si estuviese elevado medir T4L y ac. antitiroideos. Inicialmente TPO ya que son los significativamente asociados a hipotiroidismo en la población general, y si fueran negativos solicitar ac. antiTg, en caso de ser también negativos el patrón ecográfico puede ser de ayuda para el diagnóstico de patología autoinmune²³.

Respecto al tratamiento del HS y la hT la ATA y la ET no encuentran argumentos a favor, ni en contra, y la ETA recomienda tratar el HS en los tres trimestres y la hT en el 1º trimestre. La dosis inicial en los casos de nuevo diagnóstico es de 1.20 µg/kg/día, y en los gestantes ya tratadas previamente aumentar la dosis entre un 25-50 %²³.

Igualmente tampoco existe una postura consensuada respecto al seguimiento del recién nacido de madre con hipotiroidismo autoinmune:

- En estudio prospectivo realizado en Madrid en el que se controla la función tiroidea de 81 hijos de madre con enfermedad tiroidea autoinmune (65 casos de tiroiditis autoinmune y 16 de hipertiroidismo)²⁹ propone controlar los valores de TSH y T4L sérica de las mujeres con enfermedad tiroidea auto-

inmune a las 48 h de vida, y si los valores de TSH son > 6 µU/ml (o con otro factor de riesgo asociado) hacer una segunda determinación entre la 2-4ª semana de vida.

- En un estudio observacional realizado en Israel³⁰ en el que se incluye a 18.507 niños menores de un año, sanos, con cribado neonatal normal, y a los que se realiza estudio de la función tiroidea: consideran un valor de TSH sérica > 7,4 mIU/l como *cutoff* para discriminar a pacientes a riesgo de desarrollar un hipotiroidismo franco, especialmente en niños < de 3 meses y con historia previa de hipotiroidismo materno, por lo que dicho grupo precisaría seguimiento clínico y analítico.
- En un estudio italiano realizado con 129 neonatos hijos de madre con tiroiditis autoinmune, con buen control durante la gestación, observan elevaciones transitorias de TSH durante el primer mes de vida, que en un 2,2 % es persistente y precisa tratamiento. Y proponen realizar una segunda determinación de función tiroidea, tras el cribado neonatal a las 48 h de vida, entre la 2-4ª semana de vida³¹.

Bibliografía

1. Rite S. Evaluación de los factores que influyen en la función tiroidea de los recién nacidos prematuros. XVIII Congreso Español de Medicina Perinatal; Ponencia neonatal: el tiroides perinatal:39-40.
2. LaFranchi S. Evaluation and management of neonatal Graves' disease. UpToDate April, 2016.
3. Clemente M. Hipertiroidismo en el embarazo. Recién nacido hijo de madre con enfermedad de Graves. Rev Esp Endocrinol Pediatr 2014;5,S2:35-40.

4. Levy-Shraga Y, Tamir-Hostovsky L, Bozyko V, Lerner-Geva L, Pinhas-Hamiel O. Follow-up of newborns of mothers with Graves' disease. *Thyroid : official journal of the American Thyroid Association* 2014;24:1032-9.
5. Stagnaro-Green A, Abalovich M, Alexander E, et al. Guidelines of the American Thyroid Association for the diagnosis and management of thyroid disease during pregnancy and postpartum. *Thyroid : official journal of the American Thyroid Association* 2011;21:1081-125.
6. De Groot L, Abalovich M, Alexander EK, et al. Management of thyroid dysfunction during pregnancy and postpartum: an Endocrine Society clinical practice guideline. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 2012;97:2543-65.
7. Kamijo K. TSH-receptor antibodies determined by the first, second and third generation assays and thyroid-stimulating antibody in pregnant patients with Graves' disease. *Endocrine journal* 2007;54:619-24.
8. Mayayo E. Hipotiroidismo congénito In: Pombo, ed. Tratado de endocrinología pediátrica 4^a edición: McGraw-Hill Interamericana; 2010:380.
9. Leger J, Olivieri A, Donaldson M, et al. European Society for Paediatric Endocrinology consensus guidelines on cribado, diagnosis, and management of congenital hypothyroidism. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 2014;99:363-84.
10. Clerc J. Imaging the thyroid in children. *Best practice & research Clinical endocrinology & metabolism* 2014;28:203-20.
11. Schoen EJ, Clapp W, To TT, Fireman BH. The key role of newborn thyroid scintigraphy with isotopic iodide (123I) in defining and managing congenital hypothyroidism. *Pediatrics* 2004;114:e683-8.
12. Clerc J, Monpeyssen H, Chevalier A, et al. Scintigraphic imaging of paediatric thyroid dysfunction. *Hormone research* 2008;70:1-13.
13. Murphy N, Hume R, van Toor H, et al. The hypothalamic-pituitary-thyroid axis in preterm infants: changes in the first 24 hours of postnatal life. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 2004;89:2824-31.
14. LaFranchi S. Thyroid physiology and cribado in preterm infants. *UpToDate* 2016.
15. Adams LM, Emery JR, Clark SJ, Carlton EI, Nelson JC. Reference ranges for newer thyroid function tests in premature infants. *The Journal of pediatrics* 1995;126:122-7.
16. Carrascosa A, Ruiz-Cuevas P, Potau N, et al. Thyroid function in seventy-five healthy preterm infants thirty to thirty-five weeks of gestational age: a prospective and longitudinal study during the first year of life. *Thyroid : official journal of the American Thyroid Association* 2004;14:435-42.
17. Ng SM, Turner MA, Gamble C, et al. An explanatory randomised placebo controlled trial of levothyroxine supplementation for babies born <28 weeks' gestation: results of the TIPIT trial. *Trials* 2013;14:211.
18. Van Wassenaer AG, Kok JH, Briet JM, van Baar AL, de Vijlder JJ. *Thyroid*

- function in preterm newborns; is T4 treatment required in infants < 27 weeks' gestational age? Experimental and clinical endocrinology & diabetes : official journal, German Society of Endocrinology [and] German Diabetes Association 1997;105 Suppl 4:12-8.
19. Van Wassenaer AG, Westera J, Houtzager BA, Kok JH. Ten-year follow-up of children born at <30 weeks' gestational age supplemented with thyroxine in the neonatal period in a randomized, controlled trial. Pediatrics 2005;116:e613-8.
20. Vigone MC, Caiulo S, Di Frenna M, et al. Evolution of thyroid function in preterm infants detected by cribado for congenital hypothyroidism. The Journal of pediatrics 2014;164:1296-302.
21. LaFranchi SH. Cribado preterm infants for congenital hypothyroidism: better the second time around. The Journal of pediatrics 2014;164:1259-61.
22. Ares S. Función tiroidea en la etapa fetal, neonatal y en el recién nacido prematuro. Necesidades de yodo. Rev Esp Endocrinol Pediatr 2014;5:13-22.
23. Lazarus J, Brown RS, Daumerie C, Hubalewska-Dydejczyk A, Negro R, Vaidya B. 2014 European thyroid association guidelines for the management of subclinical hypothyroidism in pregnancy and in children. European thyroid journal 2014;3:76-94.
24. Morreale G, Escobar F. El yodo durante la gestación, lactancia y primera infan-
- cia. Cantidades mínimas y máximas: de microgramos a gramos. An Esp Pediatr 2000 2000;53:1-5.
25. Brent . G, F, P. Meet-The-Professor: Endocrine Case Management: Nonthyroidal Illness Syndrome: To Treat or Not? Endocrine Society 2016.
26. Ross D. Thyroid function in nonthyroidal illness. UpToDate 2016.
27. Ares S. Tiroides y prematuro. Revista de hormona y factores de crecimiento 2008;XI.
28. Aguayo A, Grau G, Vela A, et al. Urinary iodine and thyroid function in a population of healthy pregnant women in the North of Spain. J Trace Elem Med Biol 2013;27:302-6.
29. Tembourey MC, Rivero, M. J., de Juan, J., Ares, S. Enfermedad tiroidea autoinmunitaria materna: repercusión en el recién nacido. Medicina clínica 2015;144:297-303.
30. Schushan-Eisen I, Lazar L, Amitai N, Meyerovitch J. Thyroid Functions in Healthy Infants during the First Year of Life. The Journal of pediatrics 2016;170:120-5 e1.
31. Rovelli R, Vigone MC, Giovanettoni C, et al. Newborn of mothers affected by autoimmune thyroiditis: the importance of thyroid function monitoring in the first months of life. Italian journal of pediatrics 2010;36:24.

Hipopituitarismo congénito

Marta Ferrer Lozano¹, María Victoria Borrás Pérez²

¹Hospital Infantil Universitario Miguel Servet. Zaragoza

²Hospital General de Granollers. Barcelona

El hipopituitarismo es un síndrome clínico que se define como la deficiencia total o parcial de una o varias hormonas adenohipofisarias (GH, TSH, ACTH, LH/FSH y/o prolactina) por afectación de la hipófisis o del hipotálamo. Cuando se asocian varios déficits hormonales se denomina deficiencia combinada o múltiple de hormonas hipofisarias o panhipopituitarismo.

El hipopituitarismo congénito es mucho menos frecuente que el adquirido (por causa tumoral, traumática, radioterapia, inflamatoria/infecciosa o vascular) y su incidencia se estima en 3 casos por millón de habitantes y año, con predominio en el sexo masculino (1.5:1-3:1).

Aunque en muchos de los casos se diagnostica en el periodo neonatal, hay pacientes que no presentan manifestaciones clínicas hasta la primera infancia o incluso de forma más tardía, en función de los déficits hormonales que se presenten y de su severidad. Dichos déficits pueden aparecer de forma secuencial a lo largo de los años por lo que es importante una evaluación continua del eje hipotálamo-hipofisario.

Etiología

En el periodo neonatal el hipopituitarismo puede ser causado por accidentes perinatales (parto de nalgas, anoxia perinatal) o presentarse asociado a malformaciones del sistema nervioso central (anencefalia, holoprosencefalia, anomalías de la línea media cerebral etc).

Muchos casos de hipopituitarismo congénito tienen una causa genética y se deben a mutaciones que afectan a distintos factores de transcripción hipofisarios implicados en la organogénesis de la glándula y en la diferenciación de las distintas líneas celulares de la adenohipófisis. Los factores de transcripción más conocidos son PROP1, POU1F-1 (previamente denominado PIT1), HESX1, LHX3 y LHX4. En las últimas décadas se han descubierto otros factores implicados en el hipopituitarismo como SOX3, OTX2, SOX2 y GLI2, con grados variables de correlación genotipo-fenotipo y una gran heterogeneidad en su presentación clínica^(1,2).

Mutaciones en PROP1 y POUF1 causan únicamente falta de desarrollo de la glán-

dula hipofisaria, sin embargo otros factores de transcripción están implicados además en la embriogénesis de otros órganos por lo que al hipopituitarismo se asociarán anomalías extrapituitarias (de línea media cerebral, vía óptica y globos oculares, oído interno y/o columna cervical) y en muchos casos retraso mental.

Cuando al hipopituitarismo se asocian anomalías del nervio óptico y defectos de la línea media cerebral (agenesia de cuerpo calloso y/o ausencia de septo pelúcido) se habla de displasia septo-óptica o síndrome de De Morsier.

El patrón de herencia es variado, pudiendo ser autosómico dominante, recesivo o ligado al X, lo que explicaría su mayor incidencia en varones. A pesar de que en los últimos años se ha avanzado en el conocimiento de nuevas alteraciones genéticas causantes de hipopituitarismo congénito, en el 80-90% de los casos la etiología continua siendo desconocida⁽³⁾. Existe una correlación genotipo/fenotipo entre las diferentes alteraciones genéticas, la presencia de déficits hormonales y los hallazgos en la neuroimagen. Tabla 1.

La forma de presentación clínica es muy variable con diferente fenotipo clínico y bioquímico incluso entre pacientes de la misma familia con la misma mutación.

Presentación clínica en el periodo neonatal

Las manifestaciones clínicas del hipopituitarismo dependen, además de la localización de la lesión, del tipo de patología responsable o asociada, de las hormonas afectadas y del momento en que se instaura la deficiencia. La falta de hormona de crecimiento (GH) puede ocasionar, en el periodo neonatal, hipoglucemias, ictericia prolongada y micropene en el varón.

Los niños afectos de panhipopituitarismo congénito presentan al nacimiento una talla normal, lo que confirma que el crecimiento fetal es independiente de la acción de la GH. El hipocrecimiento puede ponerse de manifiesto precozmente en las formas más severas, con disminución de la velocidad de crecimiento y caída del percentil de talla a partir de los 6-12 meses de vida.

Hipoglucemia

El cuadro se cataloga frecuentemente de hipoglucemia neonatal transitoria autolimitada durante los primeros 7 días de vida. Se debe a la existencia de unas reservas energéticas limitadas, a un excesivo consumo periférico con agotamiento precoz de dichas reservas y a una inmadurez del sistema hipotálamo hipofisario responsable de la secreción de hormonas de contrarregulación (cortisol y hormona de crecimiento, fundamentalmente). Las hipoglucemias neonatales transitorias son mucho más frecuentes en prematuros, recién nacidos de bajo peso, hijos de madre diabética, recién nacidos con sepsis, hipoxia y dificultad respiratoria. Las causas más frecuentes de hipoglucemia persistente en el recién nacido, lactante y durante los primeros dos años de vida son el hiperinsulinismo, los déficits enzimáticos, y las deficiencias de hormonas de contrarregulación.

La hipoglucemia neonatal secundaria a panhipopituitarismo sigue al hiperinsulinismo, como causa endocrinológica de hipoglucemia en orden de frecuencia. Se trata de una hipoglucemia que aparece precozmente en la primera o segunda hora de vida, siendo intensa pero fácil de controlar con un aporte enteral o parenteral de hidratos de carbono del orden de 6 a 8 mg/kg/minuto, lo que la diferencia del hiperinsulinismo. La facilidad de su control, ya que al introducir la alimentación normal generalmente desaparece, conlleva que muchas veces se catalogue como transitoria y que

Tabla 1. mutaciones más frecuentes y su forma de presentación.

Factor de transcripción	Herencia	Déficits hormonales	Anomalías asociadas posibles
PROP1	AR	GH, PRL, TSH,LH, FSH,ACTH	Possible hiperplasia hipofisaria
POU1F1	AR/AD	GH, PRL, TSH	
HESX1	AD/AR	GH, LH, FSH, TSH, ACTH	Displasia septo-óptica Diabetes insípida
LHX3	AR	GH, PRL, TSH, LH, FSH	Anomalías de la columna cervical, retraso mental
LHX4	AD	GH, TSH, ACTH	Anomalías del cerebelo y de la línea media, Arnold-Chiari Fallo cardiaco
SOX3	Ligado a X	GH, resto variable	Retraso mental, hipoplasia de cuerpo calloso
OTX2	AD	GH, PRL, TSH	Microftalmia / anoftalmia, hipoplasia dental, retraso mental
GLI2	AD	GH, resto variable	Holoprosenecefalia, anomalías de la línea media
SOX2	AD	GH, TSH,ACTH, LH, FSH	Microftalmia / anoftalmia, atresia de esófago, hipoplasia cuerpo calloso, retraso mental

el diagnóstico se haga tardeamente con graves consecuencias (déficits neurológicos e incluso muerte). La hipoglucemia del panhipopituitarismo cursa habitualmente con cetonuria y sin respuesta al glucagón, dado el bajo depósito de glucógeno hepático. Fuera del período neonatal inmediato se trata de una hipoglucemia que aparece en situaciones de ayuno prolongado. La hipoglucemia es secundaria a la deficiencia de cortisol y en segundo término a la de hormona de crecimiento. Tanto el cortisol como la hormona de crecimiento aumentan la glucemia al limitar por un lado la utilización periférica de glucosa y por otro estimular la neoglucogénesis. El déficit selectivo de GH no parece suponer un riesgo severo de hipoglucemias aunque este hecho sea

repetidamente publicado. Niños con ausencia congénita y selectiva de GH por delección del gen codificador para la GH se han desarrollado con una inteligencia normal, lo que hace presumir que no sufrieron hipoglucemias severas. En cambio sí que es un riesgo seguro el déficit combinado de ACTH y GH especialmente en el período neonatal, a lo largo de los primeros cinco años de vida y cuando existe un período previo de ayuno prolongado.

La hipoglucemia es una de las principales causas de muerte en el niño afecto de hipopituitarismo congénito. Este dato es de suma importancia porque estas muertes de causa endocrinológica son potencialmente prevenibles.

El déficit agudo de ACTH se correlaciona los síntomas de mayor gravedad, con hipotensión, shock, vómitos, hipoglucemia e hiponatremia con niveles normales de potasio. Los pacientes en tratamiento sustitutivo con hidrocortisona por deficiencia de ACTH son incapaces de incrementar los niveles de cortisol ante una infección, traumatismo o cirugía, requiriendo dosis suplementarias de corticoides frente a todas estas situaciones. Incluso a la edad de 8 años, un niño afecto de panhipopituitarismo congénito y en tratamiento sustitutivo puede fallecer como consecuencia de una grave hipoglucemia matutina, cuando no se administran dosis adicionales de hidrocortisona, ante una mínima situación de estrés (fiebre en el contexto de una probable enfermedad viral) unido a un ayuno de varias horas.

Afectación hepática

La asociación entre panhipopituitarismo y disfunción hepática fue descrita por primera vez en el año 1956. Sin embargo, su etiopatogenia continua siendo poco conocida. Aunque la afectación hepática se manifiesta habitualmente como ictericia colostásica con aumento de la bilirrubina conjugada, también se han descrito casos de panhipopituitarismo que cursan con ictericia neonatal persistente, a expensas de bilirrubina no conjugada.

Se ha atribuido fundamentalmente al déficit de cortisol y/o GH que retrasaría la maduración fisiológica de la síntesis y transporte de los ácidos biliares o a la deficiencia de hormonas tiroideas cuando la hiperbilirrubinemia es a expensas de bilirrubina indirecta. El tratamiento sustitutivo precoz con hidrocortisona y tiroxina normaliza en pocas semanas la colestasis y la cifra de transaminasas. Aunque existe la posibilidad de resolución espontánea sin tratamiento hormonal sustitutivo, también se han descrito casos, de diagnóstico tardío, en los que persiste la afectación hepática y evolucionan ha-

cia el desarrollo de cirrosis e hipertensión portal. De ahí la importancia de plantearse la posibilidad de panhipopituitarismo ante toda ictericia colostásica persistente en el recién nacido, especialmente si está asociada a hipoglucemias. En estos casos la GGT no suele estar muy elevada, a diferencia de las colestasis de causa hepática⁽⁴⁾.

Micropene

Los niños con hipopituitarismo congénito a menudo presentan hipogonadismo hipogonadotropo, manifestado por micropene, criptorquidia, microtestes y escaso desarrollo escrotal en el varón y por hipoplasia de labios menores en la mujer. El micropene se define por una longitud peneana inferior a -2,5 DE para la edad, que en el caso de un recién nacido a término sería una longitud inferior o igual a 2 cm. El micropene en el panhipopituitarismo se debe al déficit de gonadotropinas y de GH.

La virilización normal del seno urogenital depende de la acción de dihidrotestosterona, derivada de la testosterona por la acción de la 5-alfa reductasa. En el primer trimestre de la gestación la síntesis de testosterona por las células de Leydig depende de la acción de la HCG placentaria, mientras que en los últimos 6 meses de gestación depende de la producción de gonadotropinas por la hipófisis fetal, de ahí que el cuadro de panhipopituitarismo pueda cursar con micropene.

La deficiencia aislada de GH y de su mediador, el factor de crecimiento similar a la insulina tipo 1 (IGF-I), presentes desde el período neonatal, también cursan con micropene. El eje GH-IGF-I parece que favorece la actividad de la enzima 5- alfa reductasa y aumenta la expresión de los receptores para los andrógenos.

Otros síntomas menos frecuentes

La anemia en una manifestación poco co-

nocida del panhipopituitarismo. Se atribuye a la deficiencia de corticotropina ya que está descrito que puede cursar con anemia normocítica, normocroma y eosinofilia. En general se resuelve al iniciar tratamiento sustitutivo con hidrocortisona sin otra medida terapéutica.

La acidosis metabólica se debe a la deficiencia de hormona de crecimiento normalizándose el equilibrio ácido-base tras tratamiento con la misma. La GH modula varios procesos metabólicos e interviene en la función renal. Estudios en animales de laboratorio han demostrado que la GH juega un papel en la homeostasis ácido-base, desarrollando las ratas hipofisectomizadas una acidosis metabólica que se corrige con la administración de GH. Se ha publicado que los niños con deficiencia de GH presentan valores inferiores de bicarbonato al compararlos con niños de talla baja atribuible a otras causas⁽⁵⁾.

Diagnóstico

El diagnóstico del hipopituitarismo congénito en el periodo neonatal requiere un alto índice de sospecha clínica, ya que los síntomas en el recién nacido es a menudo inespecífica y similar a otros cuadros como la sepsis. Se ha descrito incluso el fallo cardíaco como forma de presentación de hipopituitarismo en un recién nacido con una microdeleción que incluye el factor LHX4⁽⁶⁾. La aparición de hipoglucemia, ictericia y micropene en el varón sugiere hipopituitarismo en el recién nacido.

Como se ha dicho, muchos casos se diagnostican en la primera década de la vida (edad media al diagnóstico de 4 años) siendo la talla baja el motivo de consulta más frecuente en estos pacientes. En las diferentes series publicadas el déficit más frecuente y precoz es el de GH seguido del de TSH, ACTH, LH/FSH y prolactina.

La diabetes insípida por déficit de ADH es muy poco frecuente en el hipopituitarismo congénito, a diferencia del adquirido por patología tumoral en que es uno de los déficits más precoces.

Los déficits hormonales aparecen a menudo de forma secuencial en el tiempo. Durante el seguimiento durante 4 años de una cohorte de pacientes diagnosticados inicialmente de déficit aislado de GH, el 5,5% desarrolló déficits adicionales, siendo el más frecuente el de TSH. Los pacientes con mayor riesgo de desarrollar deficiencia hormonal múltiple fueron aquellos con déficits de GH más severos, mayor afectación de talla al diagnóstico y menores niveles de IGF-1 y GH⁽⁷⁾.

El diagnóstico ha de confirmarse mediante determinaciones hormonales, resonancia nuclear magnética (RNM) de la región hipotálamo-hipofisaria y posteriormente estudio genético.

Determinaciones hormonales

Es importante conocer los valores de normalidad de las hormonas hipofisarias durante el periodo neonatal. La determinación sérica de cortisol, ACTH y GH durante un episodio de hipoglucemias tienen un valor diagnóstico inestimable y evitan las pruebas de estímulo farmacológico. El hipotiroidismo secundario no se pone de manifiesto siempre con niveles bajos de TSH. El hipotiroidismo hipofisario cursa con valores de T4 total y T4 libre bajos junto a cifras "inapropiadamente normales" de TSH, que incluso puede estar discretamente elevada. Si sólo valoramos la cifra de TSH, podemos iniciar un tratamiento sustitutivo con tiroxina de forma más tardía de lo que sería deseable. Por el mismo motivo, se trata de un hipotiroidismo que no se diagnostica en aquellos cribados neonatales de hipotiroidismo congénito que se basan, exclusivamente, en la determinación de TSH. En los primeros me-

ses de vida posnatal los valores de FSH y LH son elevados, por lo que hay que aprovechar esta ventana de mini pubertad para realizar el estudio del eje gonadotropo. En el varón dura 6-9 meses, posteriormente los valores de FSH, LH y testosterona disminuyen mientras que la inhibina B permanece elevada, hasta los 15 meses. La inhibina B es un péptido de origen gonadal, marcador periférico de las células de Sertoli y ha sido implicado en el control de la espermatogénesis al ejercer una retroalimentación negativa sobre la FSH. El aumento manteniendo de la inhibina B pudiera indicar que este período es fundamental para la proliferación y maduración de las células de Sertoli. En la mujer la minipubertad se alarga hasta los 2 años, con predominio de la FSH sobre la LH y valores oscilantes de estradiol.

Neuroimagen

La resonancia nuclear magnética (RNM) es la técnica de elección para estudiar la región hipotálamo-hipofisaria. Se puede encontrar desde una adenohipofisis normal hasta la tríada clásica del síndrome de interrupción del tallo hipofisario, con hipoplasia hipofisaria, tallo hipofisario adelgazado o ausente y neurohipófisis ectópica. La RNM también permite diagnosticar malformaciones del sistema nervioso central (holoprosencefalía, agenesia/hipoplasia del cuerpo caloso, malformación de Arnold-Chiari) y de la vía óptica (displasia/hipoplasia de nervios ópticos) que pueden estar asociadas al hipopituitarismo. Entre los pacientes incluidos en el estudio GeNeSIS, el 71% de los casos con hipopituitarismo congénito muestran anomalías en el desarrollo hipotálamo-hipofisario, siendo la hipoplasia hipofisaria, y la neurohipófisis ectópica los hallazgos más frecuentes⁽⁸⁾.

Es importante conocer los valores de normalidad del tamaño de la hipófisis en función de la edad, ya que la hipoplasia hipofisaria se define como una altura hipofisaria

inferior a -2 SDS para la edad y sexo. La glándula mide de 3-6 mm en la infancia y aumenta de tamaño durante la pubertad, de 7-8 mm en varones y 10-12 mm en mujeres⁽⁹⁾. Una hipófisis de menos de 3 mm debe considerarse hipoplásica a cualquier edad⁽¹⁰⁾. Las mejores imágenes se obtienen en cortes coronales y sagitales en T1 y T2. La técnica T2-DRIVE permite una mayor resolución en la medición del tallo hipofisario con medición submilimétrica del mismo sin necesidad de utilizar contraste^(9,10).

Múltiples series publicadas han demostrado la correlación entre los hallazgos en la neuroimagen, la severidad clínica y la presencia de diferentes alteraciones genéticas. La RNM no sólo tiene un valor diagnóstico sino también pronóstico, ya que los pacientes con la triada clásica de hipoplasia adenohipofisaria, agenesia o hipoplasia del tallo hipofisario y neurohipófisis ectópica tienen mayor riesgo de desarrollar déficits hormonales múltiples y de que estos sean más severos y permanentes^(8,10). Especialmente el grosor del tallo hipofisario tiene una gran relevancia clínica pues son los casos con agenesia o hipoplasia severa del mismo los que presentan déficits más graves y tienen mayor riesgo de desarrollar déficits múltiples a lo largo del tiempo⁽¹¹⁾. Por otra parte, estos son los pacientes que presentan mejor respuesta al tratamiento con rhGH⁽⁸⁾.

También existe una correlación fenotipo-genotipo que permite orientar el estudio genético en función de los hallazgos en la RNM. Las mutaciones en POU1F1 y PROP1 pueden presentarse con adenohipófisis de tamaño normal o disminuido, aunque también se han descrito pacientes PROP1 con aumento del tamaño de la hipófisis⁽¹²⁾. El hallazgo de anomalías en la vía óptica junto a la hipoplasia hipofisaria es característico de la displasia septo-óptica y se relaciona con mutaciones en HESX1, la microtalmia y

anoftalmia en SOX2 y OTX2, las anomalías en la columna cervical con limitación de la rotación en LHX3 y las malformaciones cerebelosas en LHX4.

Estudio genético

El estudio genético de las mutaciones en los diferentes factores de transcripción ha ofrecido clásicamente una baja rentabilidad diagnóstica, con una gran variabilidad en las distintas series publicadas. Un meta-análisis reciente de 21 estudios de pacientes con hipopituitarismo congénito encuentra una frecuencia de mutaciones del 12,5% de los casos estudiados, aunque esta aumenta hasta el 63% en los casos familiares⁽¹³⁾. El estudio observacional GeNeSIS encuentra mutaciones en el 21% de los pacientes estudiados con déficits hormonales múltiples frente al 14% de los pacientes con déficit aislado de GH⁽⁸⁾.

La mutaciones más frecuentes en casos de hipopituitarismo son las de PROP1 (especialmente en casos familiares), seguidas de POUF1. Cuando se asocian anomalías extrahipofisarias es más frecuente encontrar mutaciones en HESX1, LHX3, LHX4, SOX2, SOX3 y OTX2.

Hasta el momento actual ha sido preciso caracterizar de forma completa al paciente (caso esporádico/familiar, déficits hormonales presentes, neuroimagen, anomalías asociadas, presencia o no de retraso mental) para dirigir los estudios genéticos y aumentar su eficacia diagnóstica.

En los últimos años, el descubrimiento de nuevos factores de transcripción y el desarrollo de técnicas de secuenciación masiva han permitido mejorar significativamente la eficacia de los estudios genéticos. La utilización sistemática de paneles de genes va a permitir caracterizar a un número creciente de pacientes con hipopituitarismo congénito⁽¹³⁾.

Tratamiento

El tratamiento del hipopituitarismo neonatal constituye una urgencia, y se ha de iniciar lo más precozmente posible. El déficit de ACTH se correlaciona con un aumento de la mortalidad en el periodo neonatal, por otra parte hay evitar el efecto de las hipoglucemias severas y repetidas y de los niveles disminuidos de tiroxina libre en el desarrollo del sistema nervioso central.

Además del tratamiento de la hipoglucemia con aportes de glucosa intravenosa y alimentación enteral precoz, se iniciará el tratamiento sustitutivo con hidrocortisona a dosis de 10 mg/m²/día en dos o tres dosis y posteriormente levotiroxina a 8-10 mcg/kg/día. Como se ha comentado la dosis de hidrocortisona se ha de duplicar en casos de enfermedad intercurrente.

El tratamiento con hormona de crecimiento a dosis de 0,025 mg/kg/día no se inicia en el periodo neonatal, pero en ocasiones se comienza de forma precoz antes de que se afecte el crecimiento lineal para mantener unos niveles adecuados de glucemia.

El tratamiento del micropene se realiza con la administración intramuscular de preparados de testosterona, en dosis de testosterona 25 mg al mes por vía intramuscular, 3-4 dosis, siendo más efectivo durante los primeros 6 meses de vida. El tratamiento con gonadotropina coriónica humana (HCG) y FSH recombinante durante el primer año de vida intenta remediar la acción de las gonadotropinas, produce un desarrollo de los testículos y del pene al estimular la acción de las células de Leydig y Sertoli y se ha relacionado con una posible mejor función reproductiva en la vida adulta⁽¹⁴⁾. Existen diferentes pautas incluida la administración de perfusión subcutánea de FSH y LH en los primeros meses de vida⁽¹⁵⁾. Son necesarios estudios prospectivos que analicen

la repercusión en la espermatogénesis en pacientes adultos tratados con estas pautas durante el primer año de vida.

Referencias bibliográficas

1. Romero CJ, Nesi-França S, Radovick S. The molecular basis of hypopituitarism. *Trends Endocrinol Metab* 2009;20(10):506-516.
2. Romero CJ, Pine-Twaddell E, Radovick S. Novel mutations associated with combined pituitary hormone deficiency. *Journal of Molecular Endocrinology* 2011; 46: R93-R102.
3. Castinetti F, Reynaud R, Quentien MH, Jullien N, Marquant E, Rochette C, Herman JP, Savenau A, Barlier A, Enjalbert A, Brue T. Combined pituitary hormone deficiency: current and future status. *J Endocrinol Invest* 2015; 38:1-12.
4. Braslavsky D, Keselman A, Chiesa A, Bergadá I. Diagnóstico de endocrinopatía congénita en neonatos con ictericia prolongada e hipoglucemias. *An Pediatr* 2012;76(3): 120-126.
5. Glaser NS, Shirali AC, Styne DM, Jones KL. Acid-base homeostasis in children with growth hormone deficiency. *Pediatrics* 1998 Dec;102(6):1407-14.
6. Filges I, Bischof-Renner A, Röthlisberger B et al. Panhypopituitarism presenting as life-threatening heart failure caused by an inherited microdeletion in 1q25 including LHX4. *Pediatrics* volume 129 (2); Feb 2012: e529-e534.
7. Blum WF, Deal C, Zimmermann AG et al. Development of additional pituitary hormone deficiencies in pediatric patients originally diagnosed with idiopathic isolated GH deficiency. *European Journal of Endocrinology* 2014; 170:13-21.
8. Deal C, Hasselmann C, Pfäffle RW, Zimmermann AG et al. Associations between pituitary imaging abnormalities and clinical and biochemical phenotypes in children with congenital growth hormone deficiency: data from an international observational study. *Horm Res Paediatr* 2013;79:283-292.
9. Iorgi ND, Allegri AE, Napoli F, Bertelli E, Oliveri I, Rossi A, Maghnie M. The use of neuroimaging for assessing disorders of pituitary development. *Clinical endocrinology* 2012;76:161-176.
10. Maghnie M, Lindberg A, Koltowska-Häggström M, Ranke M. Magnetic resonance imaging of CNS in 15043 children with GH deficiency in KIGS (Pfizer international growth database). *European Journal of Endocrinology* 2013;168:211-217.
11. Chen S, Léger J, Garel C, Hassan M, Czernichow P. Growth hormone deficiency with ectopic neurohypophysis: anatomical variations and relationship between the visibility of pituitary stalk asserted by magnetic resonance imaging and anterior pituitary function. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 84(7) 1999:2408-2413.
12. Obermannova B, Pfäffle RW, Zygmunt-Gorska A, Starzyk J et al. Mutations and pituitary morphology in a series of 82 patients with PROP1 gene defects. *Horm Res Paediatr* 2011;76:348-354.
13. De Rienzo F, Mellone S, Bellone S et al. Frequency of genetic defects in combined pituitary hormone deficiency: a systematic review and analysis of a mu-

- ticentre Italian cohort. Clinical Endocrinology 2015;83:849-860.
14. Bouvattier C, Maione L, Bouligand D et al. Neonatal gonadotropin therapy in male congenital hypogonadotropic hypogonadism. Nat Rev Endocrinol 2012;8(3): 172-182.
15. Bougnères P, François M, Pantalone L, Rodrigue D, Bouvattier C, Demesteere E et al. Effects of and early postnatal treatment of hypogonadotropic hypogonadism with a continuous subcutaneous infusion of recombinant follicle-stimulating hormone and luteinizing hormone. J Clin Endocrinol Metab 2008;93(6):2201-2205.

El eje adrenal en el período neonatal-lactancia: del hipo al hipercortisolismo

Rafael Ruiz Cano

Unidad de Endocrinología Pediátrica

Servicio de Pediatría. Hospital General Universitario de Albacete

Introducción

También en el eje hipotálamo-hipofisario adrenal (HHA), como sucede en otros tejidos y sistemas, el proceso formativo embrionario y posterior maduración, confieren unas características especiales en el periodo fetal y en las primeras etapas de la vida (RN y lactancia) que les hacen diferentes del adulto y de los niños más mayores. Tanto en la secreción normal como en las manifestaciones clínicas de las patologías adrenales. Por este motivo, en este capítulo, recordaremos dichos procesos madurativos y las particularidades que encontraremos tanto en los RN y lactantes sanos como en los que presenten este tipo de patología del eje HHA. No es el objetivo, de este apartado, realizar una descripción detallada de las posibles causas y de los métodos diagnósticos del hipo o hipercortisolismo, sino el poner de manifiesto las peculiaridades y las dificultades con que nos encontramos al valorar a niños de tan corta edad.

Embriología de la glándula adrenal

La glándula adrenal está integrada por la corteza y por la médula. Esta última forma parte de del sistema simpático, deriva del neuroectodermo y produce catecolaminas. Sin embargo, la corteza deriva del mesodermo al igual que los riñones y las gónadas, de los que se separa para formar la glándula suprarrenal alrededor de la 8^a – 9^a semana de la gestación. En la 12^a semana la glándula suprarrenal es del mismo tamaño que el riñón.

Hasta alcanzar su estructura definitiva, la corteza adrenal sufre varias transformaciones.

- *Durante el periodo intrauterino*, está formada de las siguientes capas:
- 1. Zona externa o definitiva. Representa una pequeña parte de la corteza y está inactiva hasta etapas finales de la gestación en la que aparece como una estructura anatómicamente definida e

- inicia la síntesis de glucocorticoides y mineralocorticoides necesarios para la adaptación a la vida extrauterina.
2. Zona interna o capa fetal. Es la parte más grande y activa durante el periodo fetal, produciendo andrógenos (C 19 esteroideos) desde fases tempranas de la gestación (6-12 semanas). La fabricación de esta DHEA-S por el feto es muy importante para la síntesis de los estrógenos placentarios.
 3. Zona intermedia o de transición. Es la zona comprendida entre las dos anteriores y produce cortisol fetal, sobre todo al final de la gestación.

- *Después del nacimiento:*

1. La zona "fetal", que ocupa el 80% de la corteza adrenal al nacer, involuciona hasta desaparecer a los 6 meses de edad aproximadamente.

2. Simultáneamente, la zona "definitiva" y la de "transición" se desarrollan completamente para formar la capa fascicular (productora de glucocorticoides) y la glomerulosa (productora de mineralocorticoides).
3. El desarrollo de la zona reticular es el más lento, completándose en la pubertad alrededor de los 15 años de edad.

Esteroidogénesis suprarrenal

Como bien es sabido, la corteza adrenal se caracteriza por la producción de tres líneas hormonales: mineralocorticoides, glucocorticoides y andrógenos.

Las células de cada capa de la corteza adrenal se encargan de la elaboración de un determinado tipo de esteroide como se puede ver en la figura nº 1.

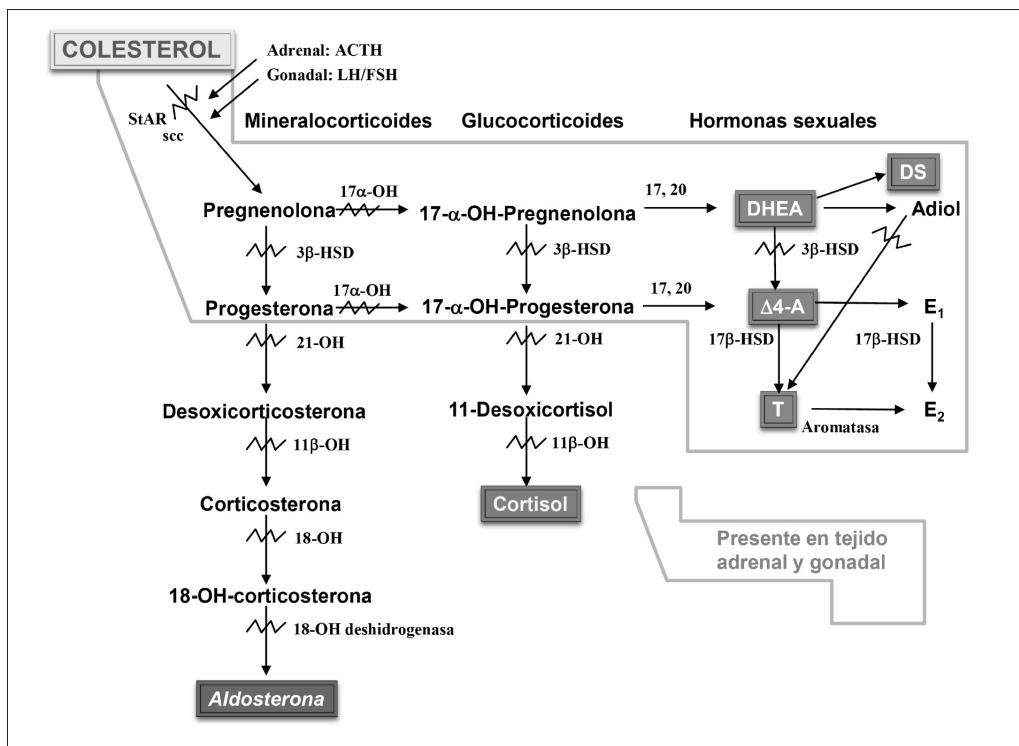


Figura 1. Esteroidogénesis adrenal y gonadal.

La producción de todos ellos comienza con la unión prioritariamente del LDL-Colesterol al receptor que se encuentra en la membrana de las células adrenales y de su posterior paso al citoplasma en forma de ésteres de colesterol. Estos ésteres, pueden almacenarse en la célula o bien, por la acción de la esterolcolesterasa, transformarse en colesterol libre que posteriormente es introducido al interior de la mitocondria por la proteína transportadora STAR (paso limitante). Una vez en el interior de la mitocondria, se realiza el primer paso de la síntesis esteroidea que consiste en la eliminación de la cadena lateral del colesterol para transformarse en pregnenolona. Ésta, vuelve a salir al citoplasma de la célula y según la biodisponibilidad enzimática de cada célula, sigue una vía u otra. Así, en las células glomerulares hay mucha más actividad 3beta-esteroidehidrogenasa (3 beta-SDH) que 17 alfa-hidroxilasa (17 OHlasa) y la mayor parte de la pregnenolona es transformada en Progesterona para la síntesis final de aldosterona. Mientras que en las otras células, con predominio de la actividad 17 OHlasa sobre la 3 beta-SDH se sintetiza más cantidad de 17-OHPregnenolona como precursor de la 17OH-progesterona y del cortisol en la zona fascicular y de los andrógenos suprarrenales en la zona reticular.

Los valores de normalidad de cortisol en sangre y orina y de ACTH en sangre en el periodo neonatal, están reflejados en las Tablas 1, 2 y 3.

Función adrenal en el feto

El cortisol, se produce en la glándula fetal únicamente desde la semana 5 de gestación a la 12. Posteriormente se interrumpe su síntesis hasta el tercer trimestre de la gestación.

La función de la corteza adrenal durante este periodo está regulada por la ACTH hi-

poisaria fetal y por la producción de ACTH y CRH por parte de la placenta.

Cabe destacar que el feto está protegido de los altos niveles de cortisol que se pudieran producir o pasar de la madre, como puede ser el caso de la madre con Cushing o del tratamiento corticoideo de la embarazada, por la inactivación a cortisona mediada por la enzima 11beta-hidroxiestroidedeshidrogenasa (11 β OHSD2) tanto en la placenta como en diferentes tejidos fetales. De esta manera, el 80% del cortisol materno que le pasa al feto por vía placentaria, es transformado en cortisona.

Función adrenal en el recién nacido

Varía según la edad gestacional:

- En el recién nacido a término (RNT): después del nacimiento hay un pico de cortisol que se normaliza rápidamente en las primeras 6 horas, si no existe estrés, y suele ser de 200-300 nmol/l durante el primer día para descender hasta 100-200 nmol/l en el 7º día y por debajo de los 100 nmol/l en la 2ª semana de vida. La producción diaria de cortisol por el RNT es aproximadamente de 8 mg/m²/día.
- En el recién nacido pretérmino (RNPT): Aunque los valores séricos de cortisol suelen ser más altos que en el RNT, cifras tan bajas como 28 - 55 nmol/l, pueden ser normales. Habitualmente al nacer son de 300 – 400 nmol/l para descender al 7º día a 280 nmol/l. La producción diaria de cortisol oscila entre 10 y 31 mg/m²/día.

Aunque el nivel sanguíneo de cortisol es similar en el RNT y en el RNPT, se ha demostrado que la respuesta de los RNPT ante diferentes estímulos del eje HHA es menor, produciéndose así lo que se ha denominado "insuficiencia suprarrenal relativa del

Tabla 1. Valores de cortisol en suero en el niño y en periodo neonatal.

DÍAS DE VIDA	RN a término (RNT) mcg/dl (nmol/L)	DÍAS DE VIDA	RN Pretérmino (RNPT) mcg/dl (nmol/l)
Sangre de cordón	13,1 (360)		
1	3,6-13,3(100-367)	< 1	> 36 (> 1000)
2	6-11,3 (168 -312)	1 – 2	12,7-16,3 (350-450)
4	5,1-7,4 (142-205)		
7	4,4-4,5 (122-125)	7	5,5-21,8 (151-600)
14	3,5 (98)	14	4,7-13 (130-358)
2-12 meses	2-18,1 (54-499)	1 – 4 meses	1,7-6,9 (47-191)
2-13 años	2,1-18,1 (57-499)		
Factor de conversión: 1 mcg/dl = 27,6 nmol/l			

Tabla 2. Valores de cortisol libre en orina.

1-10 años	2 -27 mcg/día
11-20 años	5-55 mcg/día
Todas las edades	75-100 mcg/1,73 m ²

Tabla 3. Valores normales de acth en suero en el RN.

HORAS DE VIDA	RNT (pmol/L)	EDAD	RNPT (pmol/l)
2h	36	2h	4-135
6h	12	7 días	3,1-9,8
24h	13	14 días	3,9-13,1

“prematuro” y que puede ser la causante de la escasa respuesta de estos RNPT ante la hipotensión arterial que a veces es refractaria a la acción de las drogas vasoactivas y, sin embargo, remonta fácilmente tras la administración de hidrocortisona. Además, la baja respuesta de algunos de estos niños al estímulo con ACTH sintética, se ha asociado con el desarrollo posterior de displasia broncopulmonar con mayor frecuencia que los que tuvieron un test de ACTH normal. No obstante, las alteraciones hidroelectrolíticas como la hiponatremia o la hiperpota-

semia, que pudieran hacer sospechar una insuficiencia suprarrenal (IS), son mucho más frecuentemente producidas por sobrecarga de fluidos IV y/o a alteración renal, sobre todo en el RNPT o en el RN enfermo, que a una verdadera insuficiencia adrenal.

Peculiaridades diagnósticas en el rn y el lactante

Como parte de la maduración del eje HHA el ritmo circadiano se inicia, si no están hospitalizados, a las 8 - 12 semanas de vida

tanto en el RNT como en el RNPT de más de 31 semanas de EG.

Por tanto, el ritmo circadiano, tanto de la ACTH como del cortisol, no existe durante los primeros meses de edad y puede no ser similar al del adulto hasta el 3^{er} año de vida. Lo que tendremos en cuenta al valorar tanto los niveles hallados de cortisol o ACTH sanguíneos como los del Test de ACTH, si éste está indicado.

a. Determinación de ACTH:

- Su producción es estimulada por la CRH hipotalámica y sus niveles en sangre, igual que los del cortisol, tienen un ritmo circadiano.
- Es un fragmento de su precursor la proopiomelanocortina (POMC). Como es inestable en sangre y su t ½ es < 10 minutos, tanto para su extracción como para su determinación se han de tener en cuenta las siguientes precauciones:
 - Enfriar, previamente a la extracción, el tubo de plástico donde se va a introducir la sangre extraída. Éste tubo ha de contener EDTA o heparina. Si no es así, se adhiere al cristal y se inactiva rápidamente.
 - Posteriormente transportar el tubo en un vaso con hielo rápidamente al laboratorio donde se centrifugará y congelará.
 - Su medición se realiza por RIA, pero es más difícil y variable que las de otras hormonas hipofisarias. De tal manera que los valores altos sí son informativos pero los bajos o en límite bajo de la normalidad, pueden no ser indicativos de déficit de ACTH. En adultos sanos a las 7 a.m. suelen ser normales valores < 50 ng/l, mientras que a las 8 p.m. no se suele detectar. En el niño con hipercortisolismo, los valores de ACTH inferiores a 5 pg/ml a las 8 a.m. sugieren el ori-

gen del trastorno en las suprarrenales, mientras que si la ACTH es > 20 pg/ml la causa será ACTH-dependiente. Es importante tener presente el hecho de que valores normales no descartan patología.

- b. Test de ACTH en la población pediátrica:
 - a. Es aconsejable dejar pasar al menos 30 minutos desde la canalización de la vía hasta la extracción de la muestra de cortisol basal con el fin de evitar posibles elevaciones secundarias al estrés o dolor occasionados por la punción venosa.
 - b. Es indiferente realizar la extracción a los 30 o a los 60 minutos, pues los resultados son similares en ambos tiempos.
 - c. Existen varios tipos de test de ACTH: largo y corto. El más ampliamente utilizado es el test corto, en el que se administra una sola dosis de ACTH sintética y se extrae muestra de sangre basal y a los 30 ó 60 minutos.
 - d. Dosis a utilizar de Synacthen®: existe controversia
 - Estándar 250 mcg ó 250 mcg/1,73 m² en niños pequeños.
 - Dosis bajas: 1 mcg ó 0,5 mcg/1,73 m²
 - e. Es poco sensible para la detección de la IS 2^a o 3^a sobre todo si es parcial de inicio reciente.
 - f. Se considera normal si el cortisol aumenta 2 – 3 veces la basal o si a los 30 ó 60 minutos de la administración de ACTH, es mayor de 18 – 20 mcg/dl.
- c. Test de ACTH en el Recién nacido:
 - a. Los preparados depot están contraindicados.
 - b. Debido a la ausencia de ritmo circadiano, se han de recoger al menos 3 muestras de cortisol basal

- antes de decidir realizar test de ACTH en el RN.
- c. Las dosis utilizadas de ACTH sintética clásicamente han sido de 36 mcg/kg o de 62,5 mcg IV o IM.
 - d. Dosis bajas de ACTH: Se considera un estímulo más fisiológico. Se utiliza dosis de 0,5 mcg/1,73 m². No se ha establecido aún la respuesta subóptima con estas dosis (se considera que en el gran prematuro el p10 a los 30' de la administración de 1 mcg de Synacthen es un valor de cortisol sérico de 17 mcg/dl (469 nmol/l).
 - d. Test de Hipoglucemia insulínica:
 - En el RN, la respuesta de cortisol ante la hipoglucemia es escasa, como se objetiva en los episodios espontáneos de hipoglucemia, tan frecuentes en este periodo de la vida. Por lo tanto, este test es de escasa utilidad diagnóstica en este periodo de vida.
 - e. *Determinación de esteroides adrenales:* El método principalmente empleado es la determinación mediante inmunoensayo. Pero esta técnica no resuelve los siguientes inconvenientes:
 - Los esteroides adrenales tienen una baja inmunogenicidad por su pequeño tamaño. Esto, obliga al uso de anticuerpos policlonales contra distintos epítopos de la molécula o de sus proteínas transportadoras, que pueden tener reactividad cruzada con otras moléculas. Utilizar anticuerpos monoclonales no solucionaría este problema, puesto que muchas hormonas presentan isoformas con actividad biológica.
 - Reacciones cruzadas entre la molécula a determinar, sus conjugados y otros esteroides estrechamente relacionados. Esto ocasiona un elevado número de falsos positivos. Es más llamativo, como ocurre en el RN, cuando la concentración de la hormona a cuantificar está en baja proporción respecto a la sustancia con la que interfiere. Por este motivo es necesario realizar extracciones y purificaciones en columna cromatográfica con el fin de aislar este compuesto y evitar la reacción cruzada con esteroides presentes en concentraciones mucho más elevadas.
 - El cortisol detectado por inmunoensayo es la suma del cortisol más la cortisona. Para diferenciar ambas fracciones se debe utilizar el HPLC (del inglés high performance liquid chromatography). Es importante en el RN porque en los primeros días de vida hay mucha cortisona y poco cortisol.
- Por estos motivos, algunos laboratorios consideran obsoletas las técnicas de inmunoensayo para la determinación de esteroides en el RN, utilizando, como método de detección incruento y fiable, la *cromatografía de gas en orina*.
- También se utilizan muestras de saliva porque el *cortisol en la saliva* no está unido a proteínas y, por lo tanto, no hay metabolitos que interfieran en el inmunoensayo, siendo algo mayor que la fracción libre de cortisol circulante en sangre periférica. Se ha demostrado que tanto el ritmo circadiano del cortisol detectado en saliva, como la respuesta a los test de supresión y de estimulación se correlacionan con los cambios de cortisol en suero. Los valores normales de cortisol en saliva en adultos sanos son de 4 – 28 mmol/l (1,4 – 10,1 mcg/ml) a las 7 a.m. y de 2 – 6 mmol/l (0,7 – 2,2 mcg/dl) a las 22 h. Como veremos en el apartado de hipercortisolismo, el hallazgo de concentraciones en niños de cortisol en saliva > 1,3 mcg/ml a las 23h permite diagnosticar el síndrome de Cushing con una sensibilidad del 92%.
- ### Hipocortisolismo en el rn y el lactante
- Definición:** La insuficiencia suprarrenal (IS)

se caracteriza por la incapacidad de las glándulas suprarrenales de mantener una producción adecuada de esteroides adrenales tanto en condiciones normales como en situaciones de estrés.

Es una entidad infrecuente en el adulto y aún más rara en el niño (39 – 167 casos por millón de habitantes).

Clasificación: La IS se puede clasificar según la causa fisiopatológica (Tabla 4) y, según si el defecto se encuentra en la propia glándula, en la hipófisis o en el hipotálamo, la insuficiencia adrenal será primaria, secundaria o terciaria respectivamente (Tabla 5, Figura 2). En estas dos últimas, al tener niveles sanguíneos bajos de ACTH, no existirá hiperpigmentación y se encontrará afectada, por falta de estímulo, la fabricación tanto de andrógenos como de cortisol; no así la de aldosterona que depende más del eje renina-angiotensina-aldosterona.

Cuando la alteración está en la misma glándula adrenal, ésta puede afectar a una o varias líneas de esteroidogénesis, produciendo, según el caso, un déficit aislado de cortisol o una insuficiencia suprarrenal global.

Etiología: La primera causa de IS en la edad pediátrica es la secundaria a los tratamientos corticoideos prolongados. Sin embargo, en el recién nacido y en el lactante la causa más frecuente es la Hiperplasia Suprarrenal Congénita (HSC). También se pueden ver con relativa frecuencia, RN con hipopituitarismo que presentan clínica de IS asociada o no al déficit de otras hormonas hipofisarias. Ambas entidades, la HSC y el hipopituitarismo, son tratadas en otros capítulos de este libro.

Clínica: En esta etapa de la vida, aparte de la posible anomalía de la diferenciación sexual, la IS se suele manifestar de manera

Tabla 4. Clasificación fisiopatológica de la insuficiencia suprarrenal.

Alteración	
1. Disgenesia adrenal	<ul style="list-style-type: none"> • Hipoplasia adrenal congénita • Resistencia ACTH
2. Destrucción adrenal	<ul style="list-style-type: none"> • S. Waterhouse-Friderichsen • Hemorragia suprarrenal bilateral • Adrenoleucodistrofia • Adrenalitis autoinmune
3. Alteración de la esteroidogénesis	<ul style="list-style-type: none"> • Hiperplasia Adrenal Congénita • Enf. De Wolman • S. de Kearns-Sayre • S. de Smith Lemli Optiz
4. Alteración hipotálamo-hipofisaria	<ul style="list-style-type: none"> • Tratamiento corticoideo prolongado • Lesiones Hipotálamo-hipofisarias: <ul style="list-style-type: none"> • Tumores: Craneofaringioma • Malformaciones: displasia septoóptica, anencefalia, holoprosenccefalia • Alteraciones vasculares: trombosis, hemorragias • Enfermedades infiltrativas: histiocitosis

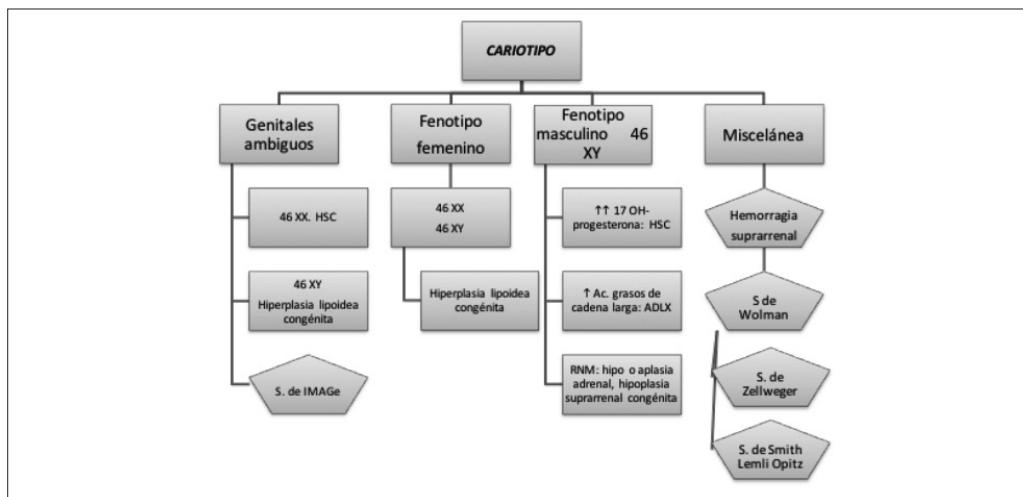


Figura 2. Algoritmo diagnóstico de la insuficiencia adrenal en el periodo neonatal (Modificada con permiso de “Manual de Endocrinología Pediátrica” 2^a edición 2014. Argente Oliver J., Soriano Guillén L.)

Tabla 5. Clasificación etiológica de la insuficiencia suprarrenal.

1.	<i>Insuficiencia adrenal primaria:</i>
a.	Hiperplasia adrenal congénita:
b.	Hipoplasia adrenal congénita: ligada a X y otras (SF1, IMAGe)
c.	Síndrome poliglandular autoinmune: Tipo 1 y tipo 2.
d.	Síndrome de resistencia a la ACTH: familiar y síndrome Triple A
e.	Alteraciones metabólicas: <ul style="list-style-type: none"> Adrenoleucodistrofia Enfs. peroxisomales (Zellweger) Alts. del metabolismo del colesterol (Wolman; Smith-Lemli-Opitz) Enfs. mitocondriales (Kearn-Sayers, delecciones)
f.	Infecciones: sepsis, tuberculosis, enf. fúngicas, enf. víricas.
g.	Infiltración y destrucción adrenal: <ul style="list-style-type: none"> Hemorragia adrenal Sarcoidosis Metástasis
h.	Fármacos / drogas inhibidoras de la síntesis esteroidea (ketoconazol)
2.	<i>Insuficiencia adrenal secundaria:</i>
a.	Tumor, radiación o cirugía Hipotalámica
b.	Hipopituitarismo
c.	Insuficiencia ACTH aislada
d.	Déficit de síntesis de POMC
e.	Síndrome de retirada de corticoides

aguda con un cuadro amenazante para la vida (crisis adrenal) que consiste en deshidratación, hipotensión arterial (hipoTA) y Shock con hipoglucemia acompañada o no, según la etiología y el estado evolutivo, de hiperpigmentación, hiponatremia, hiperpotasemia, acidosis metabólica y otros signos propios de la enfermedad de base.

Aproximación en el RN:

- Perfusión, medir la TA, medir G, Na y K
- Historia de Asfixia: hemorragia adrenal bilateral
- Historia de exceso de corticoides maternos: administración, Cushing

Diagnóstico diferencial de la IS en el RN:

- otras causas de HipoG (metabólicas, hiperinsulinismos)
- otras causas de hipoTA (sepsis)

Tratamiento: El tratamiento de la crisis adrenal, que se verá con más detalle en otro capítulo, ha de ser inmediato y consiste básicamente en la expansión intravenosa inicial con suero salino fisiológico a 20 ml/kg, reposición con glucosa IV a 0,25-0,5 g/kg si hay hipoglucemía y la administración de 25 mg de hidrocortisona IV. Posteriormente se corregirán las alteraciones electrolíticas, la acidosis y se continuará con la perfusión IV de líquidos e hidrocortisona.

Otras tres enfermedades congénitas, menos frecuentes que la HSC y el panhipopituitarismo, pero que también pueden manifestarse clínicamente con hipocortisolismo en los primeros meses de la vida son la hemorragia adrenal neonatal, la hipoplasia adrenal congénita y la adrenoleucodistrofia.

Hemorragia adrenal neonatal: Según estudios anatomico-patológicos, la hemorragia subclínica es más común de lo que se sospechaba. Las de menor grado o unilaterales, pasan desapercibidas hasta que años más tarde se detecta calcificación suprarrenal de manera casual. Para que provo-

que IS la hemorragia ha de ser bilateral y afectar a más del 90 % del tejido adrenocortical y ésta, afortunadamente es mucho más infrecuente. Suele estar relacionada con trauma obstétrico propiciado por el peso elevado para su EG, trabajo de parto prolongado, hemorragia placentaria o por anoxia perinatal, aunque, los RN prematuros, pueden tener hemorragia adrenal sin traumatismo obstétrico aparente. La clínica suele ser de fiebre, ictericia, palidez o cianosis, masa abdominal y de insuficiencia suprarrenal que puede ser aguda o silente y tardía. Como la zona glomerular se afecta en menor grado, no suele haber pérdida salina. El tratamiento inmediato es el de la reposición de la volemia y, en su caso, de la anemia con concentrado de hematíes a 15 ml/kg. Se administrará hidrocortisona IV si no remonta la TA con la reposición hidroelectrolítica o si existe hipoglucemía, hiponatremia, hiperpotasemia. También se administrará el tratamiento con glucocorticoides si se decide tratamiento quirúrgico para resolver la hemorragia. Por lo general, la función suprarrenal mejora con la resolución de la hemorragia. Situación que deberemos comprobar con test de ACTH una vez superada la fase aguda.

Hipoplasia suprarrenal congénita: La forma más frecuente es la Hipoplasia adrenal congénita ligada al cromosoma X. Existe una mutación inactivadora del gen NROB1 ó DAX 1 que producen la pérdida o la reducción de la expresión de la proteína StAR, la SF1 y la GnRH. Esto genera una falta permanente de la zona cortical adrenal y un hipogonadismo hipogonadotropo en varones. La insuficiencia adrenal es habitualmente severa y suele manifestarse o bien en los primeros dos meses de edad o bien entre los 2 y los 13 años. Aunque sólo representa el 1 % de las IS detectadas en menores de 18 años, es conveniente sospecharla en aquellos RN o lactantes que presentan síndrome pierde sal en los que

las causas más frecuentes (HSC, panhipo) ya han sido descartadas (Figura 3).



Figura 3. Niño con deshidratación por síndrome pierde sal.

Además de la hipoplasia adrenal ligada a X, existe una forma autosómica y el síndrome IMAGE (*Intrauterin growth retardation, Metaphyseal dysplasia, Adrenal hypoplasia, Genitourinary anomalies*) que aunque mucho más infrecuentes, también se pueden manifestar como crisis suprarrenal neonatal por hipoplasia adrenal.

Adrenoleucodistrofia (ADL) neonatal: La ADL es una enfermedad ligada a X en la que los ácidos grasos de cadena larga (AGCL) no se metabolizan por la betaoxidación y se acumulan en diferentes tejidos, entre ellos las glándulas adrenales, produciendo toxicidad. Suelen comenzar en etapa escolar presentando síntomas neurológicos y posteriormente de afectación adrenal. Pero, aunque no es lo habitual, la IS puede presentarse en las primeras semanas de edad, por lo que la determinación de AGCL estará indicada cuando sospechemos esta entidad.

Otras causas de insuficiencia suprarrenal en la infancia como las poliendocrinopatías autoinmunes o el triple A (Acalasia, Alacrimia, Adrenal) suelen producir el hipocortisolismo en edades más tardías.

solistimo en edades más tardías.

Hipercortisolismo en el rn y lactante

El hipercortisolismo o síndrome de Cushing es una enfermedad infrecuente en todas las edades, con una incidencia de 0,7 – 2,4 casos por 10^6 de los cuales sólo el 10-15% son pacientes en edad pediátrica. La causa más común en los niños es el tratamiento corticoideo crónico (iatrogénico). Por el contrario, en los primeros años de la vida, el hipercortisolismo, es habitualmente observado en lactantes con Síndrome de McCune Albright o con tumores corticosuprarrenales. En el RN y lactante, otras causas de síndrome de Cushing son todavía más infrecuentes.

La clínica fundamental en la edad pediátrica viene dada por el aumento de peso con facies "cushingoide" (Figura 4), el retraso del crecimiento, la hiperglucemia y la hipertensión arterial, entre otras.



Figura 4. Niña con síndrome de Cushing por adrenocarcinoma suprarrenal.

El diagnóstico se realiza por la demostración, no siempre sencilla, del hipercortisolismo en pacientes con datos clínicos o bioquímicos compatibles (hiperglucemia e hipopotasemia). La determinación de cortisol o de ACTH en una muestra aislada no es fiable y, además, en los niños menores de 3 años, el ritmo circadiano no se ha establecido completamente.

Como son los tumores y el SMA las causas más frecuentes de hipercortisolismo, en esta edad, el TAC abdominal y el estudio del gen de la Proteína G pueden ser de gran utilidad.

Síndrome de Mc Cune Albright (SMA). Está producido por una mutación activadora de la subunidad alfa de la Proteína G. Esta proteína está acoplada a la parte intracitoplasmática de los receptores de varias hormonas, mediando en su función. La clínica de esta enfermedad varía según el tejido donde se exprese la mutación, aunque la triada clásica consiste en pubertad precoz periférica, "manchas café con leche" y displasia poliostótica.

El hipercortisolismo, producido por la hiperfunción de la ACTH, lo presentan hasta un 7% de los pacientes con SMA. La edad media de diagnóstico es de 3 meses, pero también se ha detectado en RN.

Característicamente presentan bajo peso al nacer, fallo de medro, facies cushingoide, alteraciones hepáticas y cardiacas.

Hay hipercortisoolemia con ACTH bajo y falta la variación diurna del cortisol y su supresión con dexametasona.

La mortalidad, según algunas series, puede alcanzar al 20% de los casos. Sin embargo, la evolución de la enfermedad es hacia la normalización espontánea de los niveles de cortisol en el primer año de vida pero sin variación diurna y con niveles de ACTH casi indetectables. Estos datos sugieren la persistencia de secreción autónoma suprarrenal. En estos niños, es aconsejable descartar hipertiroidismo y alteraciones hepáticas y/o cardiacas que son las que empeoran el pronóstico.

Al contrario de otros hipercortisolismos, hay no solo una escasa ganancia estatural sino también ponderal.

Tumores de la corteza suprarrenal: Estos tumores son excepcionales en la infancia. Representan el 0,6% de todas las neoplasias en este grupo de edad y el 6% de los tumores suprarrenales (los más frecuentes son los neuroblastomas). Suelen aparecer antes de los 5 años, aunque en periodo neonatal es extremadamente raro. Son más frecuentes en el sexo femenino 1,6-3/1. Son unilaterales en un 90% y a veces se asocian a síndromes polimalformativos (síndrome de Wiedeman-Becwith, hemihipertrofia) o a otros tumores (tumor de Wilms, neuroblastoma). Se han encontrado factores constitucionales genéticos predisponentes en el 50% de los niños con adenocarcinoma cortical. Las alteraciones genéticas de los niños, al igual que las manifestaciones clínicas y la evolución, son distintas de las encontradas en los adultos. Es muy frecuente, en los niños, la mutación del gen supresor tumoral p53 que se encuentra en el brazo corto del cromosoma 17 (síndrome de Li-Fraumeni o de neoplasias familiares). La edad media al diagnóstico es de 3 años y sólo el 10% tienen más de 15 años.

Los carcinomas de las glándulas suprarrenales, son funcionantes en más del 90% de los casos y suelen producir más de un tipo de hormonas, predominantemente andrógenos. La sospecha diagnóstica se produce así, ante los hallazgos clínicos dependientes de la hormona secretada (virilización, facies cushingoide, etc.) o por la palpación de una masa abdominal.

Analíticamente podremos encontrar una elevación en suero de cortisol, DHEA, DHEA-S y testosterona, con una disminución de ACTH.

Radiológicamente podremos detectar una masa suprarrenal unilateral con normalidad o atrofia contralateral mediante la ecografía abdominal, la TAC abdominal (lo más rentable) o la RNM o PET.

Tabla 6. Clasificación pronóstica de los carcinomas de la corteza adrenal en niños.

Estadío	%	Características
Estadío I	44	Tumor completamente resecado con márgenes sanos. Peso < 200 gr. No metástasis
Estadío II	32	Tumor completamente resecado con márgenes sanos. Peso > 200 gr. No metástasis
Estadío III	10	Restos tumorales después de la cirugía o tumor irremovible.
Estadío IV	14	Metástasis al diagnóstico (pulmón 9%; hígado 5%)

Son bastante más frecuentes los adenomas que los carcinomas, pero la diferenciación histológica no siempre es sencilla. Apoyan el diagnóstico de *adenoma* el que sea de pocos centímetros, esté bien encapsulado y compuesto por células bien diferenciadas reticulares y/o fasciculares. Los *carcinomas* suelen ser, por el contrario, tumores muy grandes, no encapsulados que infiltran a tejidos vecinos y están compuestos de células indiferenciadas pleomórficas, con hemorragias, calcificaciones, quistes y/o necrosis en su interior. Presentan metástasis precoces sobretodo en pulmón, hígado y ganglios regionales y con menor frecuencia en cerebro y hueso.

El diagnóstico diferencial se debe hacer con otros tumores suprarrenales como el neuroblastoma, el feocromocitoma y la hemorragia suprarrenal. Los tumores de la médula se acompañan de elevación de las catecolaminas y sus metabolitos en sangre y orina. La hemorragia adrenal, ya descrita previamente, ocurre característicamente en el periodo neonatal tras episodios de asfixia y produce hipocortisolismo si es bilateral.

La exéresis quirúrgica es el tratamiento de elección de los ACC. La rotura capsular y la diseminación peritoneal, durante la cirugía, es muy frecuente (20-40%) dada la gran friabilidad del tumor.

El mitotane se administrará tras la intervención si la resección no ha sido completa o ha habido diseminación durante el acto quirúrgico. También se utiliza en las recaídas y cuando hay metástasis.

La supervivencia global a los 5 años es del 54% (70% en menores de 5 años y del 13 al 17% en mayores de esta edad). Con la finalidad de predecir la evolución de estos niños con CCS, se ha realizado una clasificación pronóstica de estos tumores (Tabla 6), que viene a sustituir en parte, a las anteriores adaptadas más a los adultos. La mejor supervivencia (más del 90%) la obtienen los niños menores de 3 años con tumor localizado, tensión arterial normal, sólo virilización, estadío I y sin esparsimientro tumoral durante su exéresis. Por el contrario, la mortalidad es prácticamente del 100% en el estadío IV.

Bibliografía

Libros recomendados:

- Practical Neonatal Endocrinology. 2006. Amanda Ogilvy-Stuart and Paula Midgley. Cambridge University Press.
- Actualizaciones en Endocrinología. Glándulas Suprarrenales. 2^a edición. 2008. C. Diéguez González, R. Yturria-

- ga Matarranz. McGraw-Hill Interamericana de España S.A.U.
- Diagnostic of Endocrine Function in Children and Adolescents. 4th edition 2011. MB Ranke and PE Mullis. Karger.
 - Tratado de Endocrinología Pediátrica. 4^a edición 2009. M. Pombo y cols. McGraw-Hill Interamericana de España S.A.U.
 - Brook's Clinical Pediatric Endocrinology. 6th edition 2009. Brook C., Calyton P., Brown R. 13 The Adrenal Cortex and its Disorders. Miller W.L. Ed Wiley-Blackwell.
 - Pediatric Endocrinology 5th edition 2007. Edited by Fima Lifshitz. 8 Adrenal Cortex: Hypo and Hyperfunction. Migeon C.J., Lanes R. pag 195-226. Informa Healthcare USA.
 - Pediatric Endocrinology 4th edition 2014. Edited by Sperling M.A. 13 Adrenal Cortex and its Disorders. Walter L. Miller W.L., Flück C.E. pag 471-532. Elsevier Saunders.
 - Manual de Endocrinología Pediátrica 2^a edición 2014. Argente Oliver J., Soriano Guillén L. Editorial Ergon.

Desarrollo y función adrenal:

1. Watterberg KL. Adrenocortical function and dysfunction in the fetus and neonate. *Seminars in Neonatology* 2004;9:13-21.
2. Xing Y, Lerario AM, Rainey W, Hammer GD. Development of adrenal cortex zonation. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2015 Jun;44(2):243-74. doi:10.1016/j.ecl.2015.02.001.
3. Ishimoto H, Jaffe RB. Development and function of the human fetal adrenal cortex: a key component in the feto-placental unit. *Endocr Rev.* 2011 Jun;32(3):317-55. doi: 10.1210/er.2010-0001.
4. Turcu AF, Auchus RJ. Adrenal steroidogenesis and congenital adrenal hyperplasia. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2015 Jun;44(2):275-96. doi: 10.1016/j.ecl.2015.02.002.
5. Turpeinen U, Hämäläinen E. Determination of cortisol in serum, saliva and urine. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2013 Dec;27(6):795-801. doi: 10.1016/j.beem.2013.10.008.
6. Ng PC, Wong SP, Chan IH, Lam HS, Lee CH, Lam CW. A prospective longitudinal study to estimate the "adjusted cortisol percentile" in preterm infants. *Pediatr Res.* 2011 Jun;69(6):511-6. doi: 10.1203/PDR.0b013e31821764b1.
7. Ng PC. Is there a "normal" range of serum cortisol concentration for preterm infants? *Pediatrics.* 2008 Oct;122(4):873-5. doi: 10.1542/peds.2008-0516.
8. Krone Nils, Hughes Beverly A., Gareth G. Lavery, Paul M. Stewart, Wiebke Arlt, Cedric H.L. Shackleton. Gas chromatography/mass spectrometry (GC/MS) remains a pre-eminent discovery tool in clinical steroid investigations even in the era of fast liquid chromatography tandem mass spectrometry (LC/MS/MS) J. Steroid. Biochem.Mol. Biol. 2010;121:496-504.
9. Frinkenn M.J.J. and cols. Glucocorticoid Programming in Very Preterm Birth. Horm. Res. Paediatric March 5. 2016 DOI:10.1159/000443734.

Hipocortisolismo:

10. Ezquieta B. y cols. Diagnóstico genético y bioquímico de la HSC en el periodo perinatal. Capítulo 9 en *Actualizaciones en Endocrinología Perinatal*. 15 Curso de Postgrado SEEP. 2009:135-158.
11. Patología suprarrenal I: insuficiencia suprarrenal aguda. Capítulo 14: 249-258. En "Manual de Endocrinología Pediátrica" 2ª edición 2014. Argente Oliver J., Soriano Guillén L. Editorial Ergon.
12. Forest MG., Audí Parera L., Fernández Cancio M. Capítulo 55:647-659. En "Tratado de Endocrinología Pediátrica". 4ª edición 2009. M. Pombo y cols. McGraw-Hill Interamericana de España S.A.U.
13. Pérez Rodríguez O., Ruibal Francisco J.L., Loidi Fernández de Trocóniz L., Parajes Castro S., Martín Rojas-Marcos P. Hipoplasia adrenal, hipogonadismo y talla baja por una nueva mutación del gen DAX-1 (pGly168fsX17). *An Pediatr (Barc)* 2006;64(6):591-4.
14. Auron M., Raissouni N. Adrenal Insufficiency. *Pediatr Rev* 2015;36(3):92-102; quiz 103, 129. DOI: 10.1542/pir.36-3-92.
15. Hsieh S., White P.C. Presentation of Primary Adrenal Insufficiency in Childhood. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96(6):E925-E928.
16. Royo Gómez M¹, Olmos Jiménez MJ, Rodríguez Arnao MD, Roldán Martín MB Enfermedad de Addison. Formas de presentación en pediatría. *An Pediatr (Barc)*. 2013 Jun;78(6):405-8. doi: 10.1016/j.anpedi.2012.10.016.
17. Rica I., Grau G, Vela A. Insuficiencia Suprarrenal. En "Protocolos de la AEP".

Protoc diagn ter pediatr. 2011;1:166-176.

18. Webb E.A. and Cols Current and novel approaches to children and young people with congenital adrenal hyperplasia and adrenal insufficiency. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2015;29:449-468.
19. Hyman SJ, Novoa Y, Holzman I. Perinatal endocrinology: common endocrine disorders in the sick and premature newborn. *Pediatr Clin North Am*. 2011 Oct;58(5):1083-98, ix. doi: 10.1016/j.pcl.2011.07.003.

Hiper cortisolismo:

20. Gómez Pan A., Roldán Martín B., Rodríguez Sánchez A., Rodríguez Arnao MD. Hiperfunción Suprarrenal: Síndrome de Cushing. Capítulo 57:673-685. En "Tratado de Endocrinología Pediátrica". 4ª edición 2009. M. Pombo y cols. McGraw-Hill Interamericana de España S.A.U.
21. Argente Oliver J., Martos Moreno G.A. Tumores suprarrenales. III Symposium Nacional de Endocrinología Pediátrica. Momento Médico s.r.l. 2011;67-81.
22. Martos Moreno GA, Pozo Román J., Argente Oliver J. *An Pediatr*. 2013;79(3):187.e1-187.e16 DOI: 10.1016/j.anpedi.2013.04.032.
23. Patología suprarrenal II: hiper cortisolismo. Capítulo 15: 259-268. En "Manual de Endocrinología Pediátrica" 2ª edición 2014. Argente Oliver J., Soriano Guillén L. Editorial Ergon.
24. Gunther DF, Bourdeau I, Matyakhina L, Cassarino D, Kleiner DE, Griffin K, Courkousakis N, Abu-Asab M, Tsokos M, Keil M, Carney JA, Stratakis CA. Cycli-

- cal Cushing syndrome presenting in infancy: an early form of primary pigmented nodular adrenocortical disease, or a new entity? *J Clin Endocrinol Metab.* 2004 Jul;89(7):3173-82.
25. Brown RJ, Kelly MH, Collins MT. Cushing syndrome in the McCune-Albright syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010 Apr;95(4):1508-15. doi: 10.1210/jc.2009-2321.
26. López Mondejar P, Fuentes MA, Mauri M, Mora A, Pérez Soto M, Vargas F, Martín A. Determinación de cortisol salival en el diagnóstico del niño con síndrome de Cushing. *An Pediatr (Barc)* 2006;64(3):270-2.
27. Chen QL, Su Z, Li YH, Ma HM, Chen HS, Du ML. Clinical characteristics of adre-
- nocortical tumors in children. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2011;24(7-8):535-41.
28. Stratakis CA. Cushing syndrome in pediatrics. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2012 Dec;41(4):793-803. doi: 10.1016/j.ecl.2012.08.002.
29. Batista DL, Riar J, Keil M, Stratakis CA. Diagnostic tests for children who are referred for the investigation of Cushing syndrome. *Pediatrics.* 2007 Sep;120(3):e575-86.
30. Ruiz Cano R., Lillo Lillo M., González Piñera J. Síndrome de Cushing independiente de ACTH. Tumor suprarrenal en el lactante. En Endocrinología Pediátrica y del Adolescente. Ricardo García Bouthelier 2005.

Hiperplasia suprarrenal congénita por deficiencia de 21-hidroxilasa en el neonato

Amaia Rodríguez, Gema Grau, Itxaso Rica, Amaia Vela

Endocrinología Pediátrica. Hospital Universitario de Cruces. Bizkaia

Introducción

La Hiperplasia Suprarrenal Congénita (HSC) es una enfermedad de herencia autosómica recesiva, causada por la deficiencia de una enzima implicada en uno de los diferentes pasos de la síntesis adrenal de esteroides. La forma más común (95%) es la deficiencia de 21-Hidroxilasa. Los pacientes son, en general, heterocigotos compuestos (mutaciones diferentes en alelo materno y paterno) o hemizigotos (mutación puntual en heterocigosis con una delección).

Deficiencia de 21-hidroxilasa

La actividad alterada de esta enzima provoca un bloqueo en la síntesis de cortisol y aldosterona, y un incremento de la ACTH, que origina un aumento de los andrógenos adrenales.

En el córtex adrenal, esta enzima convierte la 17-hidroxiprogesterona (17-OHP) en 11-deoxicortisol, y la progesterona en 11-deoxicorticosterona; y posteriormente, en cortisol y aldosterona respectivamente.

Se clasifica tradicionalmente en forma clásica y no-clásica, en función del grado de actividad del enzima 21-hidroxilasa. La forma clásica se subdivide asimismo en forma virilizante simple (VS) y forma pierde sal (PS). Ambas cursan con virilización de los genitales externos en las recién nacidas mujeres, e hipocortisolismo y pseudopubertad precoz en ambos sexos. La forma Pierde sal, más severa, además del hiperandrogenismo presenta un déficit de aldosterona con hiponatremia, hiperkaliemia, hiperreninemia y shock hipovolémico entre las semanas 1-4 de vida, que puede ocasionar la muerte del recién nacido.

Aproximadamente 1 de cada 16.000 personas tienen la forma clásica de HSC, y aproximadamente 1 de cada 600 la forma no-clásica (NC) ⁽¹⁾.

Dependiendo de la actividad residual, las mutaciones en CYP21A2 se clasifican en 3 grupos: A.- Sin actividad enzimática, que incluye las formas PS: grandes delecciones y mutaciones en *splicing* (intrón 2, C-G sustitución); B.- con actividad enzimática del 1-5% (forma VS): Ile172Asn y P30L, y

C.- actividad enzimática del 20-50% (NC): Val281Leu en el 70% NC, y también R341W y P453S. Como la mayoría de los pacientes son heterocigotos compuestos para dos o más mutaciones diferentes, existe un amplio espectro de fenotipos.

Genética: CYP21A2

El gen que codifica la 21-hidroxilasa, CYP21A2 está localizado en la región del HLA clase III en 6p21.3. Forma un tandem con otros 4 genes (serina / treoninakinasa RP, complemento C4, 21-hidroxilasa CYP21 y tenascin TNX) que conforman el módulo RCCX (Fig. 1). Además hay 3 pseudogenes, CYP21A1P-TNXA y RP2 que no codifican proteínas funcionales.

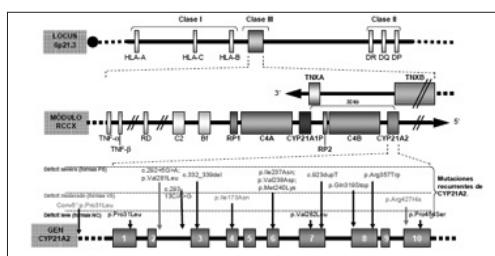


Figura 1. Gen CYP21A2.

Tanto el gen CYP21A2 como el pseudogén CYP21A1P tienen 10 exones, con una secuencia de nucleótidos idéntica en el 98% de exones, y en 96% de intrones. Recombinaciones entre ambos genes son responsables del 95% de las mutaciones. De ellas, el 75% son mutaciones presentes en el pseudogen, y probablemente transferidas al gen funcional por eventos de microconversión. El otro 20-25% de las mutaciones son delecciones del gen CYP21A2 o genes quiméricos CYP21A1P/CYP21A2.

El genotipado de este locus es, por estos motivos, muy complejo y debe realizarse en laboratorios especializados en CYP21A2. Por ejemplo, se han observado

genes CYP21A2 duplicados asociados a mutaciones severas como p.Q318X o IVS2 (c.293-13 A/C>G) en uno de los alelos, pero con el otro alelo normal (*falso alelo grave*); o la presencia de varias mutaciones puntuales pero en el mismo alelo (*portador sano*). También se han encontrado alelos Val282Leu en pacientes con formas severas pierde sal, asociando en algunos casos (9/30) una variante intrónica rara, c.292+5G>A; comportándose ambas asociadas como un alelo severo (2).

No todas las mutaciones son heredadas, el 1% de las mutaciones inactivantes de CYP21A2 son de novo.

Dadas las características de este gen es frecuente hallarlo en población general, con una prevalencia de 1/50-60 de portadores de mutación severa y 1/15 de mutación leve.

Para que se produzca una forma clásica o severa, ambos alelos deben ser portadores de mutación severa. Por el contrario, en las formas no clásicas e incluso críticas podemos encontrar dos mutaciones leves; o asociar una leve con una severa; con riesgo en este último caso de transmitir este alelo severo a la descendencia (un 40% de las formas NC con expresividad clínica son portadores de mutación grave). Si solamente hay un alelo mutado (materno o paterno) ya sea leve o grave, será un ``portador'' sano.

Se ha identificado y publicado unos 200 alelos CYP21A2⁽³⁾ pudiendo obtenerse en la página web <http://www.cypalleles.Ki.se/cyp21.htm>, información de la actividad enzimática residual y el fenotipo clínico de cada uno de ellos.

Cribado neonatal

Desde 1977 año en que se publicaron los primeros datos del cribado neonatal de

HSC, al menos 30 países lo han instaurado. El objetivo de este cribado es, por una parte, prevenir la morbilidad y mortalidad de las formas severas PS; y por otra, evitar la asignación errónea de sexo en mujeres con virilización severa (Prader 4 y 5) ^(4,5). En relación a la mortalidad neonatal, antes del cribado, la tasa estimada de muertes por HSC era de un 4-10% en las formas PS ^(6,7).

Recientemente se realizó un estudio coordinado por el ministerio español valorando la idoneidad de dicha detección en nuestro medio ⁽⁸⁾.

Se han propuesto diferentes métodos de cribado. La Guía de Práctica Clínica de la Sociedad de Endocrinología recomienda ⁽⁹⁾ estandarizar el **primer test de cribado** con un método común, y que los valores de 17-OHP sean estratificados para la edad gestacional. En la actualidad, en la mayoría de los países europeos, se valora la 17-OHP mediante Delfia (inmunoensayo de fluoresceína) ⁽¹⁰⁾ en el mismo papel de filtro (Guthrie) que se utiliza para el resto de estudios de cribado neonatal.

Es importante que el cribado se realice después de las 48 horas de vida, porque la 17-OHP está elevada al nacimiento, disminuyendo rápidamente en los primeros días de vida. También debemos considerar que los valores de 17-OHP son más altos en situaciones de prematuridad, enfermedad o stress, generando muchos falsos positivos. Otra posible interferencia es la administración de corticoides antenatales que se utilizan para inducir maduración pulmonar en pretérminos, y que pueden reducir los niveles de 17-OHP. En estos casos, se recomienda retestar después de varios días. Se considerará que la sensibilidad es adecuada cuando aproximadamente el 1% de todos los test del primer cribado son positivos.

En el **segundo nivel de cribado** se recomienda la cromatografía líquida con espectrometría de tandem masas (**LC-MS/MS**). Mediante este método y utilizando un ratio que es la suma de 17-OHP y 21-deoxicortisol, dividido por el cortisol, se consigue un valor predictivo positivo del 100% cuando el ratio es superior a 0,53 ⁽¹¹⁾.

Otra propuesta para rentabilizar el cribado es utilizar LC-MS/MS ya en el primer nivel de cribado ⁽¹²⁾, evitando de esta forma las limitaciones de los inmunoensayos.

Otra opción más compleja es realizar directamente, durante el segundo cribado, el estudio molecular de las mutaciones más frecuentes de CYP21A2 en el DNA extraído de la misma gota de sangre seca usada para el cribado hormonal. Para el estudio molecular, asumiendo que el 90% de los alelos mutados corresponden a una de las 10 mutaciones más habituales (deleciones o conversiones génicas), se presupone que si estas mutaciones están ausentes es poco probable que el neonato tenga una HSC. Si por el contrario una de estas mutaciones es detectada, se precisaría un estudio ulterior ⁽¹³⁻¹⁶⁾.

Como es de esperar, los resultados del cribado de HSC difieren en función de la metodología usada y los niveles de corte de 17-OHP. En el estudio longitudinal prospectivo sueco ⁽¹⁷⁾ durante un periodo de 26 años diagnosticaron mediante cribado 231/274 HSC, siendo la sensibilidad (S) del 84.3% y la especificidad (E) del 99.9%. No perdieron ningún caso severo PS, aunque la sensibilidad fue menor en formas más leves (79.7% para VS y 32.4% para NC). El valor predictivo positivo (VPP) fue mayor, como es habitual, en recién nacidos a término (25.1%) que en pretérminos (1,4%) (Fig. 2).

Uno de los problemas que más preocupa en el cribado de HSC son los falsos posi-



Figura 2. VPP según edad gestacional ($r=0,98$; $p<0,001$).

tivos (FP), que se producen fundamentalmente en los RN de Bajo Peso. Con el objetivo de reducir los FP en esta población, se realizó un estudio comparativo en <1.800 g ($n=8.739$) utilizando en un grupo el cribado tradicional (primer cribado con fluoroinmunoensayo –FIA (Delfia)- y segundo cribado con LC-MS/MS) y un segundo cribado alternativo con medición en 3 tiempos (FIA) en <48 horas, 2 semanas y 4 semanas o al alta (coincidiendo con retesting de TSH). Observaron que se reducía el número de FP en RN de bajo peso en más de 5 veces utilizando este segundo método de cribado ($p<0,0001$); y concluyeron que el momento de recogida de la gota de sangre seca era más importante que el tipo de ensayo usado a la hora de reducir los FP en el cribado de HSC en RN de bajo peso (18).

Terapia fetal de la HSC

En el momento actual, el tratamiento fetal con dexametasona se considera una terapia experimental (9,19), que únicamente debe llevarse a cabo en centros con experiencia y en el contexto de ensayos clínicos, que aseguren el estudio prospectivo de seguimiento de los posibles efectos secundarios

de este tratamiento en todos los pacientes tratados, ya sean afectos o no de HSC.

El objetivo fundamental de este tratamiento es evitar la virilización de los genitales externos del feto mujer afecto de una forma clásica de HSC; y disminuir la posible “androgenización” del cerebro fetal femenino. Esta virilización en el feto mujer se produce entre la 6^a-14^a semana de gestación.

La tasa de éxito (evitar la virilización) es alta, de un 80-85% (20) siempre que el tratamiento se instaure antes de la 9^a semana. Si se realiza después, no se evitará la virilización (Prader 3 versus 3,75 en no tratadas).

El tratamiento prenatal de la HSC se realiza administrando dexametasona a la madre a dosis de 20 mcg/kg/día. Esta dosis suprafisiológica es unas 6 veces superior a las necesidades de glucocorticoides maternos, y unas 60 veces superior a la demanda del feto. Debe instaurarse precozmente, tan pronto como se conozca la gestación, puesto que la virilización comienza a la 6-7 semanas postconcepción. Esta “urgencia” a la hora de iniciar el tratamiento plantea muchos problemas. El fundamental es que se tendrían que tratar todos los fetos, afectos y no afectos, varones y mujeres; puesto que el diagnóstico genético en biopsia de vellosidades coriales no puede realizarse hasta la semana 10-12 de gestación. Además, aunque se conozcan previamente las mutaciones que portan los padres, se requiere un tiempo adicional para el estudio.

Con este tratamiento “a ciegas”, y al tratarse de una enfermedad recesiva en la que solo 1 de cada 4 fetos estará afecto de una forma clásica de HSC; solo los fetos mujer afectos se beneficiarían de esta intervención (1/8 fetos tratados).

Por otra parte, se precisan dosis suprafisiológicas de dexametasona que provocan

efectos adversos tanto en la madre como en el feto. En la madre pueden producir estrías, edemas y aumento de peso (media 3,2 kg) ⁽²¹⁾; también molestias gástricas, cambios de humor e hipertensión leve en un 9-30% ⁽²⁰⁾. Solo en un 1,5% de las madres se han descrito alteraciones más severas como grandes estrías, hipertensión, pre-eclampsia y diabetes gestacional ⁽²⁰⁾. En general, las complicaciones maternas son molestas pero no supondrían un riesgo serio para la madre.

En relación al feto, se han publicado en 7/8 estudios un incremento significativo de fisuras palatinas en fetos de madres tratadas con glucocorticoides en las primeras 8 semanas de gestación ⁽²²⁾ con un *odds ratio* de 7.3 (95% CI, 1.8-29).

También se sabe que el peso al nacimiento es menor cuando se induce la maduración pulmonar en pretérminos con glucocorticoides antenatales, ⁽²³⁾; y que los RN tratados con dexametasona por sospecha de HSC tienen una disminución del peso al nacimiento de unos 400 g (3,17 kg vs 3,65 g) ⁽²⁴⁾. Las posibles implicaciones de esta pérdida de peso al nacer, como riesgo incrementado de hipertensión, diabetes tipo 2 y enfermedad cardiovascular en la edad adulta, deberán ser valoradas en el futuro ⁽²⁵⁾.

Por último, aunque el tratamiento prenatal no parece afectar la inteligencia ni la memoria a largo plazo, se han descrito efectos deletéreos en la memoria de trabajo verbal, autopercepción de competencia escolar y mayor ansiedad social ⁽²⁶⁾.

En resumen, la terapia fetal plantea hoy en día diversos problemas éticos: solo 1/8 fetos tratados se beneficiará del tratamiento; y asocia efectos deletéreos tanto en la madre como en los fetos; estos efectos pueden perdurar en el tiempo.

Es probable que en un futuro cercano se pueda realizar este tratamiento únicamente en los fetos mujeres afectas de formas clásicas de HSC. En la actualidad, es posible la determinación del sexo fetal, detectando el ADN del cromosoma Y en sangre materna mediante PCR en tiempo real (RT-PCR) ⁽²⁷⁾, a partir de la 6-7 semana de gestación ⁽²⁸⁾. En Lyon, utilizando esta metodología consiguieron evitar que todos los fetos varones fueran sometidos a tratamiento prenatal ⁽²⁹⁾.

La opción ideal sería restringir la terapia fetal únicamente a los fetos mujer con formas severas de HSC. Para ello deben analizarse los alelos CYP21A2 mutados en el ADN fetal. New y col ⁽³⁰⁾ han conseguido recientemente este objetivo en un grupo de 14 familias, con una tasa de éxito del 100% utilizando Secuenciación Masiva Paralela (MPS) (Fig. 3).

Diagnóstico

El diagnóstico inicial del déficit de 21-Hidroxilasa se basa en los niveles de 17-Hidroxiprogesterona (Algoritmo 1), que también pueden encontrarse elevados en otras formas de HSC, como la deficiencia de 11-Hidroxilasa y P450 oxidoreductasa. Están elevados, asimismo, los valores de 21-deoxicortisol, androstendiona y testosterona. Cuando asocia déficit de aldosterona (formas PS) la actividad de renina en plasma (ARP) estará alta y el ratio Aldosterona/ARP bajo.

El diagnóstico precoz mediante cribado neonatal se recomienda desde 2010 ⁽⁶⁾ con dos objetivos fundamentales: el diagnóstico precoz (evita la asignación errónea de sexo) y minimizar la morbi-mortalidad de las formas PS. Se aconseja el uso de Delfia ^(31,32) como método de cribado inicial.

A la hora de interpretar los resultados de la 17-OHP debemos tener en cuenta las

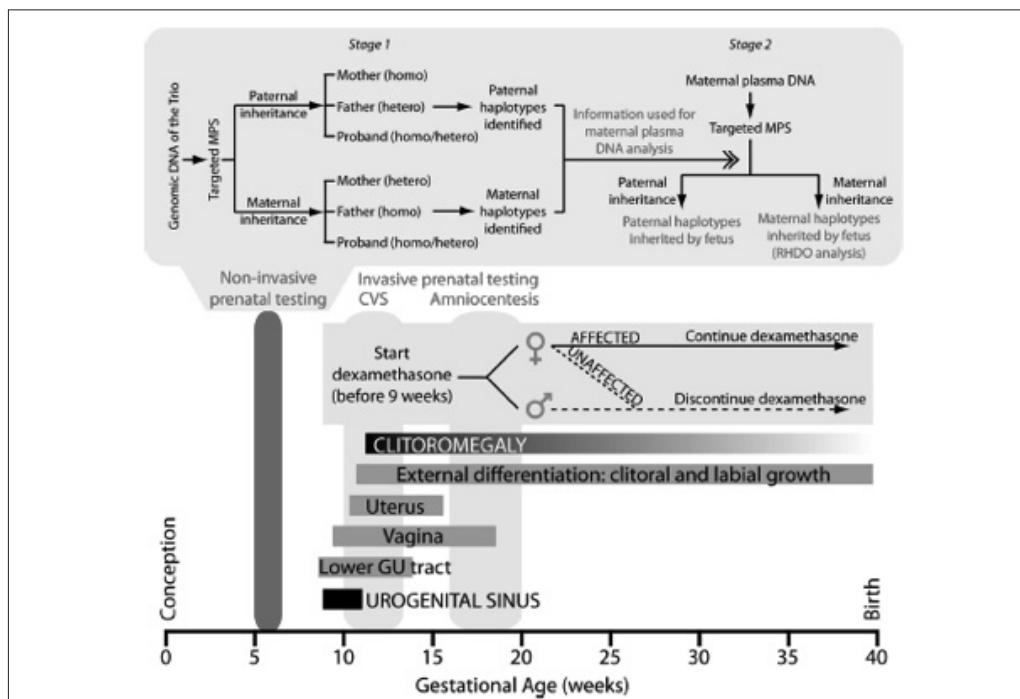


Figura 3. Nuevo cribado con estudio molecular.

siguientes consideraciones: 1.- Los valores de 17-OHP están elevados al nacimiento en recién nacidos sanos y disminuyen en los primeros días de vida; por el contrario, en los RN con HSC aumentarán progresivamente; 2.- La 17-OHP suele tener valores más bajos en mujeres que en varones (33); 3.- RN pretérminos, enfermos o con otro tipo de stress tienen valores más altos de 17-OHP; 4.- Se deben ajustar los valores de normalidad de 17-OHP al peso natal (31,34,35) (Tabla 1) o a la edad gestacional (36); 5.- el tratamiento con corticoides antes del parto puede disminuir los niveles de 17-OHP (37,38).

Cuando no se dispone del cribado neonatal, debemos plantearnos el diagnóstico de HSC en recién nacida mujer (46,XX) con virilización de genitales externos al nacer (ausencia de testes y Prader 4-5), y en am-

bos sexos si presentan una crisis adrenal en las primeras semanas de vida. Esta insuficiencia adrenal se caracteriza por deshidratación, hiponatremia, hiperkaliemia e hiperreninemia.

En etapas posteriores de la vida, el diagnóstico se realizará mediante el estudio

Tabla 1. Valores de normalidad de 17-OHP para el peso natal en cribado de Colorado.

Cribado RN (Colorado)	Dx HSC para Peso natal
Peso en gramos	17-OHP ng/ml
≥2.200	35
1.700-2.199	58
1.300-1.699	75
≤1.299	125

basal de 17-OHP a primera hora de la mañana (Fig. 4). En los casos dudosos o para el diagnóstico diferencial con otros déficits enzimáticos, tras estímulo con ACTH.

Por último, en relación al estudio molecular, la Guía de Práctica Clínica de la Sociedad de Endocrinología sugiere⁽⁹⁾ realizar estudio genético, solamente, en dos situaciones: casos dudosos o cuando se precise consejo genético.

De cualquier modo, debemos ser cautos a la hora de interpretar el genotipo, que no siempre define la severidad de la pérdida salina. Así, mutaciones IVS2 pueden comportarse como formas PS o como VS⁽³⁹⁻⁴¹⁾. El fenotipo (o la severidad clínica), en el caso de heterocigotos compuestos, lo va a determinar la mutación menos severa.

Tratamiento de la HSC

Dos son los objetivos primarios del tratamiento: sustituir la deficiencia de cortisol y aldosterona, y suprimir la excesiva producción de andrógenos.

El tratamiento se lleva a cabo con glucocorticoides (GC) orales, siendo de elección durante la etapa de crecimiento la hidrocortisona, porque tiene una vida media más corta y suprime menos el crecimiento. El manejo sustitutivo adecuado con glucocorticoides va a permitir el crecimiento normal del niño con HSC.

Las dosis de GC necesarias para controlar el exceso de producción de andrógenos en la HSC son superiores a las necesidades fisiológicas de cortisol (6-7 mg/m²/día). En

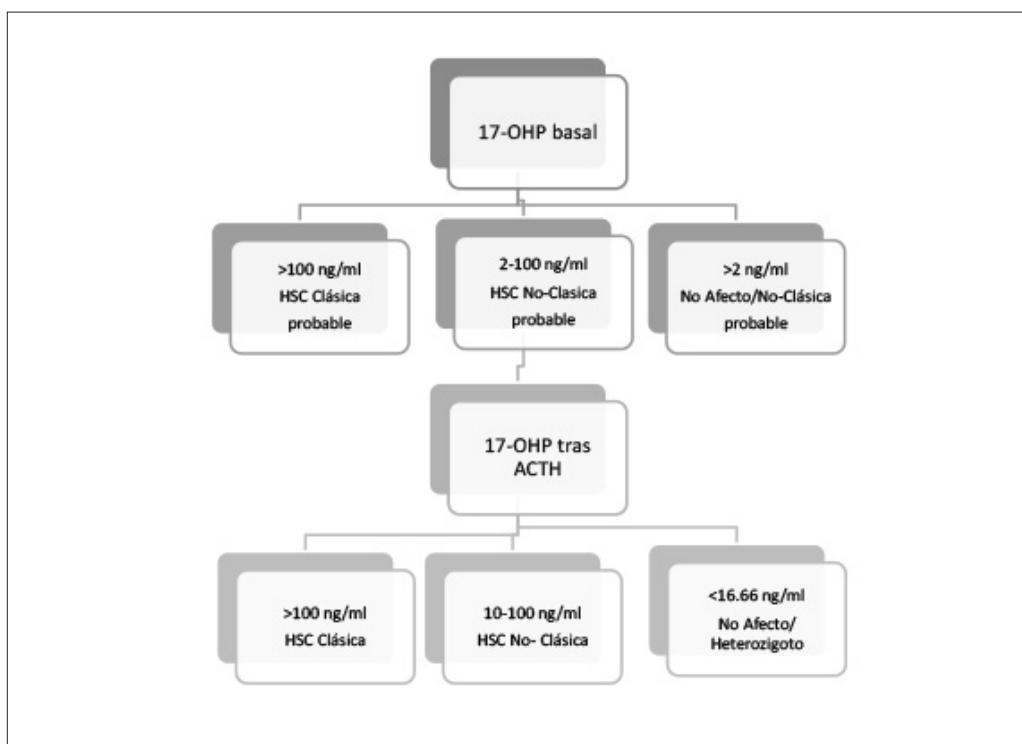


Figura 4. Algoritmo diagnóstico de HSC.

general, se recomienda que estas dosis no excedan de 20 mg/m²/día en lactantes y de 15-17 mg/m²/día en adolescentes. Dosis superiores a 17 mg/m²/día se han relacionado con una disminución de la talla adulta final (42-46).

Además, al inicio del tratamiento se pueden necesitar dosis más altas de GC de las aconsejadas para conseguir una reducción de los niveles elevados de andrógenos adrenales de forma rápida. Una vez disminuyan estos andrógenos, la dosis de GC se debe reducir.

Sin embargo, no existe un acuerdo unánime entre las diferentes sociedades sobre la dosis "ideal" de tratamiento sustitutivo. Así, la Sociedad Japonesa de Endocrinología Pediátrica en el periodo neonatal recomienda dosis iniciales extremadamente altas de hidrocortisona (100-200 mg/m²/día). Cuando compararon dos grupos tratados con dosis altas y bajas: >150 mg/m²/día versus 100 mg/m²/día, no observaron diferencias en el crecimiento entre ambos grupos. Tampoco se aceleró la edad ósea a los 3 y 6 años en el grupo de dosis altas. Concluyen que el tratamiento con dosis altas iniciales de hidrocortisona no afecta el crecimiento de forma significativa (47).

Otro de los problemas que se plantean en el tratamiento con GC, además de la dosis "ideal", es su biodisponibilidad. Con los corticoides disponibles en la actualidad no somos capaces de imitar el ritmo circadiano fisiológico del cortisol. Para intentar simularlo, se recomienda en general la administración de un mínimo de 3 dosis de hidrocortisona diarias, en diferentes regímenes. No hay datos suficientes para poder aconsejar si estas dosis deben ser superiores por la mañana o por la tarde (48). Por otra parte, es importante encontrar la dosis adecuada que evite tanto el "tratamiento excesivo" cuyas consecuencias son la su-

presión del crecimiento, la HTA y el Cushing iatrógeno; como el "tratamiento deficiente" con el hiperandrogenismo subsecuente, riesgo de crisis adrenal y aceleración de la edad ósea.

A la hora de realizar un cambio en la dosis de glucocorticoides debemos tener en cuenta tanto las determinaciones hormonales (17-OHP, A y T) como los parámetros auxológicos (velocidad de crecimiento, edad ósea...). Además, el objetivo a la hora de ajustar el tratamiento con GC no debe ser normalizar los niveles de 17-OHP, ya que este objetivo supondría un "tratamiento excesivo".

En relación al grado de supresión del crecimiento de los GC, estudios comparativos han demostrado que la supresión del mismo es 15 veces mayor con prednisolona (49) y 70-80 veces con dexametasona (50) que con hidrocortisona (HC).

Otro problema que plantea el tratamiento con GC a la hora de utilizarlos en lactantes, es su formulación en comprimidos de 20 mg de hidrocortisona. Por este motivo, se han desarrollado en los últimos años soluciones de hidrocortisona oral. Inicialmente (6) se desaconsejó su uso por considerar que la dosis de la solución no era bioequivalente a la de los comprimidos, debido a una distribución irregular del GC en el líquido de la suspensión. Sin embargo, en un estudio reciente de farmacodinamia realizado por Sarafoglou y col. (51) comparando hidrocortisona en suspensión versus tabletas comerciales no encontraron diferencias significativas en el área bajo la curva del cortisol ni en la concentración y tiempo máximo. Concluyeron que ambas formulaciones pueden utilizarse con seguridad y eficacia en lactantes con HSC.

Para finalizar, otro de los problemas que se plantea con el uso de la HC oral es su

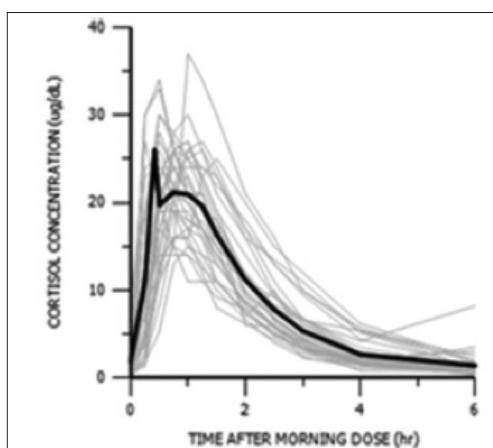


Figura 5. Vida media del cortisol de $1,01 \pm 0,2$ horas y $C_{max} 24,4 \pm 5,4$ mcg/dl.

corta vida media. Estudios de farmacodinamia en la infancia y adolescencia⁽⁵²⁾ (Fig. 5) muestran que la vida media del cortisol es corta de $1,01 \pm 0,2$ horas y su C_{max} $24,4 \pm 5,4$ mcg/dl. Incluso con una pauta de 4 dosis diarias de HC, persistirían períodos sustanciales de hipercortisolemia e hipocortisolemia, siendo muy difícil la simulación farmacológica del ritmo circadiano del cortisol.

En otro estudio similar⁽⁵³⁾ observaron que el tiempo en el que el cortisol en plasma descendía por debajo de los 100 nmol/l era variable entre los pacientes, y sugieren que se individualice la dosis de GC, basándonos tanto en la tasa de absorción como en la vida media del cortisol de cada paciente.

Se ha propuesto, con el objetivo de evitar la hipercortisolemia que aparece después del desayuno, fragmentar la dosis de la mañana en 2 tomas separadas por 2 horas con buenos resultados (Fig. 6). Sin embargo, a pesar de esta pauta de 4 dosis no consiguieron remediar completamente el ritmo circadiano normal del cortisol.

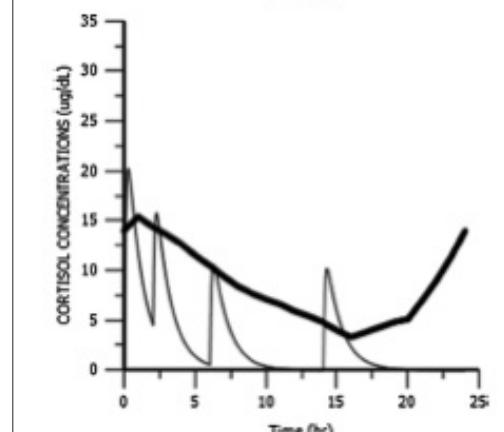
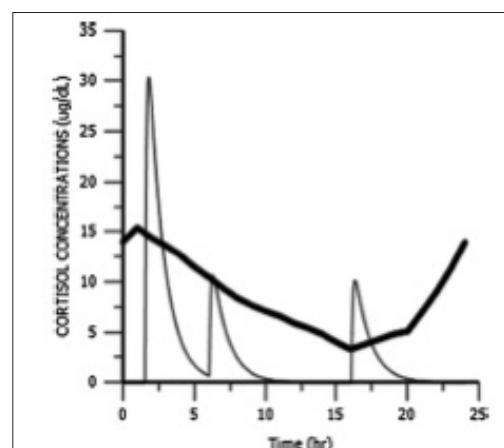


Figura 6. Dosis de mañana de HC en 1 dosis versus 2 dosis y picos de cortisolemia.

Teniendo en cuenta estas consideraciones, es fácil comprender que calcular la dosis adecuada de HC utilizando una única medición hormonal cada 3-4 meses en consulta es insuficiente. Algunos autores, como hemos comentado previamente, sugieren personalizar la dosis basándose en la farmacocinética individual, y se plantean para el futuro la monitorización domiciliaria frecuente de la 17-OHP^(54,55).

Hasta que llegue ese momento, la modificación de la dosis de GC se aconseja que se realice mediante la valoración conjunta

Tabla 2. Tratamiento de mantenimiento en lactantes con HSC.

DISTRIBUCIÓN	TRATAMIENTO	DOSIS TOTAL
3 veces al día	GLUCOCORTICOIDES	10-15 mg/m2/día
1-2 veces al día	MINERALCORTICOIDES	0,05-0,2 mg/día
Varias tomas al día	Cloruro Sódico (1ºmeses)	4-8 mEq/kg/día

de 17-OHP y A, anotando el tiempo de la extracción con respecto a la última dosis de GC. En el caso de realizar una única extracción, el momento óptimo es aquel en el que se produce la máxima supresión esteroidea adrenal, que tiene lugar en general alrededor de las 3-4 horas de la administración de la HC^(56,57).

Mineralocorticoides

El tratamiento con mineralocorticoides (MC) se realiza con fludrocortisona (FC) oral. Se recomienda en todas las formas clásicas de HSC⁽⁶⁾ en dosis absolutas de 50-200 mcg/día. Además, durante el periodo neonatal primeros 4-6 meses se aconsejan suplementos de cloruro sódico (Tabla 2).

Aunque el déficit de aldosterona se manifiesta clínicamente solo en las formas PS, existe una deficiencia subclínica en todas las formas de déficit clásico de 21-OH⁽⁵⁸⁻⁶⁰⁾. Por ello, en los pacientes con deficiencia subclínica de aldosterona se aconseja el tratamiento con mineralocorticoides (MC) así como una ingesta adecuada de sal. El tratamiento sustitutivo con fludrocortisona, permite además, disminuir los requerimientos de glucocorticoides, cuyo efecto acumulativo se asocia con efectos adversos a largo plazo.

Se ha propuesto como método más sensible para evaluar este déficit el ratio aldosterona/ARP, que disminuye en proporción a la severidad del déficit⁽⁵⁸⁾.

En relación a la dosis de fludrocortisona, en las primeras etapas de la vida la dosis relativa necesaria de FC es mayor, debido en parte a una menor sensibilidad renal a los MC que mejora con la edad. Por este motivo, en este periodo se requieren controles frecuentes, monitorizando la tensión arterial, la ARP y el ratio A/ARP. Debemos insistir en el control estrecho de la TA en lactantes, ya que son los que precisan dosis más altas de MC.

A pesar de ajustar las dosis de fludrocortisona con el objetivo de valores de ARP en rango normal, se ha observado una tasa de hipertensión alta en este grupo de edad. La causa mas probable es el aumento progresivo de la sensibilidad a los mineralocorticoides con la edad, que requiere una disminución también progresiva de la dosis de FC durante los primeros 48 meses de vida. El objetivo es evitar la HTA en los lactantes, que en algunos estudios se ha revelado muy frecuente: en el 30% de los lactantes con HSC a los 3 meses de edad, en el 40% a los 6 meses y en el 58% a los 18 meses de vida. A partir de los 24 meses la TA disminuye, con una prevalencia de HTA a los 48 meses del 15.2%. Cuando compararon las dosis de fludrocortisona entre los grupos con y sin HTA, observaron que la dosis en el grupo de HTA fue mayor durante los primeros 9 meses de vida⁽⁶¹⁾.

Debemos considerar, que en estas etapas existe una inmadurez en la capacidad del

Tabla 3. Dosis de estrés de hidrocortisona.

DOSIS DE GC	EN SITUACIÓN DE ESTRÉS
Edad	Dosis de HC parenteral (mg)
Lactante y Prescolar	25
Escolar	50
Adulto	100

túbulo renal para reabsorber sodio, siendo más necesario el seguimiento estrecho.

Al igual que sucede con la HC, no hay una pauta establecida de tratamiento con FC. Se han propuesto diferentes pautas durante el periodo neonatal y primera infancia. Algunos autores ⁽⁶²⁾ proponen dosis de FC mayores en los primeros meses de vida con disminución progresiva: 200 mg de 0-6 meses, 150 mg de 7-8 meses y 125 mg de 19-24 meses; sin objetivar alteraciones en los niveles de sodio, potasio y actividad de renina en plasma; excepto en el primer mes de vida, durante el que se precisan ajustes en la dosis de fludrocortisona. Proponen que durante los primeros 2 años se utilicen dosis más altas de mineralocorticoides para compensar la resistencia parcial a la aldosterona que existe en este periodo.

En general, la dosis que se utiliza en la mayoría de los pacientes oscila entre 0,05 y 0,2 mg, con una dosis media de 0,1 mg de fludrocortisona. Si la dosis de MC es adecuada la TA será normal, y también los electrolitos. Al igual que sucede con la 17-OHP, el objetivo de tratamiento con MC en base a los niveles de ARP no debe ser su completa normalización, sino mantener valores que oscilen entre el límite alto de la normalidad y 1,5 veces el valor normal.

Es importante tener en cuenta, que en situaciones de calor y humedad que aumentan la sudoración y la pérdida consiguiente

de sal, puede precisarse un incremento en la dosis de MC del 50%.

En las formas NC no es necesario el tratamiento sustitutivo con MC.

Tratamiento con glucocorticoides en situaciones de estrés

Se recomienda incrementar la dosis de GC en situaciones de fiebre >38,5°, gastroenteritis con deshidratación, cirugía que requiera anestesia general y traumatismo severo. Se administrará HC intravenosa a dosis de 25 mg en lactante y prescolar, y 50 mg en escolar cada 6-8 horas (Tabla 3).

No está recomendado este aumento de dosis en situaciones de estrés emocional, en enfermedad leve o antes de ejercicio físico. Tampoco se recomienda aumentar la dosis en formas NC excepto si presentan una función adrenal insuficiente o suprimida de forma iatrogénica.

Para finalizar, a todos los pacientes con forma clásica de HSC se les recomienda llevar siempre una identificación que permita en situaciones de stress administrar de forma urgente dosis adicionales de GC.

Futuras terapias

El desarrollo de nuevas terapias con GC en la HSC tiene como objetivo remediar la secreción fisiológica del cortisol, que pre-

senta un ritmo circadiano con los niveles de cortisol más bajos al inicio del sueño, aumento a las 2-4 de madrugada y pico a las 8 mañana; y con disminución posterior a lo largo del día^(63,64).

Para ello, se están desarrollando bombas de infusión subcutáneas^(65,66), que permitirán a los pacientes con mal control normalizar los valores de ACTH y 17-OHP; y también preparados de liberación retardada⁽⁶⁷⁾ con un perfil de acción más fisiológico.

Bibliografía

1. Rica I, Rodríguez A. Hiperplasia suprarrenal congénita. Tratado de Pediatría Cruz, 11 edición; páginas: 1320-1326. ISBN 978-84-9835-725-7. 2014 Editorial Médica Panamericana.
2. Ezquieta B, Barrio R, Barrionuevo JL, Lopez-Siguero JP, Ramírez J, Rodríguez I, Muñoz-Pacheco R. Carrier detection and prenatal diagnosis of congenital adrenal hyperplasia must identify apparently mild CYP21A2 alleles which associate neonatal salt-wasting disease. *Prenatal Diagnosis* 2010; 30 (8): 758-63.
3. Database of CYP21A2 by the Human Cytochrome P450 (CYP) Allele Nomenclature Committee: <http://www.imm.ki.se/CYPalleles/cyp21.htm>.
4. Thil'en A, Nordenstrom A, Hagenfeldt L, von Dobeln U, Guthenberg C, Larsson A. Benefits of neonatal screening for congenital adrenal hyperplasia (21-hydroxylase deficiency) in Sweden. *Pediatrics* 1998; 101:E11.
5. Pang SY, Wallace MA, Hofman L, Thuline HC, Dorche C, Lyon IC, Dobbins RH, Kling S, Fujieda K, Suwa S 1988 World wide experience in newborn screening for classical congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *Pediatrics* 81:866-874.
6. Grossé SD, Van Vliet G 2007 How many deaths can be prevented by newborn screening for congenital adrenal hyperplasia? *Horm Res* 67:284-291.
7. Watson MS, Lloyd-Puryear MA, Mann MY, Rinaldo P, Howell RR 2006 Newborn screening: toward a uniform screening panel and system. Available at <http://www.acmg.net/resources/policies/NBS/NBS-sections.htm>.
8. Castilla I, Vallejo-Torres L, Rica-Echavarria I, Rodríguez-Sánchez A, Du-lín-Íñiguez E, Espada M, Rausell D, Valcárcel-Nazco C, Cuéllar-Pompa L, Serrano-Aguilar P. Coste-efectividad del cribado neonatal de la hiperplasia suprarrenal congénita. Red Española de Evaluación de Tecnologías y Prestaciones del Sistema Nacional de Salud del Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad. Servicio de Evaluación del Servicio Canario de la Salud; 2013. Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias: SESCS 2013.
9. Speiser PW, Azziz R, Baskin LS, Ghizzone L, Hensle TW, Merke DP, Meyer-Bahlburg HFL, Miller WL, Montori VM, Oberfield SE, Ritzen M, White PC. Congenital Adrenal Hyperplasia Due to Steroid 21-Hydroxylase Deficiency: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 95: 4133-4160, 2010.
10. Gonzalez RR, Maenttausta O, Solyom J, Viiko R 1990 Direct solid-phase time-resolved fluoroimmunoassay of 17-hydroxyprogesterone in serum and dried blood spots on filter paper. *Clin Chem* 36:1667-1672.

11. Janzen N, Peter M, Sander S, Steuerwald U, Terhardt M, Holtkamp U, Sander J 2007 Newborn screening for congenital adrenal hyperplasia additional steroid profile using liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *J Clin Endocrinol Metab* 92:2581–2589.
12. Janzen N, Sander S, Terhardt M, Peter M, Sander J 2008 Fast and direct quantification of adrenal steroids by tandem mass spectrometry in serum and dried blood spots. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci* 861:117–122.
13. Fitness J, Dixit N, Webster D, Torresani T, Pergolizzi R, Speiser PW, Day DJ 1999 Genotyping of CYP21, linked chromosome 6p markers, and a sex-specific gene in neonatal screening for congenital adrenal hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab* 84:960–966.
14. Kosel S, Burggraf S, Fingerhut R, Doerr HG, Roscher AA, Olgemoller B 2005 Rapid second-tier molecular genetic analysis for congenital adrenal hyperplasia attributable to steroid 21-hydroxylase deficiency. *ClinChem* 51:298–304.
15. Nordenstrom A, Thilen A, Hagenfeldt L, Larsson A, Wedell A 1999 Genotyping is a valuable diagnostic complement to neonatal screening for congenital adrenal hyperplasia due to steroid 21-hydroxylase deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 84:1505–1509.
16. Yang YP, Corley N, García-Heras J 2001 Reverse dot-blot hybridization as an improved tool for the molecular diagnosis of point mutations in congenital adrenal hyperplasia caused by 21-hydroxylase deficiency. *Mol Diagn* 6:193–199.
17. Gidlof S, Wedell A, Guthenberg C, von Dobeln U, Nordenstrom A. Nation-wide Neonatal Screening for Congenital Adrenal Hyperplasia in Sweden. A 26-Year Longitudinal Prospective Population-Based Study *JAMA Pediatr*. 2014;168(6): 567-574.
18. Sarafoglou K, Gaviglio A, Hietala A, Frogner G, Banks K, McCann M, Thomas W. Comparison of Newborn Screening Protocols for Congenital Adrenal Hyperplasia in Preterm Infants. *J Pediatr* 2014; 164:1136-40.
19. Miller WL. Fetal endocrine therapy for congenital adrenal hyperplasia should not be done. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism* 29 (2015) 469-483.
20. Forest MG. Recent advances in the diagnosis and management of congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *Hum Reprod Update* 2004; 10:469-85.
21. New MI, Carlson A, Obeid J, et al. Extensive personal experience: prenatal diagnosis for congenital adrenal hyperplasia in 532 pregnancies. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 5651-7.
22. Carmichael SL, Shaw GM, Ma C, et al., for the National Birth Defects Prevention Study. Maternal corticosteroid use and orofacial clefts. *Am J Obstet Gynecol* 2007; 197:585.e1e7.
23. Murphy KE, Hannah ME, Willan AR, et al., for the MACS Collaborative Group. Multiple courses of antenatal corticosteroids for preterm birth (MACS): a randomised controlled trial. *Lancet* 2008; 372:2143-51.
24. Wang X, Zuckerman B, Pearson C, et al. Maternal cigarette smoking, metabolic gene polymorphism, and infant birth

- weight. *JAMA J Am Med Assoc* 2002; 287: 195-202.
25. Barker DJP. In utero programming of chronic disease. *Clin Sci* 1998; 95:115-28.
26. Hirvikoski T, Nordenstrom A, Lindholm T, et al. Cognitive functions in children at risk for congenital adrenal hyperplasia treated prenatally with dexamethasone. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 542-8.
27. Lo YMD, Corbetta N, Chamberlain PF, et al. Presence of fetal DNA in maternal plasma and serum. *Lancet* 1997; 350: 485-7.
28. Bartha JL, Fanning K, Soothill PW. Fetal sex determination from maternal blood at 6 weeks of gestation when at risk for 21-hydroxylase deficiency. *Obstet Gynecol* 2003;101:1135-6.
29. Tardy-Guidollet V, Menassa R, Costa JM, et al. New management strategy of pregnancies at risk of congenital adrenal hyperplasia using fetal sex determination in maternal serum: French cohort of 258 cases (2002e2011). *J Clin Endocrinol Metab* 2014; 99:1180-8.
30. New MI, Tong YK, Yuen T, et al. Noninvasive prenatal diagnosis of congenital adrenal hyperplasia using cell-free fetal DNA in maternal plasma. *J Clin Endocrinol Metab* 2014; 99: E1022-30.
31. National Newborn Screening Information System. NNSIS 2009. <http://www2.uthscsa.edu/nnsis>. The National Newborn Screening Information System is a database for the collection and reporting of state and territorial newborn screening information.
32. Gonzalez RR, Mañentausta O, Solyom J, Viñko R. Direct solid-phase time resolved fluoroimmunoassay of 17 α-hydroxyprogesterone in serum and dried blood spots on filter paper. *Clin Chem* 1990; 36:1667-1672. Congenital adrenal hyperplasia Trapp et al. 169 Copyright © Lippincott Williams & Wilkins.
33. Varness TS, Allen DB, Hoffman GL. Newborn screening for congenital adrenal hyperplasia has reduced sensitivity in girls. *J Pediatr* 2005; 147: 493-498.
34. Allen DB, Hoffman GL, Fitzpatrick P, et al. Improved precision of newborn screening for congenital adrenal hyperplasia using weight-adjusted criteria for 17-hydroxyprogesterone levels. *J Pediatr* 1997; 130:128-133.
35. Olgemoller B, Roscher AA, Liebl B, Fingerhut R. Screening for congenital adrenal hyperplasia: adjustment of 17-hydroxyprogesterone cut-off values to both age and birth weight markedly improves the predictive value. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88:5790-5794.
36. van der Kamp HJ, Oudshoorn CG, Elvers BH, et al. Cutoff levels of 17-ahydroxyprogesterone in neonatal screening for congenital adrenal hyperplasia should be based on gestational age rather than on birth weight. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90:3904-3907.
37. Gatelais F, Berthelot J, Beringue F, et al. Effect of single and multiple courses of prenatal corticosteroids on 17-hydroxyprogesterone levels: implication for neonatal screening of congenital adrenal hyperplasia. *Pediatr Res* 2004; 56:701-705.
38. King JL, Naber JM, Hopkin RJ, et al. Antenatal corticosteroids and newborn

- screening for congenital adrenal hyperplasia. Arch Pediatr Adolesc Med 2001; 155:1038–1042.
39. Speiser PW, Dupont J, Zhu D, Serrat J, Buegeleisen M, Tusie- Luna MT, Lesser M, New MI, White PC 1992 Disease expression and molecular genotype in congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. J Clin Invest 90:584–595.
40. Balsamo A, Cacciari E, Baldazzi L, Tartaglia L, Cassio A, Mantovani V, Piazzesi S, Cicognani A, Pirazzoli P, Mainetti B, Zappulla F 2000 CYP21 analysis and phenotype/genotype relationship in the screened population of the Italian Emilia-Romagna region. Clin Endocrinol (Oxf) 53:117–125.
41. Wedell A, Ritze'n EM, Haglund-Stengler B, Luthman H 1992 Steroid 21-hydroxylase deficiency: three additional mutated alleles and establishment of phenotype-genotype relationships of common mutations. Proc Natl Acad Sci USA 89:7232–7236.
42. Balsamo A, Cicognani A, Baldazzi L, Barbaro M, Baronio F, Gennari M, Bal M, Cassio A, Kontaxaki K, Cacciari E 2003. CYP21 genotype, adult height, and pubertal development in 55 patients treated for 21-hydroxylase deficiency. J Clin Endocrinol Metab 88:5680–5688.
43. Bonfig W, Pozza SB, Schmidt H, Pagel P, Knorr D, Schwarz HP 2009. Hydrocortisone dosing during puberty in patients with classical congenital adrenal hyperplasia: an evidence based recommendation. J Clin Endocrinol Metab 94:3882–3888.
44. Grigorescu-Sido A, Bettendorf M, Schulze E, Duncea I, Heinrich U 2003. Growth analysis in patients with 21-hydroxylase deficiency influence of glucocorticoid dosage, age at diagnosis, phenotype and genotype on growth and height outcome. Horm Res 60:84–90
45. Manoli I, Kanaka-Gantenbein C, Voutetakis A, Maniati-Christidi M, Dacou-Voutetakis C 2002 Early growth, pubertal development, body mass index and final height of patients with congenital adrenal hyperplasia: factors influencing the outcome. Clin Endocrinol (Oxf) 57:669–676.
46. Van der Kamp HJ, Otten BJ, Buitenhuis N, De Muinck Keizer-Schrama SM, Oostdijk W, Jansen M, Delemarre-de Waal HA, Vulsma T, Wit JM 2002 Longitudinal analysis of growth and puberty in 21-hydroxylase deficiency patients. Arch Dis Child 87:139–144.
47. Kei Takasawa, Makoto Ono, Kentaro Miyai, Yohei Matsubara, Fumihiko Takizawa, Toshikazu Onishi, Kenichi Kashimada and Shuki Mizutani. Initial high dose hydrocortisone (HDC) treatment for 21-hydroxylase deficiency (21-OHD) does not affect linear growth during the first three years of life. *Endocrine Journal* 2012, 59 (11), 1001-1006.
48. German A, Suraiya S, Tenenbaum-Rabover Y, Koren I, Pillar G, Hochberg Z 2008 Control of childhood congenital adrenal hyperplasia and sleep activity and quality with morning or evening glucocorticoid therapy. J Clin Endocrinol Metab 93:4707–4710.
49. Punthakee Z, Legault L, Polychronakos C 2003 Prednisolone in the treatment of adrenal insufficiency: a re-evaluation of relative potency. J Pediatr 143:402–405.
50. Rivkees SA, Crawford JD 2000 Dexamethasone treatment of virilizing con-

- genital adrenal hyperplasia: the ability to achieve normal growth. *Pediatrics* 106:767–773.
51. Sarafoglou K, Gonzalez-Bolanos MT, Zimmerman CL, Boonstra T, Yaw AO, Brundage R. Comparison of cortisol exposures and pharmacodynamic adrenal steroid responses to hydrocortisone suspension vs. commercial tablets. *Journal of Clinical Pharmacology* 2015; 55 (4): 452-7.
 52. Kyriakie Sarafoglou, MD, Cheryl L. Zimmerman, PhD, Maria T. Gonzalez-Bolanos, MD, Brian A. Willis, PhD, and Richard Brundage, PhD. Interrelationships Among Cortisol, 17 Hydroxyprogesterone, and Androstenedione Exposures in the Management of Children With Congenital Adrenal Hyperplasia. *J Investig Med* 2015;63: 35-41.
 53. Peter C. Hindmarsh, Evangelia Charmandari. Variation in absorption and half-life of hydrocortisone influence plasma cortisol concentrations. *Clinical Endocrinology* (2015) 82, 557–561.
 54. Sarafoglou K, Himes JH, Lacey JM, et al. Comparison of multiple steroid concentrations in serum and dried blood spots throughout the day of patients with congenital adrenal hyperplasia. *Horm Res Paediatr.* 2011; 75:19-25.
 55. Deutschbein T, Unger N, Hauffa BP, et al. Monitoring medical treatment in adolescents and young adults with congenital adrenal hyperplasia: utility of salivary 17alpha-hydroxyprogesterone day profiles. *Experimental and clinical endocrinology & diabetes: official journal, German Society of Endocrinology [and] German Diabetes Association.* 2011; 119: 131-138.
 56. Charmandari E, Matthews DR, Johnston A, et al. Serum cortisol and 17-hydroxyprogesterone interrelation in classic 21-hydroxylase deficiency: is current replacement therapy satisfactory? *J Clin Endocrinol Metab.* 2001; 86: 4679-4685.
 57. Fuqua JS, Rosenstein D, Lee PA. Duration of suppression of adrenal steroids after glucocorticoid administration. *Int J Pediatr Endocrinol.* 2010; 2010:712549.
 58. Nimkarn S, Lin-Su K, Berglind N, Wilson RC, New MI. 2007 Aldosterone-to-renin ratio as a marker for disease severity in 21-hydroxylase deficiency congenital adrenal hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab* 92:137–142.
 59. Frisch H, Battelino T, Schober E, Baumgartner-Parzer S, Nowotny P, Vierrhapper H. 2001 Salt wasting in simple virilizing congenital adrenal hyperplasia. *J Pediatr Endocrinol Metab* 14:1649–1655.
 60. Fiet J, Gueux B, Rauxdemay MC, Kuttenn F, Vexiau P, Brerault J, Couillin P, Galons H, Villette J, Julien R, Dreux C. 1989 Increased plasma 21-deoxycorticosterone (21-DB) levels in late-onset adrenal 21-hydroxylase deficiency suggest a mild defect of the mineralocorticoid pathway. *J Clin Endocrinol Metab* 68:542–547.
 61. Bonfig W, Schwarz HP. Blood pressure, fludrocortisone dose and plasma renin activity in children with classic congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency followed from birth to 4 years of age. *Clinical Endocrinology* 2014; 81: 871-875.
 62. Larissa G. Gomes, Guiomar Madureira, Berenice B. Mendonca, Tania A. S.

- S. Bachega. Mineralocorticoid replacement during infancy for salt wasting congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. CLINICS 2013;68(2):147-151.
63. Debono M, Ghobadi C, Rostami-Hodjegan A, Huatan H, Campbell MJ, Newell-Price J, Darzy K, Merke DP, Arlt W, Ross RJ 2009 Modified-release hydrocortisone to provide circadian cortisol profiles. J Clin Endocrinol Metab 94:1548–1554.
64. Weitzman ED, Fukushima D, Nogaire C, Roffwarg H, Gallagher TF, Hellman L 1971 Twenty-four hour pattern of the episodic secretion of cortisol in normal subjects. J Clin Endocrinol Metab 33:14–22.
65. Bryan SM, Honour JW, Hindmarsh PC 2009 Management of altered hydrocor-
- tisone pharmacokinetics in a boy with congenital adrenal hyperplasia using a continuous subcutaneous hydrocortisone infusion. J Clin Endocrinol Metab 94:3477–3480.
66. Merza Z, Rostami-Hodjegan A, Memmott A, Doane A, Ibbotson V, Newell-Price J, Tucker GT, Ross RJ 2006 Circadian hydrocortisone infusions in patients with adrenal insufficiency and congenital adrenal hyperplasia. Clin Endocrinol (Oxf) 65:45–50.
67. Verma S, Sinaii N, Kim MS, Nieman LK, Ravindran S, Calis KA, Arlt W, Ross RJ, Merke DP 2010 A pharmacokinetic and pharmacodynamic study of delayed-and extended-release hydrocortisone (ChronocortTM) versus conventional hydrocortisone (CortefTM) in the treatment of congenital adrenal hyperplasia. Clin Endocrinol (Oxf) 72: 441–447.

Enfoque inicial de la Hipoglucemia en el recién nacido lactante

Isabel Leiva Gea

Hospital Materno-Infantil Carlos Haya. Málaga

Puntos clave

- La hipoglucemia es el trastorno metabólico más frecuente en el periodo neonatal.
- La hipoglucemia neonatal requiere un abordaje diagnóstico y terapéutico sistemático para conocer su etiología en el menor tiempo posible y evitar ulteriores secuelas neurológicas irreversibles.

1. Definición

La hipoglucemia se define como aquella situación clínica en la que los valores de glucemia plasmática son inferiores a 45 mg/dl (2,5 mmol/l) a partir de las 24 horas de vida. Actualmente no existe consenso para prematuros y recién nacidos con menos de 24 horas de vida.

Es parte del proceso fisiológico normal la disminución de los niveles de glucosa durante las primeras horas tras el nacimiento, causada por una interrupción brusca del suministro de glucosa materna a través de la placenta y la transición a la gluconeogénesis y glucogenólisis. El nadir de la glucemia (hasta 30-45 mg /dL) se produce en

1 a 2 horas después del nacimiento y se eleva lentamente, alcanzando niveles de los adultos a los 3 a 4 días de vida.

La homeostasis eficaz de la glucosa durante esta transición depende de varios factores: reservas adecuadas de glucógeno, funcionamiento de enzimas glucogenolíticas y gluconeogénicas , un suministro adecuado de sustratos (aminoácidos , piruvato, lactato, glicerol) y la producción de hormonas reguladoras de glucosa (insulina, glucagón, adrenalina, cortisol y GH). El proceso de adaptación normal también requiere un cambio en la principal fuente de energía a partir de glucosa a la grasa, de las reservas de tejido adiposo y alimentos lácteos. También se ha demostrado que el cerebro es capaz de utilizar combustibles alternativos tales como cuerpos cetónicos y lactato para el metabolismo oxidativo. El corazón, el músculo esquelético y el hígado son particularmente dependientes de esta vía metabólica. El cerebro, en períodos prolongados de ayuno, usa los cuerpos cetónicos formados en el hígado por la betaoxicación de los ácidos grasos (AG).

La mayoría de los recién nacidos llevan a cabo este proceso de transición sin inci-

dencias, algunos puede necesitar más tiempo para responder a las bajas concentraciones de glucosa en sangre durante esta transición feto-neonatal.

Se ha evidenciado que los neonatos alimentados con lactancia materna presentan concentraciones más bajas de glucemia plasmática pero mayor concentración de cuerpos cetónicos por lo que es posible que presenten un menor nivel de glucemia pero sin manifestaciones clínicas y con menor riesgo de secuelas neurológicas.

Existe una baja correlación entre la concentración de glucosa en plasma, el inicio de los síntomas clínicos y las secuelas neurológicas a largo plazo. Se considera que el mantenimiento de cifras por encima de 47 mg/dl es un valor seguro para prevenir secuelas neurológicas.

2. Manifestaciones clínicas

Las manifestaciones clínicas son inespecíficas y dependen de la edad de presentación.

La triada clásica de hipoglucemia (síntomas neuroglucopénicos, mioglucopénicos y adrenérgicos) suele darse en el lactante y niño mayor.

En periodo neonatal la presentación es más inespecífica y con frecuencia asintomática. Puede evidenciarse llanto débil, letargia, irritabilidad, hipotonía, reflejo del moro exagerado, temblor, apneas, cianosis, convulsiones y en ocasiones coma.

Es indispensable la anamnesis para establecer una relación de estos episodios con la ingesta así como el tiempo de ayuno previo a la clínica de hipoglucemia. La hipoglucemia que ocurre tras un periodo corto de ayuno (2-3 h) sugiere alteración en los depósitos de glucógeno, una hipoglucemia

tras un periodo de ayuno más prolongado orienta hacia un trastorno en la gluconeogénesis. La hipoglucemia postprandial puede indicar galactosemia.

En la exploración física hay que hacer hincapié en el fenotipo general, la presencia o no de macrosomía y organomegalias. La hepatomegalia puede ser expresión de depósito en las glucogenosis y galactosemia. También puede observarse la presencia de hepatomegalia moderada debido al acúmulo de glucógeno en neonatos con hiperrinsulinismo que precisan aportes elevados de glucosa iv para mantener normoglucemia. Valorar la presencia de alteraciones de ritmo cardíaco que acontecen en los defectos de la beta-oxidación por el acúmulo de acilcarnitinas arritmogénicas así como alteraciones neurológicas y retinianas. Las manifestaciones relacionadas con el hipopituitarismo pueden asociar hipogonadismo con genitales poco desarrollados, defectos de línea media, aumento relativo de grasa subcutánea y facies de muñeca. La presencia de genitales ambiguos orienta al déficit de 21 OH de la hiperplasia suprarrenal congénita (Tabla 1).

3. Orientación diagnóstica

Una hipoglucemia es una urgencia médica que constituye un reto diagnóstico. Es necesaria una actuación sistemática para llegar a su etiología y tratamiento adecuado en el menor tiempo posible.

La clasificación etiológica de las hipoglucemias se muestra en la Tabla 2.

La capacidad para sintetizar cuerpos cetónicos durante la hipoglucemia las divide en hipocetósicas y cetósicas (Figura 1).

La historia clínica del periodo neonatal debe incluir detalles del embarazo y parto, peso al nacimiento, edad gestacional, pun-

Tabla 1. Signos clínicos asociados con hipoglucemias.

Hallazgos	Enfermedad
Micropene	Hipopituitarismo, Deficiencia de GH
Fallo de medro	EIM de los carbohidratos, ácidos orgánicos o aminoácidos
Taquipnea	EIM con acidosis
Malformacion mediofacial	Hipopituitarismo, Deficiencia de GH
Nistagmo	Hipopituitarismo, Deficiencia de GH
Cripotorquidia, microcefalia	Hipopituitarismo, Deficiencia de GH
Macrosomia, macroglosia, hernia umbilical	Síndrome de Beckwith-Wiedemann
Hepatomegalia	Glucogenosis, galactosemia, alteraciones de la gluconeogénesis
Genitales Ambiguos	Hiperplasia suprarrenal congénita

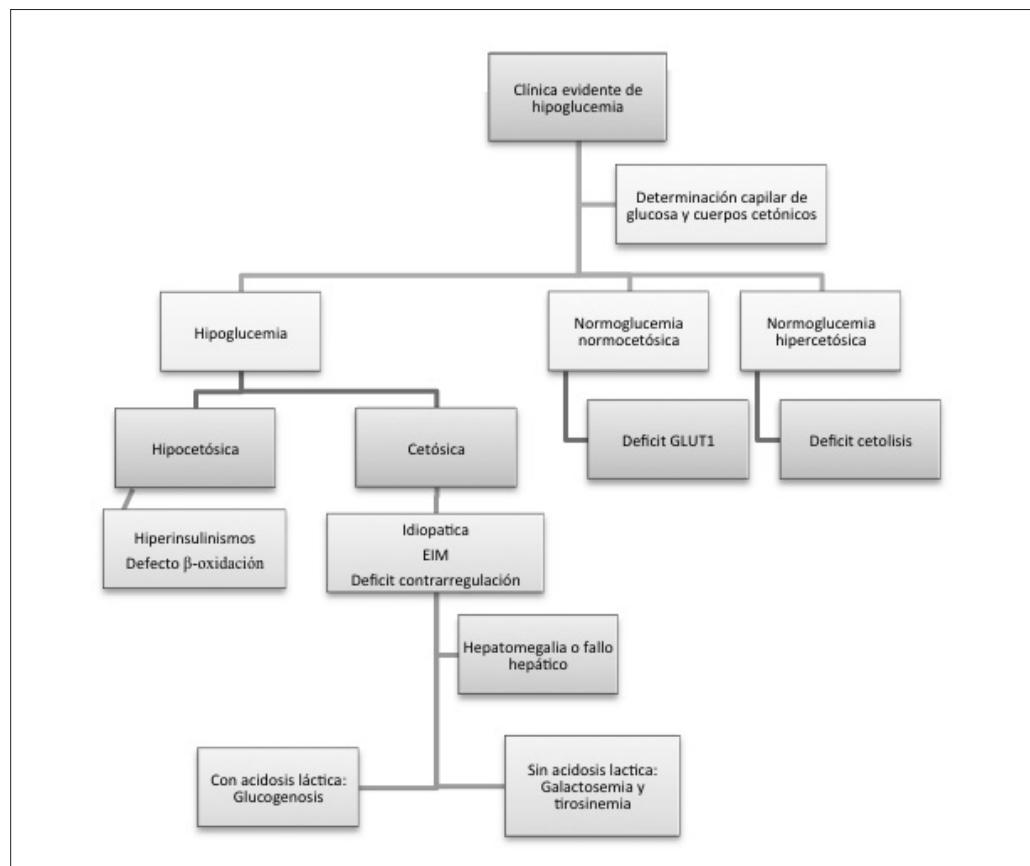


Figura 1. Algoritmo diagnóstico en la hipoglucemias.

Tabla 2. Clasificación etiológica de hipoglucemia.

1. ALTERACIÓN EN LA PRODUCCIÓN DE GLUCOSA

- En el metabolismo de los hidratos de carbono:
 - Glucogenosis: Déficit de Glucosa 6 fosfatasa, Déficit amilo 1-6 glucosidasa, Déficit de fosforilasa hepática, Déficit de glucógeno sintasa hepática
 - Galactosemia
 - Defectos en la gluconeogénesis: Déficit de fructosa 1-6 difosfatasa, Déficit de Fosfoenolpiruvatocarboxikinasa (PEPCK), Déficit de piruvato carboxilasa
- En el metabolismo de los aminoácidos:
 - Acidurias orgánicas: metilmalónica y propiónica
 - Aminoacidopatías: Tirosinemia, leucinosis, enfermedad de la orina con olor a jarabe de arce
- En el metabolismo de los ácidos grasos:
 - Defectos primarios de la betaoxidación
 - Defectos de la carnitina
 - Defectos de la cadena respiratoria mitocondrial (CRM)
- Defectos en la síntesis/utilización de cuerpos cetónicos: Déficit de HMG CoA sintasa, Déficit de HMG CoA Liasa, Déficit Succinil CoA: 3-oxoacid Co-A transferasa (SCOT)
- Enfermedades hepáticas:
 - Hepatitis agudas y crónicas

2. DÉFICITS DE HORMONAS CONTRARREGULADORAS:

- ACTH/cortisol
- GH aislado o asociado (panhipopituitarismo)
- Glucagón
- Catecolaminas

3. EXCESO DE CONSUMO DE GLUCOSA A NIVEL PERIFÉRICO:

- Hiperinsulinismo:
- Transitorio: Neonatos hijos de madre diabética, asfixia perinatal, Crecimiento intraútero retardado, Síndrome de Widemann- Beckwith, Idiopático.
- Permanente:
 - Congénito
 - mutaciones genéticas gen SUR, KIR, GCK, Glutamato DH, AD.
 - Defectos en el metabolismo de ácidos grasos
 - Carbohydrate-deficient glycoprotein (CDG)
 - Adquiridos: Insulinoma/adenoma
 - Enfermedades sistémicas: sepsis, malaria, insuficiencia renal, quemaduras, shock, defectos cardíacos congénitos

4. Alteración en el transporte: déficit GLUT1 (normoglucemia/hipoglucorraquia)**5. Misceláneas: Factice**

tuación del test de Apgar, antecedentes de asfixia perinatal o crecimiento intraútero retardado. La historia familiar de muertes súbitas en etapa neonatal en ocasiones etiquetadas erróneamente de sepsis, puede orientar a trastornos metabólicos hereditarios.

En los recién nacidos las hipoglucemias se clasifican en *transitorias* cuando acontecen en los primeros 7 días de vida con curso autolimitado y *persistentes* cuando están presentes después de la semana de vida.

El riesgo a desarrollar una **hipoglucemia transitoria neonatal** puede deberse a:

1. Producción disminuida por reservas inadecuadas de glucógeno: Recién nacido pretérmino y de bajo peso para su edad gestacional y estrés perinatal.
2. Producción disminuida por gluconeogénesis limitada: Recién nacidos con bajo peso para su edad gestacional.
3. Hiperinsulinismo: Recién nacidos hijos de madre diabética, grandes para la edad gestacional, efectos de síndrome de Beckwith-Wiedeman, incompatibilidad Rh, exanguinotransfusión, drogas maternas: simpaticomiméticas, betabloqueantes, antidepresivos tricíclicos y clorpropamida.
4. Aumento en la utilización: recién nacidos con hipoxia, hemorragia cerebral, sepsis, meningitis, distrés respiratorio, hipotermia y enfermedad cardiaca.

Las causas más frecuentes de **hipoglucemia persistente en periodo neonatal** y de lactante son el hiperinsulinismo e hipopituitarismo.

El *Hiperinsulinismo congénito* constituye la causa más frecuente de hipoglucemia persistente en los primeros meses de vida así como la más grave, por su difícil manejo y la posibilidad de secuelas neurológicas

irreversibles. La hipoglucemia por hiperinsulinismo se acompaña de cuerpos cetónicos negativos y AGL disminuidos con EAB normal. En presencia de glucemia inferior a 50 mg/dl se detectan cifras de insulina >3 mU/l con cociente glucemia/insulina < 3 . La administración de glucagón produce un ascenso de glucemia > 30 mg/dl. La heterogeneidad clínica se expresa en la edad variable de aparición y en la impredecible respuesta al tratamiento. El estudio genético puede orientar al abordaje terapéutico. La forma más frecuente se debe a una alteración de las dos subunidades del canal de potasio sensible al ATP de la membrana de las células beta-pancreáticas (SUR 1 y Kir6.2) codificadas por los genes ABCC8 y KCNJ11.

La hipoglucemia neonatal secundaria a *panhipopituitarismo* es la segunda causa en frecuencia, después del hiperinsulinismo. Esta hipoglucemia es fácil de controlar con aporte enteral o parenteral de glucosa (6-10 mg/kg/min) que la diferencia con los altos requerimientos de glucosa en el hiperinsulinismo ($> 10-12$ mg/kg/min). La facilidad de su control, en la mayoría de las ocasiones con nutrición enteral fraccionada, hace que sea catalogada erróneamente como hipoglucemia neonatal transitoria y el diagnóstico es tardío con consecuencias irreversibles. La hipoglucemia en el panhipopituitarismo es secundaria al déficit de hormona de crecimiento y/o cortisol por déficit de ACTH. La hipoglucemia es con frecuencia el síntoma guía del diagnóstico de un déficit hormonal múltiple como el panhipopituitarismo, poniendo de manifiesto un hipotiroidismo que no hubiera sido detectado en el despliegue neonatal al cursar con TSH normal o disminuida.

La determinación e interpretación de los tests de laboratorio durante una hipoglucemia son la clave para el diagnóstico.

Ante un paciente con clínica de hipoglucemia, se impone en primer lugar una determinación capilar de glucosa y cuerpos cetónicos (β -hidroxibutirato en la mayoría de las tiras reactivas) por la rapidez de su obtención. Ello nos permitirá detectar la hipoglucemia y clasificarla en hipocetósica o cetósica. Será preciso confirmar en plasma

la certeza de la hipoglucemia. El uso de un sencillo algoritmo diagnóstico (Figuras 1 y 2) permite en la mayoría de los casos identificar su etiología sindrómica y junto con la anamnesis y exploración guiar las pruebas diagnósticas. La ausencia en la producción de cuerpos cetónicos orienta a la posibilidad de un hiperinsulinismo o alteración en

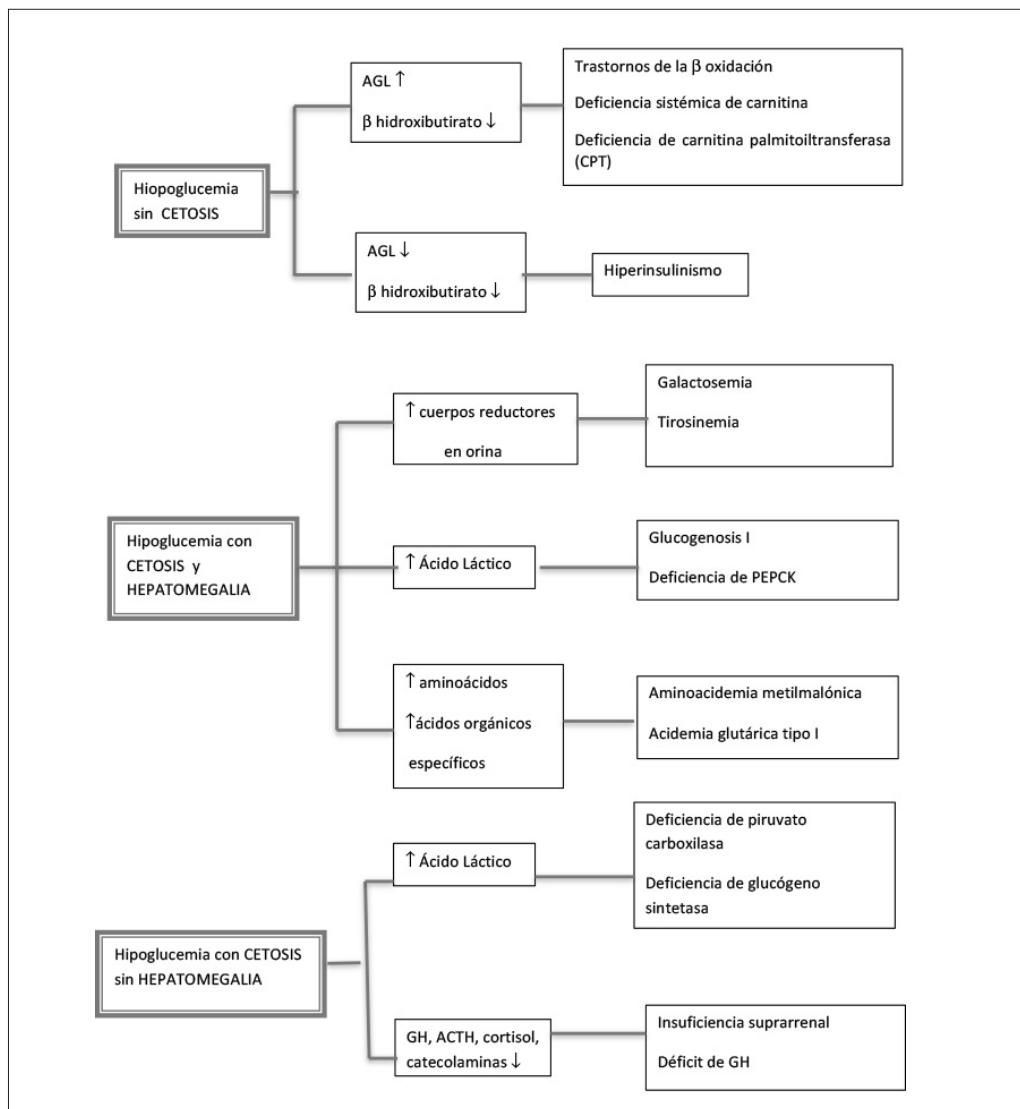


Figura 2. Algoritmo de interpretación de las hipoglucemias.

Tabla 3. Interpretación de los tests de laboratorio.

	Glucosa/ Insulina	Cetonemia	Lactato	Ph	amonio	GOT-GPT- GGT	Úrico
Hiperinsulinismo	<3	-	N	N	N	N	N
Betaoxidación	N	-	++	↓↓	++	++	N
Glucogenosis	N	++	+++	↓	N	+	+++
Gluconeogénesis	N	++	+++	↓↓	N	N ó +	N
Acidemias org.	N	+++	+++	↓↓	++++	++	N
Def. hormonales	N	+ ó N	N	N	N	N	N

la producción de éstos a partir de la grasa (β oxidación). La producción normal de cuerpos cetónicos nos sitúa ante una alteración de la contrarregulación o un defecto metabólico. La distinción clásica entre hipoglucemia cetósica y no cetósica mediante la presencia o ausencia de cetonuria puede ser inexacta ya que pacientes con defectos de la β oxidación presentan cetonuria coincidente con la hipoglucemia con cetonemia negativa. La cuantificación de los niveles plasmáticos de cuerpos cetónicos y ácidos grasos libres en sangre es mucho más fiable para determinar si un paciente tiene o no hipocetosis en el momento de la hipoglucemia. Es importante tener en cuenta que en periodo neonatal la capacidad de producir cuerpos cetónicos es limitada por lo que la ausencia de cuerpos cetónicos no debe hacer excluir las entidades en las que se presupone la positividad de éstos.

En caso de clínica persistente con normoglucemia pensar en hipoglucorraguias por defecto de transportador GLUT1.

3.1. Estudios de laboratorio

Las cifras en sangre total son un 15% inferiores a las de plasma y asimismo un 10% menos en sangre venosa respecto de la sangre arterial. Las determinaciones capilares son imprecisas en concentraciones bajas de glucemia y representan un valor un 10-15% inferior a sangre venosa.

Los estudios en sangre antes de la corrección de la hipoglucemia y la bioquímica de la primera orina tras el episodio son la clave para el diagnóstico. En raras ocasiones es necesario el empleo de pruebas funcionales. Actualmente es muy difícil justificar la práctica de un test de ayuno para reproducir la situación de crisis metabólica, a causa del peligro que entraña y debido al avance experimentado en la tecnología diagnóstica. Algunos avances tecnológicos pueden ser de utilidad para el diagnóstico como la monitorización continua de glucemia (CGM) que permiten la valoración de la glucemia a tiempo real así como el análisis de tendencias que eviten la hipoglucemia pero todavía existen pocos estudios de precisión en población neonatal que hagan extensible su uso.

En la tabla 3 se muestran las pruebas necesarias para la denominada “**muestra crítica**”, en el diagnóstico de la hipoglucemias. La correcta recogida de esta muestra y su posterior interpretación son la clave para el diagnóstico definitivo. La extracción ha de realizarse en reposo, sin llanto, sin torniquete; evitando compresión, sujeción o ligadura, extrayendo sin aire, en un grupo muscular en reposo y siendo transportado inmediatamente.

La recogida de la muestra crítica ha de ser venosa o arterial con un valor de glucemia

capilar inferior a 50 mg/dl. La sangre debe fluir a la jeringa sin producir hemólisis. Se requieren 10-12 ml.

Una parte se procesa vía urgente: 2 ml para glucemia, iones y perfil hepático, 1- 2 ml para amonio y 1-2 ml para equilibrio ácido base y lactato. Otra parte se realiza vía normal para insulina, péptido C, cortisol, GH y AGL que ha de procesarse el mismo día que se recoge para centrifugarse y congelarse. Para la valoración adecuada de insulina han de tenerse las mismas precauciones que para el amonio siendo importante evitar hemólisis.

En orina se recogen: cuerpos cetónicos, cuerpos reductores (1^a orina tras hipoglucemia), aminoácidos y ácidos orgánicos (en orina de 24 horas).

En sangre seca papel filtro se realiza cribado metabólico (12 aminoácidos, carnitina libre y acilcarnitinas)

3.1.1 Hipoglucemia e Hiperamoniemia

En neonatos las cifras de amonio patológicas se consideran $\geq 110 \mu\text{mol/L}$ y la sospecha de enfermedad metabólica se lleva a cabo con cifras $\geq 200 \mu\text{mol/L}$ teniendo en cuenta la posibilidad de la hiperamoniemia transitoria neonatal con cifras inferiores a éstas. A partir del primer mes de vida se consideran cifras patológicas $\geq 50 \mu\text{mol/L}$.

Las enfermedades que asocian hipoglucemia e hiperamoniemia quedan recogidas en la Tabla 4.

3.1.2. Hipoglucemia e Hiperlactacidemia.

La presencia concomitante de hipoglucemia e hiperlactacidemia puede deberse a:

- Defecto de extracción.
- Causas adquiridas por defecto de utilización (Insuficiencia hepática, Insuficiencia renal y alteración en el transporte al hígado o riñón) o por exceso de producción (convulsiones, hipoxia,

Tabla 4. Enfermedades que cursan con hipoglucemia e hiperamoniemia.

	Acidosis metabólica	Amonio	Lactato	GOT GPT	CK	3 OH butirato
3-OH 3metil glutárico aciduria	sí (grave)	↑	N/↑	↑	↑	↓ (<0,3 mmol/L)
Trastornos β oxidación ácido grasos	Sí (moderada grave)	N/↑ A veces ↑↑	↑	↑	↑	↓
Deficiencia múltiple de acilCoA DHs (MADD) (GLUT II)	Sí (grave)	↑	↑	↑	↑	↓
Hiperinsulinemia-hiperamoniemia	No	<300μmol/L	N	N	N	Siempre <0,3

Tabla 5. Algoritmo terapéutico de hipoglucemia asintomática en RNPT, PEG, GEG, Hijo de madre con diabetes.

Desde el nacimiento a 4 horas de vida	Desde las 4 horas de vida a las 24 horas de vida
Inicio de alimentación a la hora de vida con monitorización glucémica a los 30 minutos	Alimentación cada 2-3 horas Monitorización de glucemia antes de cada toma
Si control de glucemia < 25 mg/dl: Alimentación y monitorización a la hora	Si control de glucemia < 35 mg/dl : Alimentación y monitorización a la hora
1) Si < 25 mg/dl : Administración de glucosa iv	1) Si < 35 mg/dl: Administración de glucosa iv
2) Si 25- 40 mg/dl: Alimentación y si no corrección a la hora, administración de glucosa iv	2) Si 35-45 mg/dl: Alimentación y si no corrección a la hora, administración de glucosa iv

- sepsis, deshidratación, insuficiencia cardiaca o anemia)
- Errores congénitos del metabolismo: Trastornos del metabolismo del piruvato (Déficit PCarboxilasa, déficit PDH, déficit del ciclo de Krebs), trastornos de la cadena respiratoria mitocondrial (CRM), trastornos de la neoglucogénesis y glucogenosis I, III, defecto beta-oxidación AG, trastornos del ciclo de la urea y acidurias orgánicas.

4. Tratamiento

El tratamiento de la hipoglucemia ha de realizarse de forma conjunta al diagnóstico. El tratamiento se ha de iniciar sin demora tras la extracción de muestra crítica para evitar secuelas neurológicas.

No está indicado la monitorización de glucemia en todos los recién nacidos, solo estaría indicado la medición de glucemia en neonatos con clínica compatible con hipoglucemia o población en riesgo.

El cribado de hipoglucemia en la población en riesgo permite un diagnóstico y tratamiento precoz. Se define población en riesgo: Recién nacidos pretérminos (34-

36 ^{6/7} semanas de edad gestacional (EG), pequeños para la edad gestacional (PEG), grandes para la edad gestacional (GEG) e hijos de madres con diabetes. En esta población, el cribado se lleva a cabo en las primeras 24 horas en prematuros y PEG y durante las primeras 12 horas de vida en GEG e hijos de madres con diabetes.

Existen otras situaciones asociadas a causas maternas y fetales que supone un riesgo de hipoglucemia en el periodo neonatal (policitemia, sepsis, asfixia...) que hacen recomendable la monitorización glucémica. El tratamiento puede llevarse a cabo a través de la alimentación con fórmula o con aporte de glucosa intravenosa. La corrección con glucosa iv está indicado cuando existe un control glucémico inferior a 40 mg/dl y clínica compatible con hipoglucemia. En caso de estar asintomático estaría indicado el tratamiento intravenoso si no existe corrección a la hora del aporte oral siendo los puntos de corte glucémico diferentes según el periodo que se encuentre: primeras 4 horas de vida / desde las 4 h a las 24 h de vida (Tabla 5).

El tratamiento intravenoso consiste en la administración de bolos de glucosa al 10% de

Tabla 6. Aproximación al tratamiento de la hipoglucemia según la etiología.

Etiología	Tratamiento dietético	Tratamiento farmacológico
Alteración contrarregulación	Aporte de glucosa	Terapia de sustitución (Hidrocortisona / GH)
Hiperinsulinismos	Aportes de glucosa	Diazóxido: 5-15 mg/kg/día Hidroclorotiazida: 2 mg/kg/d. Nifedipina: 0,25-2 mg/k/día Octeótido: 5-35g/kg/día Lanreótido: 30- Sirolimus Pancreatectomía
Falta de combustible alternativo (Beta-oxidación y similares)	Aporte glucosa	Restricción de grasas en algunos casos. MCT en LCHAD/VLCAD Carnitina en déficit CTD Riboflavina: 100 mg/día
Galactosemia	Restricción de galactosa	

200 mg/kg (2 ml/kg) con aportes posteriores en perfusión de glucosa iv de 5-8 mg/kg/min (80-100 ml/kg/día). Aportes de glucosa iv superiores hacen probable el diagnóstico de hiperinsulinismo que representa una algoritmo de tratamiento diferente que será abordado en capítulos posteriores.

El tratamiento de la hipoglucemia a largo plazo estará en relación a la enfermedad de base. En la Tabla 6 se expone un breve resumen del tratamiento de las patologías más frecuentes.

Bibliografía

1. Alexandrescu S, Tatevian N, Shah P, Arya V, Flanagan S, Ellard S, Rampling D, Ashworth M, Brown RE, et al Sirolimus therapy in infants with severe hyperinsulinemic hypoglycemia. Senniappan S,.N Engl J Med. 2014 Mar 20; 370(12):1131-7.
2. Charlotte M. Burns, Mary A. Rutherford, James P. Boardman, Frances M. Cowan. .Patterns of cerebral injury and neurodevelopment outcomes after symptomatic neonatal hypoglycemia. Pediatrics 2008;122:65-74.
3. Cotterill A, Cowley D, Greer R. Hypoglycemia: Assessment and Management. En: Brook Ch, Clayton P, Brown R (eds.). Clinical Pediatric Endocrinology, 6th ed. Londres: WileyBlacvkwell; 2009.
4. David H. Adam kin, and Committee on Fetus and Newborn Clinical Report. Postnatal Glucose Homeostasis in Late-Preterm and Term Infants. Pediatrics 2011; 127,3:575-579.
5. Daly LP, Osterhoudt KC, Weinzimer SA. Presenting features of idiopathic ketotic hypoglycemia. J Emerg Med. Jul 2003;25(1):39-43.
6. Deborah L. Harris, Philip J. Weston and Jane E. Harding. Incidence of Neonatal

- Hypoglycemia in Babies identified as at risk. J Pediatric 2012;161:787-91.
7. Ferrara C, Patel P, Becker S, Stanley CA, Kelly A. Biomarkers of Insulin for the Diagnosis of Hyperinsulinemic Hypoglycemia in Infants and Children. J Pediatr. 2015 Oct 17. pii: S0022-3476(15)01058-6. doi: 10.1016/j.jpeds.2015.09.045.
 8. Güemes M, Hussain K. Congenital hyperinsulinism: current status and future perspectives. Hyperinsulinemic Hypoglycemia. Pediatr Clin North Am. 2015 Aug;62(4):1017-36. doi: 10.1016/j.pcl.2015.04.010. Epub 2015 May 13.
 9. Kim-Hanh Le Quan Sang, Jean Baptiste Arnoux, Asma Mamoune, Cecile Saint-Martin, et al. Successful treatment of congenital hyperinsulinism with long acting release octreotide. Eur Journ of Endocrinol 2012;166:333-339.
 10. Katherine Lord, Diva D. De León. Monogenic hyperinsulinemic hypoglycemia: current insights into the pathogenesis and management.. International Journal of Pediatric Endocrinology 2013; 2013:3
 11. Luzuriaga C, Guerra JL, Pérez de Nanclares G. Hipoglucemia. En: Pombo M (ed.). Tratado de Endocrinología Pediátrica, 4.^a ed. Madrid: McGraw Hill-Interramericana; 2009:732-9.
 12. M. Martínez-Pardo. Hipoglucemias de etiología metabólica. An Esp Pediatr 2000; 52 (Supl. 1): 1-9.
 13. McKinlay CJD, Alsweiler JM, Ansell JM, et al. Neonatal glycemia and neurodevelopmental outcomes at 2 years. N Engl J Med 2015; 373: 1507-18.
 14. Park E, Pearson NM, Pillow MT, Toledo A. Neonatal endocrine emergencies: a primer for the emergency physician. Emerg. Med. Clin North Am. 2014 May;32(2):421-35
 15. Rubio O, Argente J. Metodología diagnóstica de la hipoglucemia en la infancia. Hormona y Factores de Crecimiento. 2008;11:9-22
 16. Senniappan S, Alexandrescu S, Tattevin N, Shah P, Arya V, Flanagan S, Ellard S, Rampling D, Ashworth M, Brown RE, et al Sirolimus therapy in infants with severe hyperinsulinemic hypoglycemia..N Engl J Med. 2014 Mar 20; 370(12):1131-7
 17. Simmons R, Stanley C. Neonatal Hypoglycemia Studies--Is There a Sweet Story of Success Yet? N Engl J Med. 2015 Oct 15;373(16):1567-9. doi: 10.1056/NEJMMe1511994.
 18. Stanley CA, Rozance PJ, Thornton PS, De Leon DD, Harris D, Haymond MW, Hussain K, Levitsky LL, Murad MH, Simmons RA, Sperling MA, Weinstein DA, White NH, Wolfsdorf JI Re-evaluating “transitional neonatal hypoglycemia”: mechanism and implications for management.. J Pediatr. 2015 Jun;166(6):1520-5.e1. doi: 10.1016/j.jpeds.2015.02.045. Epub 2015 Mar 25. Review.
 19. Steinkrauss L, Lipman TH, Hendell CD, Gerdes M, Thornton PS, Stanley CA. Effects of hypoglycemia on developmental outcome in children with congenital hyperinsulinism. J Pediatr Nurs 2005; 20: 109-18.
 20. Thomas F, Signal M1, Harris DL, Weston PJ, Harding JE, Shaw GM, Chase JG; CHYLD Study Group. Continuous glucose monitoring in newborn in-

- fants: how do errors in calibration measurements affect detected hypoglycemia?. *J Diabetes Sci Technol.* 2014 May;8(3):543-50. doi: 10.1177/1932296814524857. Epub 2014 Feb 27.
21. Win Tin, Greta Brunskill, Tom Kelly and Sudan Fritz. 15 Year follow up to recurrent hypoglycemia in preterm infants. *Pediatrics* 2012;130:1496-1503
22. María Antonia Vilaseca , Rafael Artuch , Paz Briones Defectos congénitos de la glucosilación: últimos avances y experiencia española. *Congenital disorders of glycosylation: state of the art and Spanish experience Vol. 122. Núm. 18.* 15 Mayo 2004.
23. Uettwiller F, Chemin A, Bonnemaison E, Favrais G, Saliba E, Labarthe F. Real-time continuous glucose monitoring reduces the duration of hypoglycemia episodes: a randomized trial in very low birth weight neonates. *PLoS One.* 2015 Jan 15;10(1):e0116255. doi: 10.1371/journal.pone.0116255. eCollection 2015.

Hipoglucemia por hiperinsulinismo

Concepción Fernández Ramos

Unidad Endocrinología. Servicio Pediatría Hospital Universitario Basurto. Bilbao

La alteración en la función de la célula beta pancreática en el recién nacido puede originar hipoglucemia o hiperglucemias. La hipoglucemia que ocurre debido a una secreción inapropiada de insulina es lo que conocemos como hipoglucemia hiperinsulinémica (HH).

Como se detalla más adelante este hiperinsulinismo puede darse en situación relacionada con factores perinatales y ser un problema transitorio o bien por alteraciones genéticas lo que se denomina hiperinsulinismo congénito(HC).

Durante las dos últimas décadas se han dado grandes avances en el conocimiento de las bases moleculares implicadas en la patogenia del HC. Se conoce la causa genética en al menos el 45- 55 % de los casos descritos¹⁻⁴ y hasta el momento se ha relacionado con defectos en 9 genes que regulan la secreción de insulina en la célula betapancreática⁵.

El hiperinsulinismo congénito es la causa más frecuente de hipoglucemia persistente en el recién nacido y la infancia⁶. Es un factor importante de riesgo de daño cerebral y de la consiguiente alteración en el desar-

rrollo psicomotor del niño. Un diagnóstico rápido y un tratamiento adecuado pueden prevenir complicaciones como la epilepsia, retraso mental o parálisis cerebral.

El hiperinsulinismo como causa de hipoglucemia puede comenzar fuera del periodo neonatal. En este texto nos centraremos en la HH de inicio en periodo neonatal.

Estructuramos el texto en fisiología normal de la célula beta, causas de hiperinsulinismo, conocimientos etiopatogénicos en genética, manifestaciones clínicas, diagnóstico y tratamiento.

Liberación de insulina por la célula beta pancreática

La glucosa entra en la célula beta a través del transportador de glucosa GLUT2, pasa a la glucólisis y el ciclo respiratorio, donde se producen, por oxidación, varias moléculas de ATP de alta energía. Los canales de potasio dependientes de los niveles de ATP y, por tanto, de los niveles de glucosa en sangre, se cierran y la membrana celular se despolariza. Con esta despolarización los canales de calcio (Ca^{2+}) dependientes de voltaje se abren y el calcio entra en

la célula. Un aumento en el nivel de calcio intracelular produce la activación de fosfolipasa C, que desdobra los fosfolípidos de membrana fosfatidil inositol 4,5-bifosfato en inositol 1,4,5-trifosfato(IP3) y diacilglicerol. El IP3 se une a los receptores proteicos sobre la membrana del retículo endoplásmico (RE). Esto permite la liberación de Ca²⁺ del RE a través de los canales IP3 aumentando más aún la concentración intracelular de calcio. Estas cantidades significativamente mayores de calcio dentro de las células provocan la activación de la sinaptotagmina, que ayuda a la liberación de la insulina previamente sintetizada y almacenada en las vesículas secretoras. Figura 1.

En condiciones normales cuando los niveles de glucemia desciden (ayuno)

disminuye la secreción de insulina hasta niveles mínimos para mantener el rango de glucemia entre 60-90 mg/dl. Sin embargo, en pacientes con hiperinsulinismo esta relación entre los niveles glucémicos y niveles de insulina se encuentra alterada, liberándose insulina incluso en hipoglucemia. El aumento de la secreción de insulina produce un aumento en la captación de glucosa por los tejidos sensibles (músculo, tejido adiposo, hígado), una inhibición de la glicogenolisis, de la neoglucogénesis, de la lipólisis y de la cetogénesis lo que conduce a una hipoglucemia tanto en ayunas como postprandial. La respuesta de las hormonas contrareguladoras cortisol y glucagón están disminuidos en el periodo neonatal contribuyendo a exacerbar la hipoglucemia⁷.

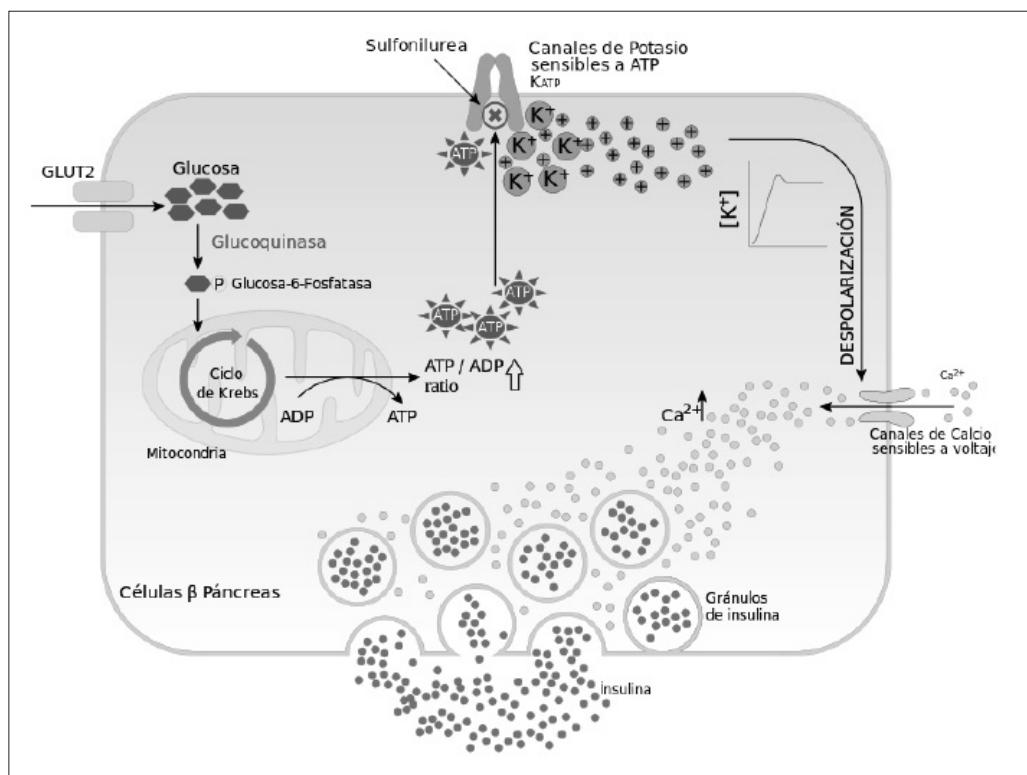


Figura 1 . Mecanismo de liberación de insulina en la célula β pancreática.

Causas de hiperinsulinismo

El HH puede ser congénito o secundario a ciertos factores de riesgo. Esta última situación se conoce como hiperinsulinismo transitorio.

Hiperinsulinismo transitorio

Está asociado a condiciones perinatales / maternas de riesgo, el mecanismo no es totalmente comprendido. El hiperinsulinismo se resuelve generalmente en pocos días de vida después del nacimiento.

- Hijo de madre diabética: tienen una producción incrementada de insulina secundaria a la sensibilidad aumentada de la célula beta del páncreas a la glucosa. Se produce 4-6 horas tras el parto y puede durardías.
- Eritroblastosisfetal
- Drogasmaternas:clorpropamida,benztiazidas,glucosavintraparto
- Recién nacidopretérmino
- Retraso intrauterino del crecimiento
- Estrésperinatal:asfixia,hipotermia,acidosis,sepsis,shock
- Preeclampsia
- Asociado a síndromes ⁸: Beckwith-Wiedemann (B-W), Sotos, Kabuki, Costello, Usher, Timothy.

El HH en el síndrome de B-W se encuentra en el 50% de los pacientes. En la mayoría se resuelve espontáneamente en pocos días, aunque en el 5% de los casos persiste y es necesario terapia farmacológica e incluso pancreatectomía⁹.

En algunos de estos recién nacidos, generalmente con varios de estos factores coincidentes (retraso intrauterino y asfixia) se requiere aporte alto de glucosa intravenosa, a pesar de ello la hipoglucemia es persistente en mayor medida que lo habitual, por lo que hay que sospechar que exista una situación de hiperinsulinismo prolonga-

do. Requieren tratamiento con diazóxido al que generalmente son buenos respondedores. Este hiperinsulinismo es autolimitado pudiendo suspenderse el fármaco en días, semanas o meses. La media de edad para la resolución son 6 meses^{10,11}. Pero hay que tener en cuenta que el hecho de que existan factores perinatales relacionados con riesgo de hiperinsulinismo transitorio no descarta que pueda tratarse de un hiperinsulinismocongénito.

Hiperinsulinismo congénito (HC)

El HC es una enfermedad heterogénea en su forma de presentación, histología, genética y respuesta al tratamiento^{12,13}. Tienen en común la presencia de hipoglucemia recurrente asociada a valores inapropiados de insulina secretados por la célula beta pancreática para el nivel de glucemia existente^{5,6,14}. Es una entidad poco frecuente⁷.

Han sido descritos defectos en nueve genes implicados en la secreción de insulina por la célula β pancreática (Figura 2).

En la mitad de los pacientes de las series publicadas no se ha encontrado alteración genética por lo que quizás existan otros mecanismos implicados en la patogenia aún por determinar¹⁴. La causa conocida más frecuente es la mutación inactivante recesiva o dominante en el gen *ABCC8* y *KCNJ11* que codifica respectivamente las subunidades SUR1 y Kir6.2 del canal potasio ATP dependiente (KATP) provocando una pérdida de función del canal. Otras alteraciones menos frecuentes están implicadas en el metabolismo intermedio de la glucosa, como las mutaciones en el gen de la glutamato deshidrogenasa (GLUD 1), glucokinasa (GCK), en el gen que codifica la cadena corta L- 3-hydroxiacil CoA deshidrogenasa (HADH) y mutaciones en *SLC16A1*, *HNF4A*, *HNF1A* y *UCP2*^{5,15,16}.

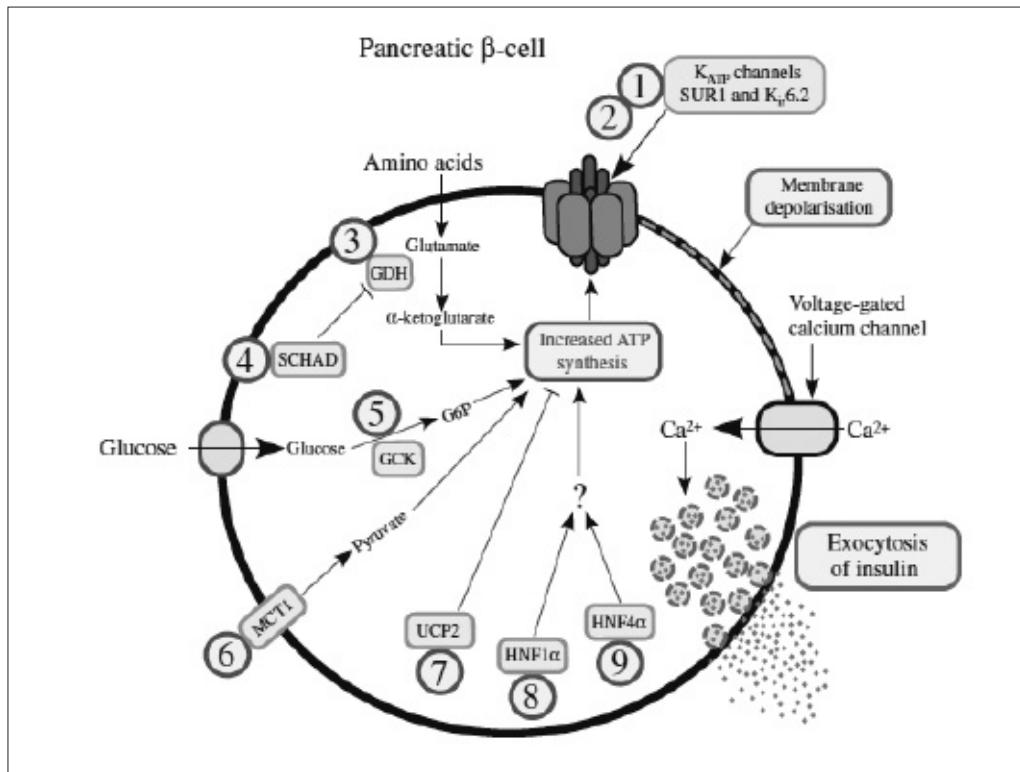


Figura 2. Genes asociados con hiperinsulinismo congénito.

Genética

Defectos en canal K_{ATP}: mutaciones en los genes ABCC8/KCNJ11

La mayoría de los hiperinsulinismos congénitos¹⁵ tienen su base molecular en la mutación recesiva de los genes del canal K_{ATP} localizados en el cromosoma **11p14-15.1**. Con los primeros estudios¹⁷ las alteraciones en el canal K_{ATP} se describían como formas no respondedoras a tratamiento farmacológico, formas severas que llevaban muy mal pronóstico y necesidad de pancreatectomía. Por ello las formas neonatales que sí respondían o tenían una remisión temprana se encuadraban como formas reactivas y no se pensaba en que pudiesen

tener alteración en el canal. El avance en el estudio genético ha demostrado distintas variantes de alteración genética (recesiva, dominante, transmisión paterna o materna) que van a conllevar determinadas características clínicas pero sin que exista una total o clara relación genotipo-fenotipo.

Sabiendo cómo funciona el canal K_{ATP} en la liberación de insulina entenderemos que las mutaciones inactivantes reducen el número de canales abiertos resultando en una despolarización continuada de la membrana y por tanto de una hipersecreción de insulina de modo permanente¹⁵. Hay evidencias que estas mutaciones en el canal también activan la vía mTOR (mammalian target of rapamycin) la cual promueve la

proliferación de las células beta¹⁸. mTOR es una quinasa intracelular serina-treonina que se sitúa por debajo de la señalización de IP3-Akt. En situación fisiológica, la vía de IP3-Akt-mTOR juega un papel importante en la regulación del crecimiento celular, la proliferación, la motilidad y la supervivencia celular.

La mutación recesiva conlleva una pérdida completa de la función del canal manifestándose de forma severa, no responden al diazóxido, ya que este fármaco actúa sobre el canal precisando para su manejo clínico de una pancreatectomía casi total^{13,15}. No obstante ya hay descritas en diferentes publicaciones^{4,19,20} casos de mutación bialélica con respuesta aldiazóxido.

Las formas dominantes generalmente ocasionan formas más moderadas pueden responder a tratamiento farmacológico, pero también pueden no hacerlo²¹. El fenotipo clínico puede variar según la edad^{22,23}, de manera que existen adultos portadores que se encuentran asintomáticos^{4,24,25} y pacientes que tiempo después de la remisión del hiperinsulinismo, aún en la infancia o siendo adulto joven desarrollan diabetes^{4,26-28}. Los trabajos de series de casos comunican el 45-69 % de mutación en canal siendo el 70- 90% de estos pacientes no respondedores^{2-4,29-32}.

En el trabajo de pacientes de diferentes centros españoles publicado por Martínez y col⁴ se identificó mutación en 88% de los pacientes no respondedores, porcentaje similar a otras series (78%-91%)^{2,3,30}.

El diagnóstico genético en los pacientes respondedores y /o transitorios es menor, habiéndose identificado mutaciones en el 31 % de los casos. Como publica recientemente Snider³ la respuesta al tratamiento médico es más probable en pacientes sin mutación genética identificada. La probabi-

lidad de encontrar alteración genética desciende con la edad y más si son respondedores al diazóxido^{2,3,33}.

Histológicamente se pueden definir tres formas indistinguibles clínicamente: difusa, focal y atípica³⁴.

Las formas difusas afectan a todas las células beta, no hay un determinado patrón genético. En cambio las formas focales implican a un área limitada del páncreas (focos de hiperplasia de células beta con núcleos anómalos) y se asocia con mutaciones recesivas en el alelo paterno en los genes ABCC8/KCNJ11 y la pérdida de la región 11p15 del alelo materno en el tejido pancreático llevando a una isodisomía paterna en la lesión focal^{14,35}. La lesión focal puede localizarse en cualquier parte del páncreas siendo las más frecuentes la cola y el cuerpo del páncreas. La forma focal se presenta en el 30-40% de los casos decanalopatía.

La tercera forma “localizad islet cell nuclear inlargement” LINE se caracteriza histológicamente por un confinamiento regional de islotes celulares con nucleomegalia, con ausencia de dichos núcleos en islotes que no se encuentren en el área afectada. La mutación en ABCC8 con isodisomía uniparental en mosaico ha sido descrita como causa³⁶.

Mutaciones en GLUD 1

El gen GLUD 1 codifica la enzima glutamato deshidrogenasa. Las mutaciones ocasionan un aumento en la función de la enzima por una disminución de la sensibilidad enzimática a la inhibición alostérica del GTP ocasionando un aumento del cociente ATP/ADP que lleva a una liberación aumentada de insulina causando el síndrome de Hiperinsulinismo con Hiperamonesmia (HI-HA)^{37,38}. Es la segunda forma más

frecuente de HC. La forma familiar es de herencia autosómica dominante. Hasta en el 80% de los casos las mutaciones son de novo³⁸. Los pacientes presentan episodios de hipoglucemia sintomática recurrente (generalmente en forma de convulsión) con elevaciones plasmáticas de amonio, aunque no siempre, después de comidas ricas en proteínas pero también en períodos de ayuno. El hiperinsulinismo es generalmente moderado, tienen peso normal al nacimiento y se presenta de forma más tardía que la afectación en canal KATP, con una media de edad de inicio de nueve meses³⁹. Responden bien al tratamiento condiazóxido⁴⁰.

Mutación en GCK

Las mutaciones activantes en el gen GCK con patrón autosómico dominante son poco frecuentes como causa de hiperinsulinismo congénito. La hipoglucemia ocurre durante el ayuno. Hay a menudo una historia familiar de hipoglucemia y la severidad de los síntomas y la edad de presentación varía entre los afectados pudiendo aparecer desde infancia hasta la edad adulta. La mayoría, pero no todos los pacientes responden a diazóxido^{16,41}.

Mutación en HADH

El HADH codifica la enzima 3- hydroxiacil Co A deshidrogenasa (HADH, conocida antes como SCHAD) y cataliza la penúltima reacción de la b-oxidación de los ácidos grasos. El mecanismo no es bien conocido. Altamente sensibles a las proteínas de la dieta. Responden a diazóxido. No todos los pacientes tienen anomalías en los ácidos orgánicos o perfil de acilcarnitinas¹⁶.

Mutación en HNF1A y HNF4 A

Suponen un porcentaje pequeño como causa de hipoglucemia por hiperinsulinismo.

Afecta a niños macrosómicos, en los primeros días de vida. El mecanismo exacto es incierto. La hipoglucemia es variable en severidad. Responden a diazóxido⁴².

Mutación en SLC16A1

La mutación en el gen *SLC16 A1* pueden causar hiperinsulinismo inducido por ejercicio.

Esta mutación interfiere con la cetolisis. Han sido descritos 13 pacientes, 12 de ellos pertenecen a dos familias finlandesas⁴³.

Mutación en UCP2

Este gen codifica la proteína 2 de ensamblaje que se expresa en diferentes tejidos. Juega un papel importante en la protección contra el estrés oxidativo. Han sido identificadas mutación en dos niños pero el papel es incierto⁴⁴.

Clínica. Criterios diagnósticos y tratamiento

La hipoglucemia no se define como un único valor. La glucemia es un continuo y el valor de glucosa en un momento determinado debería interpretarse en el contexto de la presentación clínica y de la respuesta contrareguladora hormonal y en relación a los metabolitos intermedios.

La situación de glucemia baja en los dos primeros días de vida puede ser frecuente en determinadas situaciones como el crecimiento intrauterino retardado, la asfixia perinatal o la preeclampsia materna entre otras, por lo que es conveniente realizar una monitorización. El objetivo será mantener la glucemia en rango normal asegurando el aporte. Aunque por probabilidad va a corresponder a Hipoglucemia neonatal transicional no se puede distinguir inicialmente

de una hipoglucemia persistente. Si pasadas las primeras 48 horas de vida las cifras de glucemia están aún en rango bajo, o el aporte de glucosa para mantener la glucemia normal es alto o existen antecedentes de formas genéticas de HH habrá que realizar estudio para evaluar la etiología⁴⁵. El estudio de la hipoglucemia en el neonato ha sido tratado en el capítulo anterior por lo que aquí desarrollaremos a partir de tener los resultados analíticos y clínicos que apoyen el diagnóstico de hiperinsulinismo.

La sintomatología de hipoglucemia por hiperinsulinismo es igual de inespecífica que en cualquier otra situación de hipoglucemia neonatal.

El diagnóstico bioquímico para HH está basado en la hipoglucemia no cetósica, con secreción de insulina no suprimida y descenso en el nivel de ácidos grasos.

El nivel de cortisol y de hormona de crecimiento ha de ser normal excluyendo su deficiencia como causa. Los aminoácidos en sangre y los ácidos orgánicos en orina son también normales.

En el caso del hiperinsulinismo por alteración en GLUD el amonio puede ser alto o normal.

El nivel detectable de insulina (hasta en el 20% de los casos) o péptido C (este tiene una mayor vida media) en situación de hipoglucemia es patológico con una sensibilidad del 82% para la insulina y del 88% para un valor de péptido C mayor de 0,5 ng/ml⁴⁶. No existe correlación entre el nivel de insulinemia y la severidad de la hipoglucemia.

Las hipoglucemias serán recurrentes pese a incrementar el aporte de glucosa. En los casos más severos este aporte será intra-

venoso con aporte (10-40 mg/kg/min) y concentración cada vez mayor (>10%), precisando de una vía central. En esta situación es recomendable que el nivel de glucosa se mantenga mayor a 60-65mg/dl ya que el cerebro no dispone de substratos alternativos para usar⁴⁷.

El manejo diagnóstico-terapéutico se hará en función de la sospecha etiológica (transitorio / congénito) y de la severidad del cuadro, teniendo como principal objetivo evitar las hipoglucemias y sus importantes consecuencias y secuelas.

Si con el aporte de glucosa enteral frecuente o intravenoso no se logra una seguridad en el perfil glucémico o los requerimientos son demasiado elevados habrá que utilizar medicación. Tabla 1

El tratamiento de elección o de primera línea en la sospecha de hiperinsulinismo es el diazóxido⁴⁸.

DIAZOXIDO

Incrementa la concentración de glucosa en el plasma mediante la inhibición de la secreción de insulina por las células beta del páncreas al abrir el canal KATP y podría incrementar la secreción de glucosa hepática. Es la única medicación aprobada por la FDA para el tratamiento crónico del HH.

Dosis y pautas de administración

- Neonatos y lactantes: dosis inicial 5 mg/kg/día dividido cada 8h, rango 5-15 mg/kg/día dividido cada 8h.
- Niños y adolescentes: dosis inicial 3 mg/kg/día dividido cada 8-12h para determinar la respuesta del paciente; dosis de mantenimiento 3-8 mg/kg/día dividido cada 8-12h (máximo 15 mg/kg/día).

Tabla 1. Tratamiento largo plazo del hiperinsulinismo congénito.

Fármaco	Dosis	Efectos secundarios
Diazóxido	5-15 mg/kg/d vo ÷ 3	Hipertricosis, retención hídrica. Hiperuricemia, taquicardia, leucopenia
Clorotiazida (usado junto con diazóxido)	7-10 mg/kg/d vo ÷ 2	Hiponatremia, debilidad, flatulencia, alcalosis
Octreótido	5-40 mcg/kg/d sc ÷ 3-4	Taquifilaxia. Vómitos, distensión abdominal, diarrea, esteatorrea, colelitiasis
Nifedipino	0,25- 2,5 mg/kg/d vo ÷ 3	Hipotensión, cefalea, mareo
Sirolimus*	0,5 mg/d con aumento 0,5-1mg cada 2 sem hasta nivel sangre 5-15 ng/ml	Aftas orales, hipertransaminasemia, alteración función renal

*Utilizado en niños mayores

Se administra vía oral una hora antes o después de las comidas.

En aquellos neonatos con hipoglucemias por hiperinsulinismo transitorio- prolongado dosis más bajas de 2-3 mg/kg/día pueden ser eficaces y seguras.

Efectos adversos

Los efectos adversos más frecuentes son la hipertricosis y la retención de líquidos llevando a la sobrecarga de volumen, hiperuricemia, taquicardia y leucopenia.

Para la restricción de líquidos se asocia un diurético como la clorotiazida 7-10 mg/kg/d dividido en dos dosis.

En la ficha de Pediamecum se puede consultar más detalladamente los efectos secundarios y precauciones con el diazóxido.

Aquellos pacientes que van a responder lo hacen tempranamente, en el resto se puede incrementar 5 mg/kg/d cada 4 días hasta un máximo de 20 mg/kg/día. En los que sí hay respuesta se podrá comenzar a disminuir los aportes de glucosa progresivamente manteniendo el control glucémico en rango de seguridad y permitiendo un periodo de ayuno propio a la edad del paciente. Si a la dosis máxima no ha habido respuesta y no se mantienen las glucemias con aporte enteral y/o endovenoso de glucosa se administrará octreótido.

OCTREOTIDO

Péptido sintético derivado de la somatostatina natural, con efectos farmacológicos similares, pero con una duración de acción superior. Estabiliza el canal K_{ATP}, inhibe la exocitosis y reduce la entrada de calcio en la célula beta.

Dosis y pautas de administración

- Subcutánea: Iniciar con 5 mcg/kg/día administrado 3- 4 veces al día con incrementos de 5 mcg/kg/d cada 3 ó 4 días hasta una dosis máxima de 35- 40 mcg/kg/día

Puede darse un fenómeno de taquifilaxia al inicio de la terapia, generalmente transitorio y que se resuelve aumentando la dosis.

Efectos adversos

Han sido comunicados efectos adversos severos, como hipoxemia, enterocolitis necrotizante y muerte, particularmente en niños por debajo de 2 años tratados con octreótido; pero no ha sido establecida la relación directa con el tratamiento, ya que los pacientes tenían serias comorbilidades. Los principales efectos adversos descritos en pediatría son la afectación del tracto gastrointestinal: esteatorrea, diarrea, vómitos y distensión abdominal. Otros efectos adversos notificados como frecuentes fueron: cefalea, colelitiasis, mareo, disfunción tiroidea, elevación de las transaminasas, prurito, urticaria, arritmias y dolor en el punto de inyección.

Recientemente se han utilizado análogos de duración prolongada⁴⁹: LAR-octreótido y lanreotida con éxito en el HC como terapia a largo plazo. El número de pacientes es limitado y son necesarios más estudios.

GLUCAGON

El glucagón también produce una recuperación de la hipoglucemia. Puede ser útil en situación de urgencia, cuando por ejemplo no exista fácil acceso venoso. La dosis recomendada para administración intramuscular está entre 0,5-1 mg.

NIFEDIPINO

El nifedipino es un antagonista del canal de calcio. Hay trabajos en los que se ha utilizado a dosis de 0,25 mg/kg/d generalmente asociado a otras medicaciones. Si después de 3 días no hay evidencia de respuesta puede subirse 0,5mg/kg/d hasta un máximo de 2,5 mg/kg/d.

Es un fármaco de tercera línea.

SIROLIMUS

Nuevas terapias como los inhibidores de mTOR, sirolimus (rapamicina) ofrecen novedosas opciones para las formas difusas de hiperinsulinismo congénito, evitando la necesidad de pancreatectomía. Como hemos visto en el apartado de genética la vía mTOR parece estar implicada en la hiperplasia de las células beta y el sirolimus es un inhibidor. En el trabajo de Senniappan y col⁵⁰ comunican el resultado de 4 pacientes no respondedores a diazóxido y octreótido a los que administraron este fármaco con buena respuesta pudiendo suspender la administración de glucosa intravenosa y los fármacos en tres y en el cuarto requirió asociar bajas dosis de octreótido para mantener normoglucemia. En un año de seguimiento no hubo efectos adversos.

Los posibles efectos adversos son aftas orales, aumento de transaminasas, aumento en los niveles de lípidos, alteración función renal⁵¹. Los casos publicados son pacientes fuera del período neonatal⁵².

Manejo

Existen dificultades para establecer correlaciones genotipo-fenotipo ya que la patología es heterogénea en su comportamiento clínico incluso entre familiares con la misma mutación⁵³.

En la situación de no respondedor al diazóxido es muy importante el estudio genético ya que como hemos señalado en el apartado correspondiente a genética, existen formas histológicas focales y difusas con una base molecular diferente. El encontrar una mutación en ABCC8/KCNJ11 con transmisión paterna nos pondría ante una posible forma focal susceptible de curación con cirugía de la lesión.

Se encuentra una causa genética en el 80-90% de los casos no respondedores a diazóxido mientras que es tan solo del 22-47% de los casos que sí responden. En estos el realizar el estudio genético tiene otro enfoque, no tanto para el manejoclínico.

La diferenciación de las formas focal y difusa de HC mediante pruebas de imagen convencionales como TAC y RM resulta compleja. Hace años se utilizaban métodos invasivos como la estimulación arterial selectiva con calcio y la determinación de insulina por cateterismo selectivo⁵⁴, ya en desuso. En la última década se ha desarrollado la utilidad del PET con 18F-DOPA para el diagnóstico diferencial de las formas focal y difusa⁵⁵. El PET es una prueba al alcance de pocos centros y no es fácil de interpretar por lo que la no respuesta al tratamiento con diazóxido y el estudio genético pueden ser de gran ayuda para decidir la necesidad o no de realizar el estudio de imagen. Figura 3

1. En España está disponible esta técnica en la Clínica Universitaria de Navarra⁵⁶.

En aquellas áreas focales debido a una mayor densidad de células beta se produce una mayor captación. De forma fisiológica la captación es mayor en la cabeza del páncreas. La realización del estudio combinando imágenes de PET y de TAC aporta una precisa correlación anatomo-funcional

para una correcta localización del foco a extirpar en la cirugía. En el trabajo de Laje y co⁵⁷ se alcanza una sensibilidad del 85%, especificidad del 96% y un valor predictivo positivo para el diagnóstico de formas focales del 96%. No hay ninguna duda sobre el beneficio de esta técnica cuando se está ante la posibilidad de una forma focal.

Para aquellos casos que no responden a las diferentes terapias farmacológicas (diazóxido y octreótido a dosis máxima) será necesario valorar la pancreatectomía subtotal o total con una alta tasa de diabetes como secuela. El tratamiento con sirolimus ofrece una opción bastante prometedora para evitar la cirugía en casos de afectación difusa⁵¹. El manejo de la HH con el paso del tiempo se hace más fácil por lo que en los casos en los que hay respuesta parcial a fármacos y junto con la alimentación intensiva generalmente a través de gastrostomía se pueda mantener al paciente en situación estable, hay que evitar la cirugía por las secuelas que ésta tiene.

Remisión

La resolución clínica ha sido descrita después de años de terapia con diazóxido en pacientes sin genética demostrada, pero también con mutaciones definidas. En particular con mutaciones missense en ABCC8/ KCNJ11⁵⁸.

La resolución de la hipoglucemias se describe en un porcentaje variable según las series, puede ser hasta la mitad de los casos. Ni la severidad de la enfermedad ni la presencia o no de mutación es predictivo de la historia natural del HC y de la probabilidad de resolución. La ausencia de mutación hace más predecible la remisión, en porcentaje variable según las series 41-88%^{4,30,59}. La diferencia puede estar en el diferente tiempo de seguimiento.

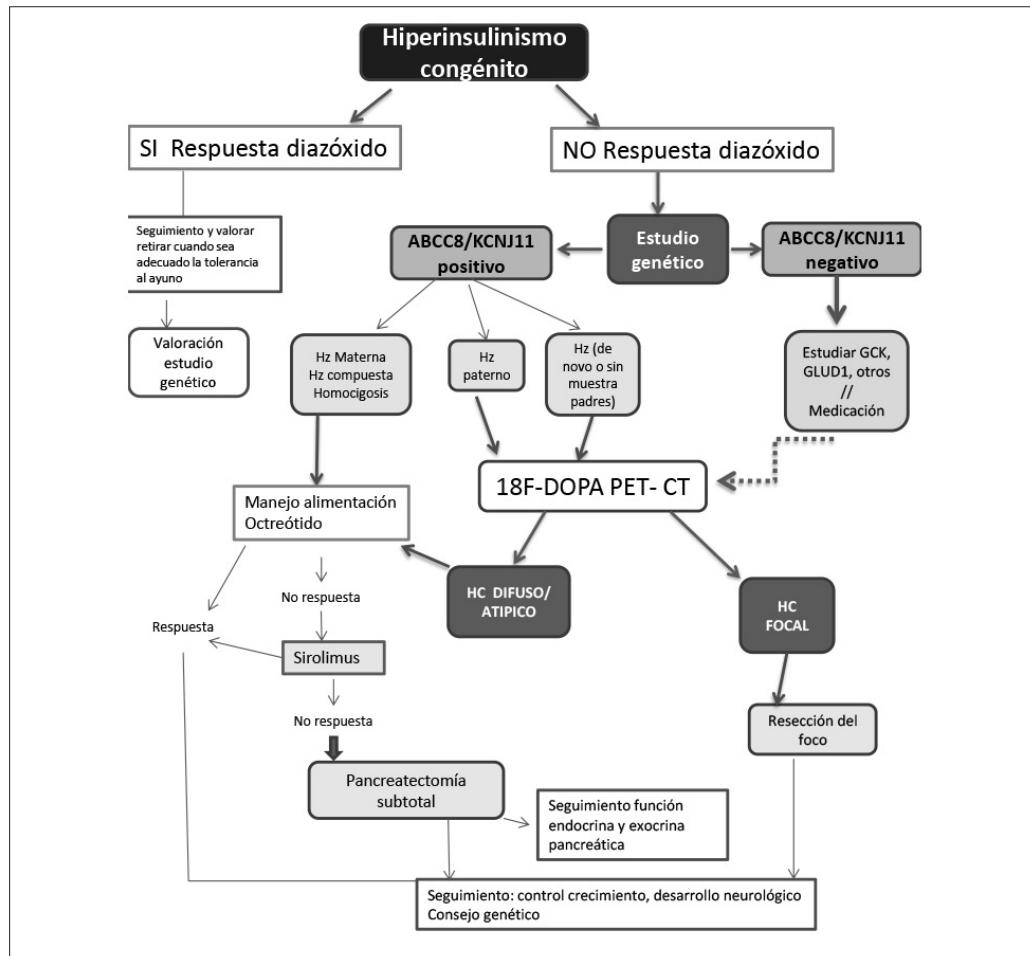


Figura 3. Algoritmo.

A recordar:

- Importancia del reconocimiento precoz de la hipoglucemia para evitar secuelas.
- Adecuado manejo de aporte de glucosa enteral/ iv, diazóxido como primer fármaco a usar
- Si no hay respuesta a diazóxido solicitar estudio genético
- 18 F-DOPA -PET /TAC para aquellos casos que haya que descartar lesión focal

- Porcentaje aún elevado de casos con genética negativa

Bibliografía

- Arnoux JB, Verkarre V, Saint-Martin C, Montravers F, Brassier A, Valayanopoulos V et al. Congenital hyperinsulinism: current trends in diagnosis and therapy. Orphanet J Rare Dis 2011; 6: 63.

2. Kapoor RR, Flanagan SE, Arya VB, Shield JP, Ellard S, Hussain K. Clinical and molecular characterisation of 300 patients with congenital hyperinsulinism. *Eur J Endocrinol* 2013; 168:557-564.
3. Snider KE, Becker S, Boyajian L, Shyng SL, MacMullen C, Hughes N, Ganapathy K, Bhatti T, Stanley CA, Ganguly A. Genotype and phenotype correlations in 417 children with congenital hyperinsulinism. *J Clin Endocrinol Metab* 2013;98:E355-363.
4. Martinez R, Fernández-Ramos C, Vela A, Velayos T, Aguayo A, Urrutia I et al. *Eur J Endocrinol* 2016; 174. DOI: 10-1530/EJE-16-0027
5. Rahman SA, Nessa A, Hussain K. Molecular mechanisms of congenital hyperinsulinism. *J Mol End* 2015;54:R119-R129.
6. Kapoor RR, Flanagan SE, James C, Shield J, Ellard S, Hussain K. Hyperinsulinaemic hypoglycaemia. *Arch Dis Child* 2009; 94: 450-457.
7. Hussain K, Bryan J, Henrick T, Christensen HT, Brusgaard K, Aguilar-Bryan L et al .Serum glucagon counter regulatory hormonal response to hypoglycemia is blunted in congenital hyperinsulinism. *Diabetes* 2005; 54:2946-51.
8. Güemes M and Hussain K. Hyperinsulinaemic Hypoglycemia. *Pediatr Clin N Am* 2015;62:1017-36.
9. Munns CF and Batch JA. Hyperinsulinism and Beckwith-Wiedemann syndrome. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2001;84:67-9.
10. Hoe FM, Thornton PS, Wanner LA, Steinkrauss L, Simmons RA, Stanley CA. Clinical features and insulin regulation in infants with a syndrome of prolonged neonatal hyperinsulinism. *J Pediatr* 2006; 148:207- 12.
11. Fafoula O, Alkhayyat H, Hussain K. Prolonged hyperinsulinaemic hypoglycaemia in newborns with intrauterine growth retardation. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2006; 91:F467.
12. De Lonlay P, Fournet JC, Touati G, Groos M-S, Martin D, Sevin C et al. Heterogeneity of persistent hyperinsulinaemic hypoglycaemia. A serie of 175 cases. *Eur J Pediatr* 2002; 161:37-48.
13. Meissner T, Mayatepek E. Clinical and genetic heterogeneity in congenital hyperinsulinism. *Eur J Pediatr* 2002; 161:6-20.
14. Arnoux JB, de Lonlay P, Ribeiro MJ, Hussain K, Blakesenstein O, Mohnike K et al. Congenital Hyperinsulinism. *Early Human Dev* 2010; 86:287-294.
15. Nestorowicz A, Inagaki N, Gonoi T, Schoor KP, Wilson BA, Glaser B et al. A nonsense mutation in the inward rectifier potassium channel gene, kir 6.2, is associated with familial hyperinsulinism. *Diabetes* 1997; 46:1743-8.
16. Flanagan SE, Kapoor RR, Hussain K. Genetics of congenital hyperinsulinaemic hypoglycemia. *Sem Ped Surg* 2011;20:113-17.
17. Thomas PM. Mutations in the sulfonylurea receptor gene in familial persistent hyperinsulinaemic hypoglycemia of infancy. *Science* 1995; 268:426-9.

18. Alexandrescu S, Tatevian N, Olutoye O Brown RE. Persistent hyperinsulinemic hypoglycemia of infancy constitutive activation of the mTOR pathway with associated exocrine islet transdifferentiation and therapeutic implications. *Int J Clin Exp Pathol* 2010;3:691-705.
19. Kumaran A, Kapoor RR, Flanagan SE, Ellard S, Hussain K. Congenital Hyperinsulinism due to a Compound Heterozygous ABCC8 Mutation with Spontaneous Resolution at Eight Weeks. *Horm Res Paediatr* 2010; 73:287-292.
20. Arya VB, Aziz Q, Nessa A, Tinker A, Hussain K. Congenital hyperinsulinism: clinical and molecular characterisation of compound heterozygous ABCC8 mutation responsive to Diazoxide therapy. *Int J Pediatric Endocrinol* 2014; 2014:24.
21. Flanagan SE, Kapoor RR, Banerjee I et al. Dominantly acting ABCC8 mutations in patients with medically unresponsive hyperinsulinaemic hypoglycaemia. *Clin Genet* 2011;79:582-7.
22. Shemer R, Avnon Ziv C, Laiba E, Zhou Q, Gay J, Tunovsky-Babaey S et al. Relative expression of a dominant mutated ABCC8 allele determines the clinical manifestation of congenital hyperinsulinism. *Diabetes* 2012; 61:258-263.
23. Nessa A, Aziz QH, Thomas AM, Harmer SC, Tinker A, Hussain K. Molecular mechanisms of congenital hyperinsulinism due to autosomal dominant mutations in ABCC8. *Hum Mol Genet* 2015; 24: 5142- 5153.
24. Pinney SE, MacMullen C, Becker S, Lin YW, Hanna C, Thornton P et al. Clinical characteristics and biochemical mechanisms of congenital hyperinsulinism associated with dominant KATP channel mutations. *J Clin Invest* 2008; 118:2877-2886.
25. Macmullen CM, Zhou Q, Snider KE, Tewson PH, Becker SA, Aziz AR et al. Diazoxide-unresponsive congenital hyperinsulinism in children with dominant mutations of the β -cell sulfonylurea receptor SUR1. *Diabetes* 2011; 60:1797-1804.
26. Huopio H, Otonkoski T, Vauhkonen I, Reimann F, Ashcroft F, Laakso M. A new subtype of autosomal dominant diabetes attributable to a mutation in the gene for the sulphonylurea receptor 1. *Lancet* 2003; 361: 301–307.
27. Kapoor RR, Flanagan SE, James CT, McKiernan J, Thomas AM, Harmer SC et al. Hyperinsulinaemic hypoglycaemia and diabetes mellitus due to dominant ABCC8/KCNJ11 mutations. *Diabetologia* 2011; 54: 2575-2583.
28. Gussinyer M, Clemente M, Cebrián R, Yeste D, Albisu M, Carrascosa A. Glucose intolerance and diabetes are observed in the long-term follow-up of nonpancreatectomized patients with persistent hyperinsulinemic hypoglycemia of infancy due to mutations in the ABCC8 gene. *Diabetes Care* 2008; 31: 1257-1259.
29. Faletta F, Athanasakis E, Morgan A, Biarnés X, Fornasier F, Parini R et al. Congenital hyperinsulinism: clinical and molecular analysis of a large Italian cohort. *Gene* 2013; 521:160-165.
30. Sogno Valin P, Proverbio MC, Diceglie C, Gessi A, di Candia S, Mariani B et al. Genetic analysis of Italian patients with

- congenital hyperinsulinism of infancy. Horm Res Paediatr 2013;79:236-242.
31. Mohnike K, Wieland I, Barthlen W, Vogelgesang S, Empting S, Mohnike W et al. Clinical and Genetic Evaluation of Patients with KATP Channel Mutations from the German Registry for Congenital Hyperinsulinism. Horm Res Paediatr 2014; 81:156-168.
 32. Fernández-Marmiesse A, Salas A, Vega A, Fernández-Lorenzo JR, Barreiro J, Carracedo A. Mutation spectra of ABCC8 gene in Spanish patients with Hyperinsulinism of Infancy (HI). Human Mutation 2006; 27: 214.
 33. Bellanné-Chantelot C, Saint-Martin C, Ribeiro MJ, Vaury C, Verkarre V, Arnoux JB et al. ABCC8 and KCNJ11 molecular spectrum of 109 patients with diazoxide-unresponsive congenital hyperinsulinism. J Med Genet 2010; 47:752-759.
 34. Rahier J, Guiot Y, Sempoux C. Morphologic analysis of focal and diffuse forms of congenital hyperinsulinism. Sem Peadiatr Surg 2011; 20:3-12.
 35. De Lonlay P, Fournet JC, Rahier J, Gross-Morand MS, Poggi-Travert F, Foussier V et al. Somatic deletion of the imprinted 11p15 region in sporadic persistent hyperinsulinemic hypoglycemia of infancy is specific of focal adenomatous hyperplasia and endorses partial pancreatectomy. J Clin Invest 1997; 100:802- 807.
 36. Hussain K, Flanagan SE, Smith VV, Ashworth M, Day M, Pierro A, Ellard S. An ABCC8 gene mutation and mosaic uniparental isodisomy resulting in atypical diffuse congenital hyperinsulinism. Diabetes 2008; 58:259-263.
 37. Stanley CA, Lieu YK, Hsu BY, Burlina AB, Greenberg CR, Hopwood NJ et al. Hyperinsulinism and hyperammonemia in infants with regulatory mutations of the glutamate dehydrogenase gene. N Engl J Med 1998; 338:1352-7.
 38. Palladino AA, Stanley CA. The hyperinsulinism/hyperammonemia syndrome. Rev Endocr Metab Disord 2010; 11:171-8.
 39. Hsu BY, Kelly A, Thornton PS, Greenberg CR, Dilling LA and Stanley CA. Protein-sensitive and fasting hypoglycemia in children with the hyperinsulinism /hyperammonemia syndrome. J Pediatr 2001; 138:383-9.
 40. Kapoor RR, Flanagan SE, Fulton P, et al. Hyperinsulinism-hyperammonemia syndrome: Novel mutations in the GLUD1 gene and genotype-phenotype correlations. Eur J Endocrinol 2009; 161:731-5.
 41. Cuesta-Muñoz AL, Huopio H, Otonkoski T, Gomez-Zumaquero JM, Näntö-Salonen K, Rahier J et al. Severe persistent hyperinsulinemic hypoglycemia due to a de novo glucokinase mutation. Diabetes 2004; 53: 2164-2168.
 42. Stanescu DE, Hughes N, Kaplan B, Stanley CA and De Leon DD. Novel presentations of congenital hyperinsulinism due to mutations in the MODY genes: HNF1A and HNF4A. J Clin Endocrinol Metab 2012; 97: E2026-E2030.
 43. Otonkoski T, Jiao H, Kaminen-Ahola N, Tapia-Paez I, Ullah MS, Parton LE et al. Physical exercise induced hypoglycemia caused by failed silencing of monocarboxylate transporter 1 in pancreatic beta cells. Am J Hum Genet 2007; 81:467-74.

44. Gonzalez-Barroso MM, Giurgea I, Bouillaud F, Anedda A, Bellané-Chantelot C, Hubert L et al. Mutations in UCP2 in congenital hyperinsulinism reveal a role for regulation of insulin secretion. *PLoS One* 2008; 3(12): e3850.
45. Stanley CA, Rozance PJ, Thornton PS, De Leon DD, Harris D, Haymond MW et al. Re-evaluating “transitional neonatal hypoglycemia” mechanism and implications for management. *J Pediatr* 2015;166:1520-5
46. Ferrara C, Patel P, Becker S, Stanley CA and Kelly A. Biomarkers of Insulin for the Diagnosis of Hyperinsulinemic Hypoglycemia in Infants and Children. *J Pediatr* 2016;168:212-9.
47. Hussain K, Blankenstein O, De Lonlay P and Christesen HT. Hyperinsulinaemic hypoglycaemia: biochemical basis and the importance of maintaining normoglycaemia during management. *Arch Dis Child* 2007; 92:568-70.
48. Welters A , Lerch C, Kummer S, Marquard J, Salgin B, Mayatepek E and Meissner T. Long-term medical treatment in congenital hyperinsulinism: a descriptive analysis in a large cohort of patients from different clinical centers. *Orphanet J Rare Dis* 2015;10:150
49. Le Quan Sang KH, Arnoux JB, Mamoune A, Saint-Martin C, Bellané-Chantelot C, Valayannopoulos V et al. Successful treatment of congenital hyperinsulinism with long-acting release octreotide. *Eur J Endocrinol* 2012;166:333-339.
50. Senniappan S, Alexandrescu S, Tatevian N , Shah P, Arya V, Flanagan S et al. Sirolimus therapy in infants with severe hyperinsulinemic hypoglycemia. *N Engl J Med* 2014;370:1131-7
51. Sankhala K, Mita A, Kelly K, Mahalingam D, Giles F, Mita M. The emerging safety profile of mTOR inhibitors, a novel class of anticancer agents. *Target Oncol* 2009;4:135-142.
52. Minute M, Patti G, Tornese G, Faleschini E, Zuiani C, Ventura A. Sirolimus therapy in congenital hyperinsulinism: a successful experience beyond infancy . *Pediatrics* 2015;136:e1373-76
53. Meissner T, Wendel U, Burgard , Schaetzle S and Mayatepek E. Long-term follow-up of 114 patients with congenital hyperinsulinism . *Eur J Endocrinol* 2003; 149:43-51.
54. Stanley CA, Thornton PS, Ganguly A, MacMullen C, Underwood P, Bhatia P et al. Preoperative evaluation of infants with focal or diffuse congenital hyperinsulinism by intravenous acute insulin response tests and selective pancreatic arterial calcium stimulation. *J Clin Endocrinol Metab* 2004 ;89:288-296.
55. Ribeiro MJ, Boddaert N, Bellané-Chantelot C, Bourgeois S, Valayannopoulos V, Delzescaux T et al. The added value of [18F]-fluoro-L-DOPA PET in the diagnosis of hyperinsulinism of infancy: a retrospective study involving 49 children. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2007; 34: 2120-26.
56. Dominguez-Prado I, Arbizu J, Garrastachu P, Gonzalez-Forero M, Vigil C, Largo A et al. Clinical experience with 18F-DOPA-PET/CT in the diagnosis and localization of congenital hyperinsulinism. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2009; 39:S260-1
57. Laje P, States LJ, Zhuang H, Becker SA, Palladino AA, Stanley CA et al. Accuracy of PET/CT Scan in the diagnosis of

- the focal form of congenital hyperinsulinism. *J Pediatr Surg* 2013; 48:388-393.
58. Huopio H, Reimann F, Ashfield R, Kormulainen J, Lenko H-L, Rahier J et al. Dominantly inherited hyperinulinism caused by a mutation in the sulfonylurea receptor type 1. *J Clin Invest* 2000; 106:897-906.
59. Banerjee I, Skae M, Flanagan SE, Rigby L, Patel L, Didi M et al. The contribution of rapid KATP channel gene mutation analysis to the clinical management of children with congenital hyperinsulinism. *Eur J Endocrinol* 2011;164:733-740.

Diabetes neonatal

Roque Cardona Hernández

*Sección de Endocrinología. Unidad de Diabetes. Hospital Sant Joan de Déu.
Barcelona*

Introducción

La diabetes monogénica supone un pequeño porcentaje de todas las formas de diabetes comprendido entre el 1-4% según las series^(1,2). Dentro del grupo de diabetes monogénica, aquellas formas que aparecen por debajo de los 6 meses de vida se clasifican como diabetes neonatal (NDM)⁽³⁾.

Antes de los 6 meses de edad, el diagnóstico de diabetes tipo 1 es excepcionalmente raro⁽⁴⁻⁶⁾ de forma que cuando aparecen anticuerpos contra antígenos de la célula beta es más probable que se relacionen con mutaciones en el gen FOXP3 que con diabetes tipo 1⁽⁷⁾. Cuando el diagnóstico de diabetes es posterior a los 6-12 meses de edad⁽⁸⁻⁹⁾, es más probable que se trate de un diagnóstico de diabetes tipo 1. Por este motivo, la Sociedad Internacional de Diabetes Pediátrica y del Adolescente (ISPAD) recomienda realizar estudio molecular para analizar la presencia de NDM a todos los pacientes diagnosticados de diabetes por debajo de los 6 meses de edad⁽³⁾.

La insulina ejerce unos potentes efectos promotores del crecimiento durante el desarrollo intrauterino⁽¹⁰⁾. Muchos pacientes

con NDM han sido pequeños para su edad gestacional, reflejando una deficiencia prenatal de la secreción de insulina. Por otro lado, la diabetes neonatal tiende a presentarse en muchos casos como una entidad aislada mientras que en otros pacientes también puede hacerlo asociando diversas manifestaciones clínicas extra-pancreáticas en el contexto de un síndrome. En estos casos, dependiendo de la afectación extra-pancreática presente, podría orientarse el estudio de la misma hacia un gen determinado (Tabla 1)⁽³⁾.

De acuerdo al curso clínico de la diabetes neonatal, esta se clasificará en:

- a. *Diabetes neonatal transitoria (TNDM).* Se caracteriza por desaparecer en semanas o meses y supone aproximadamente el 50% de los casos de diabetes neonatal. No obstante estas formas de diabetes pueden reaparecer muchos años después. Las bases genéticas de la TNDM prácticamente han sido publicadas en su totalidad. Aproximadamente dos tercios de los casos están causados por anomalías en una región del cromosoma 6q24 con impronta genética^(11, 12). El resto de casos de TNDM

están asociadas a mutaciones en genes que codifican las dos subunidades del canal de potasio ATP sensible (K_{ATP}) de la membrana de la célula beta (KCNJ11 o ABCC8)⁽¹³⁾ o en menor medida a mutaciones en otros genes entre los que se incluyen el HNF1B⁽¹⁴⁾ y el INS (gen de la preproinsulina) ⁽¹⁵⁾.

- b. *Diabetes neonatal permanente (PNDM).* Aproximadamente el otro 50% de las NDM requerirán tratamiento de por vida para controlar la hiperglucemia -diabetes neonatal permanente-. En este caso, hasta el 30% de las anomalías genéticas que producen las formas de PNDM siguen siendo desconocidas, aunque la causa más común en poblaciones no emparentadas es la mutación en los genes de los canales K_{ATP} o en el gen INS. Si existe relación familiar entre los padres, las etiologías más frecuentes son el síndrome el síndrome de Wolcott-Rallison o las mutaciones homocigotas en el gen GCK ⁽¹⁶⁾.

Diagnóstico molecular en diabetes neonatal

A día de hoy el estudio genético permite el diagnóstico de hasta el 80% de las formas de diabetes monogénica detectadas en los primeros 6 meses de vida. La ISPAD refiere que no es necesario esperar a comprobar si la diabetes se resuelve o si aparecen otros hallazgos clínicos dado que los laboratorios actuales permiten la realización de estudios para la mayor parte de subtipos de diabetes neonatal de forma rápida y eficiente. En este sentido existe evidencia de que la elección del tratamiento más apropiado de forma precoz condiciona el pronóstico y el curso de la enfermedad ⁽¹⁷⁾. Los métodos de secuenciación genética de última generación permiten el análisis simultáneo de distintos genes a bajo costo y pueden constituir una alternativa interesante en el

futuro en relación con el análisis genético tradicional ⁽¹⁸⁻¹⁹⁾ con alto grado de correlación en relación a los estudios genéticos clásicos ⁽²⁰⁾. A día de hoy, sin embargo, es todavía necesario un juicio clínico apropiado para seleccionar los candidatos idóneos para cada estudio genético. Este diagnóstico puede ser relativamente sencillo cuando existen características clínicas asociadas, pero más complejo cuando la diabetes es la única manifestación presente. Por otra parte, recientemente se han descritos métodos no invasivos para diagnóstico prenatal de formas de diabetes neonatal ⁽²¹⁾.

Formas clínicas de diabetes neonatal

1.- Diabetes neonatal transitoria debida a anomalías de imprinting del gen 6q24

Las anomalías en el locus 6q24 en alguno de los genes candidatos –PLAGL1 o HYMAI- son las causas aisladas más comunes de diabetes neonatal y siempre resultan en TNDM ⁽²²⁾. En condiciones normales, esta región recibe una impronta genética materna de modo que sólo se expresa el alelo heredado por parte paterna. La TNDM está en último punto asociada con sobreexpresión de genes con impronta genética con tres diferentes mecanismos moleculares identificados hasta la fecha ⁽³⁾ (Tabla 2).

Los defectos en metilación pueden afectar sólo el locus 6q24 o pueden surgir en el contexto de un síndrome de hipometilación generalizada junto con otras características clínicas que incluyen defectos congénitos cardíacos, malformaciones cerebrales, ... ⁽²³⁾. Algunos casos de TNDM secundaria a múltiples defectos de metilación están causados por mutaciones activadoras recesivas en ZFP57, un gen en el cromosoma 6p implicado en la regulación de la metilación del DNA ⁽²⁴⁾.

Los pacientes con defectos en 6q24 nacen con crecimiento intrauterino retardado

Tabla 1. Mutaciones y síndromes asociados a diabetes neonatal. Adaptado de Rubio-Cabezas y cols. (3)

Gen	Locus	Herencia	Clinica
Alteración del desarrollo pancreático			
PLAGL1/HYMA1	6q24	Variable (imprinting)	TNDM ± macroglosia ± hernia umbilical.
ZFP57	6q22.1	Recesivo	TNDM (síndrome de hipometacilación múltiple) ± macroglosia ± retardo en el desarrollo ± defecto umbilical ± cardiopatía congénita.
PDX1	13q12.1	Recesivo	PNDM + agenesia pancreática (esteatorrea).
PTF1A	10p12.2	Recesivo	PNDM + agenesia pancreática (esteatorrea) + aplasia/hipoplasia cerebelar + disfunción respiratoria central.
HNF1B	17q21.3	Dominante	TNDM + hipoplasia pancreática sin características neurológicas.
PTF1A enhancer	10p12.2	Recesivo	PNDM + atresia intestinal + agenesia de la vesícula biliar.
RFX6	6q22.1	Recesivo	PNDM + agenesia pancreática + cardiopatía congénita + alteraciones biliares.
GATA6	18q11.1-q11.2	Dominante	PNDM + agenesia pancreática + cardiopatía congénita.
GATA4	8p23.1	Dominante	PNDM + agenesia pancreática + cardiopatía congénita.
GLIS3	9p24.3-p23	Recesivo	PNDM + hipotiroidismo congénito + glaucoma + fibrosis hepática + quistes renales.
NEUROG3	10q21.3	Recesivo	PNDM + anendocrinosis entérica (diarrea congénita malabsortiva).
NEUROD1	2q32	Recesivo	PNDM + hipoplasia cerebelar + discapacidad visual + sordera.
PAX6	11p13	Recesivo	PNDM + microftalmia + malformaciones cerebrales.
MNX1	7q36.3	Recesivo	PNDM + retardo en el desarrollo + agenesia sacra + ano imperforado.
NKX2-2	20p11.22	Recesivo	PNDM + retraso en el desarrollo + talla baja + sordera + estreñimiento.
Función anormal de la célula beta			
KCNJ11	11p15.1	Espongáneo o dominante	PNDM/TNDM ± DEND.
ABCC8	11p15.1	Espongáneo, dominante o recesivo	TNDM/PNDM ± DEND.
INS	11p15.5	Recesivo	PNDM aislada o TNDM.
GCK	7p15-p13	Recesivo	PNDM aislada.
SLC2A2 (GLUT2)	3q26.1-q26.3	Recesivo	Síndrome de Roger: PNDM + anemia megaloblástica sensible a tiamina, sordera neurosensorial.
Distructión de las células beta			
INS	11p15.5	Espongáneo o dominante	PNDM aislada.
EIF2AK3	2p11.2	Recesivo	Síndrome de Wolcott-Rallison: PNDM + displasia esquelética + disfunción hepática recurrente.
IER3IP1	19q21.2	Recesivo	PNDM + microcefalia + lisencéfalía + encefalopatía epiléptica.
FOXP3	Xp11.23-p13.3	Ligada al X, recesiva	Síndrome iPEX (enteropatía autoinmune, eccema, hipotiroidismo autoinmune y elevación de IgE).
WFS1	4p16.1	Recesivo	PNDM + atrofia óptica ± diabetes insípida ± sordera.

Tabla 2. Mecanismos moleculares asociados a diabetes neonatal transitoria por anomalías de imprinting del gen 6q24.

Mecanismo	Frecuencia	Consejo genético
Disomía uniparental paterna del cromosoma 6 (completa o parcial).	Mecanismo hallado en el 50% de los casos esporádicos.	Al ser generalmente esporádica, el riesgo de recurrencia en hermanos e hijos es bajo.
Duplicación paterna no balanceada del 6q24.	Mecanismo hallado en la mayoría de casos familiares.	Los varones tienen 50% de posibilidades de transmitir la mutación y la enfermedad a sus hijos. En contraste, las mujeres transmitirán la duplicación pero sus hijos no desarrollarán la enfermedad. La TNDM podría recurrir en la siguiente generación dado que los hijos asintomáticos pasarían el defecto molecular a sus propios hijos.
Metilación anormal del alelo materno.	Mecanismo hallado en algunos casos esporádicos.	Algunos defectos de metilación (p. e. ZFP57) muestran una herencia autosómica recesiva y por tanto el riesgo de recurrencia es 25% para hermanos y casi insignificante para los hijos del paciente.

severo disarmoníco - afectándose más el peso que la talla - y desarrollan una hiperglucemia importante no cetósica de forma temprana, generalmente durante la primera semana de vida (25). A pesar de la gravedad de la presentación inicial, la dosis de insulina puede ser disminuida rápidamente de modo que la mayoría de pacientes no requieren tratamiento en torno a la semana 12 de vida. Un tercio de los pacientes muestra macroglosia y más raramente hernia umbilical. Durante la fase de remisión es posible que ocurra una hiperglucemia transitoria en presencia de enfermedades intercurrentes. Con el tiempo, la diabetes reaparece en al menos 50-60% de los pacientes, generalmente alrededor de la pubertad, aunque se han reportado recurrencias antes de los 4 años. La recurrencia generalmente recuerda a una diabetes tipo 2 de comienzo precoz y se caracteriza por una pérdida de la

primera fase de la secreción de insulina. El tratamiento con insulina no siempre es necesario (generalmente suele haber alguna respuesta a sulfonilureas, aunque por lo general irregular) (26) y si lo fuera, las dosis de insulina requeridas tienden a ser menores que en los pacientes con diabetes tipo 1.

2.- Diabetes neonatal por mutaciones en los genes del canal K_{ATP}

Los canales K_{ATP} son complejos heterooctámericos formados por cuatro subunidades Kir6.2 formadoras de poros y cuatro subunidades regulatorias SUR1 codificadas respectivamente por los genes KCNJ11 y ABCC8 (27). Estas subunidades regulan la secreción de insulina interconectando el estado metabólico intracelular con la actividad eléctrica de la membrana de la célula beta. Cualquier incremento en la actividad metabólica intracelular induce un incremen-

to en el ratio ATP/ADP dentro de la célula beta que produce el cierre de los canales K_{ATP} y lleva a la despolarización de la membrana celular, que en último término desencadena la secreción de insulina. Las mutaciones activadoras de KCNJ11 o ABCC8 que previenen el cierre del canal K_{ATP} y por tanto, la secreción de insulina en respuesta a la hiperglucemia, son la primera causa más frecuente de PNDM⁽²⁸⁻³⁰⁾ y la segunda causa más frecuente de TNDM⁽¹³⁾.

La mayor parte de pacientes con mutaciones en KCNJ11 tienen PNDM en vez de TNDM (90 vs 10%). Por el contrario, las mutaciones en ABCC8 causan TNDM más frecuentemente (aproximadamente 66%)^(29,31). En relación con la severidad del crecimiento intrauterino retardado o a la edad de diagnóstico de la diabetes no hay diferencias significativas entre los dos tipos de mutaciones K_{ATP} . Los pacientes con mutaciones activadoras en el canal K_{ATP} por lo general presentan dependencia a la insulina, con niveles bajos o indetectables de péptido C y presentación frecuentemente en forma de cetoacidosis diabética⁽³²⁾.

Además de la diabetes, en aproximadamente un 20% de pacientes con mutaciones en KCNJ11 aparecen manifestaciones neurológicas en el momento del diagnóstico^(28, 32) dada la expresión de canales K_{ATP} en neuronas y células musculares. El trastorno más grave se caracteriza por retraso del desarrollo grave, epilepsia de comienzo precoz y se conoce como síndrome DEND (*Developmental delay, Epilepsy and Neonatal Diabetes*). Los síntomas neurológicos son en general menos frecuentes y más leves en pacientes con mutaciones en ABCC8⁽²⁹⁾, sin embargo existe evidencia que sugiere que las alteraciones del neurodesarrollo, incluyendo trastornos de coordinación (particularmente dispraxia visioespacial) o el déficit de atención, pueden constatarse cuando se realiza una ex-

ploración en detalle de cualquier paciente con alteración del canal K_{ATP} ⁽³³⁾.

Aproximadamente el 90% de los pacientes con mutaciones activadoras de los genes del canal K_{ATP} pueden ser susceptibles a cambio de tratamiento de insulina a sulfonilureas^(34,35). El cambio generalmente mejora el control glucémico sin incrementar el riesgo de hipoglucemias. Las dosis requeridas son altas cuando se calculan en relación al peso corporal si se comparan con pacientes con diabetes tipo 2. Típicamente los requerimientos son de aproximadamente 0,5 mg/kg/día de glibenclamida, aunque en ocasiones se han reportado dosis mucho más altas⁽³⁶⁾. En muchos pacientes es posible reducir la dosis de sulfonilurea después de la transición manteniendo buen control glucémico⁽³⁴⁾. La precocidad en la transición de insulina a sulfonilureas así como el tipo de mutación parecen ser factores predictores del éxito del tratamiento. Los efectos secundarios reportados hasta la fecha son escasos y leves y limitados a la presentación de diarrea transitoria ó aparición de manchas en los dientes^(37, 38). Un hecho a destacar es que algunos estudios de imagen han mostrado que las sulfonilureas atraviesan la barrera hematoencefálica y existe evidencia que sugiere que las sulfonilureas podrían mejorar al menos parcialmente los síntomas neurológicos y psicológicos⁽³⁹⁻⁴⁰⁾.

Las mutaciones activadoras en KCNJ11 que causan diabetes neonatal son siempre heterocigotas. Alrededor del 90% de estas mutaciones aparecen de novo y no suele existir historia familiar previa de diabetes. No obstante cuando hay casos familiares estos muestran una herencia autosómica dominante. El riesgo de recurrencia para la descendencia de un paciente afecto es del 50%. Este hecho ocurre también en la mayoría de pacientes con mutaciones activadoras de ABCC8. No obstante algunos

pacientes son homocigotos o heterocigotos compuestos para dos mutaciones diferentes y en este caso la diabetes neonatal se hereda de forma recesiva. Cuando esto ocurre, el riesgo de diabetes neonatal para los futuros hermanos es del 25% pero casi inexistente para los hijos⁽³⁾.

3.- Diabetes neonatal debida a mutaciones en el gen INS

Las mutaciones codificantes heterocigotas en el gen INS son la segunda causa más frecuente de PNDM después de las mutaciones en el canal K_{ATP}^(41,42). La mutación suele dar lugar a una molécula de proinsulina mal plegada que es atrapada y acumulada en el retículo endoplásmico, dando lugar a un estrés metabólico en el mismo y a una apoptosis de la célula beta. La severidad del retraso del crecimiento intrauterino en pacientes con mutaciones heterocigotas del gen INS es similar al de pacientes con mutaciones en el canal K_{ATP}. En contraposición, la diabetes se presenta en una edad ligeramente más tardía aunque los rangos son bastante variables y los pacientes no suelen tener alteraciones neurológicas como consecuencia directa de la mutación. La mayoría de mutaciones heterocigotas de INS son mutaciones de novo esporádicas. Sólo un 20% de los afectados tienen una historia familiar positiva de diabetes neonatal autosómica dominante⁽⁴¹⁾. Ocasionalmente, las mutaciones en INS causan diabetes neonatal permanente después de los 6 meses de vida y es por ello que para ciertas ocasiones, como pacientes con diabetes tipo 1 y anticuerpos negativos, debería considerarse el estudio genético^(1,43). Además de mutaciones heterocigotas en INS se han descrito también mutaciones heterocigotas compuestas u homocigotas causantes de diabetes neonatal⁽¹⁵⁾. Las mutaciones bialélicas no originan destrucción de la célula beta lentamente progresiva pero dan lugar a defectos en la biosíntesis de insulina antes y después

del nacimiento, lo que explicaría los pesos significativamente más bajos y las presentaciones más tempranas en niños afectos. Como la enfermedad se hereda de forma recesiva, hay un 25% de riesgo de recurrencia en hermanos, pero -en ausencia de consanguinidad- el riesgo para los hijos de un paciente es muy bajo⁽³⁾.

4.- Síndrome Wolcott-Rallison

Se trata de un raro síndrome autosómico recesivo producido por mutaciones bialélicas en EIF2AK3 (*eukaryotic translation initiation factor alpha 2-kinase 3*) localizado en el locus 2p12. Se caracteriza por diabetes mellitus de inicio precoz, displasia espondiloepifisaria y disfunción recurrente hepática y/o renal⁽⁴⁴⁾. EIF2AK3 codifica a una proteína implicada en la regulación de la respuesta al estrés del retículo endoplásmico. El desarrollo pancreático es prácticamente normal en ausencia de la proteína funcional pero la proteína mal plegada (como consecuencia de la existencia de mutaciones missense EIF2AK3) se acumula dentro del retículo endoplásmico después del nacimiento y finalmente induce apoptosis de la célula beta. Aunque la diabetes suele manifestarse durante la infancia, lo habitual es que no se presente antes de los 3-4 años de edad. La diabetes puede ser la primera manifestación clínica del síndrome. Como la enfermedad se hereda de forma recesiva, hay un 25% de riesgo de recurrencia en hermanos, pero -en ausencia de consanguinidad- el riesgo para los hijos de un paciente es muy bajo^(3,45).

5.- Diabetes neonatal debida a mutaciones del gen GCK

La enzima glucoquinasa se considera el sensor de la glucosa en la célula beta, dado que cataliza el paso limitante de la fosforilación de glucosa y por tanto permite a la célula beta responder apropiadamente al valor de glucosa en sangre. Las mutaciones en heterocigosis del gen de la gluco-

quinasa producen hiperglucemia familiar leve no progresiva (diabetes tipo MODY 2), sin embargo la deficiencia completa de glucoquinasa secundaria a mutaciones en ambos alelos, ya sea homocigota o heterocigota compuesta, condiciona que las células beta no puedan secretar insulina en respuesta a la hiperglucemia⁽⁴⁶⁾. Por este motivo, los pacientes que presentan retraso intrauterino severo suelen ser diagnosticados de diabetes neonatal los primeros días de vida y requieren insulina exógena. El gen GCK es responsable de más 2-3% de los casos del total de PNDM⁽¹⁶⁾. Este tipo de PNDM se hereda de forma recesiva y por tanto el riesgo de recurrencia para futuros hermanos es del 25%. El diagnóstico de diabetes neonatal debida a mutaciones del gen GCK debería ser considerado con un alto grado de sospecha en hijos de padres afectos de hiperglucemia leve asintomática y por tanto se recomienda medir la glucemia plasmática en ayunas en los padres de todos los niños con diabetes neonatal, incluso cuando no exista consanguinidad conocida o historia familiar de diabetes. En este grupo de pacientes no parece existir una respuesta clara a las sulfonilureas⁽³⁾.

6.- Síndrome IPEX

Las mutaciones en el gen FOXP3 son responsables del síndrome IPEX (**I**mmune-**d**ysregulation, **P**olyendocrinopathy, **E**nteropathy, **X**-linked)⁽⁴⁷⁾. Este síndrome es la única forma bien establecida de PNDM que se asocia con autoinmunidad pancreática. Ante los niños pequeños varones que desarrollen un cuadro de diabetes, inmunodeficiencia grave y/o infección amenazante para la vida deben sospecharse siempre mutaciones en FOXP3. Se han reportado casos de mutaciones en FOXP3 en fetos con hidrops⁽⁴⁸⁾. En estos casos el tratamiento con agentes inmunosupresores (sirolimus o esteroides) puede estar recomendado. Alternativamente, podría considerarse el trasplante alogénico de médula ósea.

Tratamiento insulínico de las formas de diabetes neonatal

A día de hoy, no existen recomendaciones universales en relación al manejo insulínico de la diabetes neonatal. El tratamiento de la diabetes neonatal es complejo dada la escasez de tejido subcutáneo (especialmente en recién nacidos de bajo peso), las dosis mínimas requeridas, la extremada sensibilidad a la insulina exógena y en particular, el riesgo de hipoglucemias con el potencial daño neuronal. La infusión endovenosa de insulina representa la primera y más válida aproximación terapéutica para la hiperglucemia mantenida, pero únicamente es capaz de proporcionar una solución a corto plazo. Existe poca evidencia científica sobre el método más efectivo para la administración de insulina, sin embargo recientemente han aparecido evidencias que sugieren que la terapia con infusión subcutánea continua de insulina (ISCI) es el método más efectivo y seguro para el manejo de la hipoglucemias en el periodo neonatal⁽⁴⁹⁻⁵¹⁾. El tratamiento mediante análogos de acción rápida (LysPro) sin dilución a través de ISCI parece facilitar el manejo de la hiperglucemia en relación a la administración subcutánea de insulina y permite ajustar la infusión de una forma más fisiológica que cualquier otro método. En este caso, las series publicadas sugieren que las dosis totales utilizadas son menores a las de pacientes con diabetes tipo 1 aunque la proporción de basal utilizada en diabetes neonatal es considerablemente mayor (0,56 UI/kg en NDM vs. 0,43 UI/kg en diabetes tipo 1)⁽⁵⁰⁾. El rendimiento de la terapia con ISCI en diabetes neonatal parece ser mayor cuando se utiliza ISCI optimizada con sensor⁽⁵¹⁾. También existen publicaciones que describen manejo exitoso mediante administración subcutánea de insulina mediante inyección de análogos de acción prolongada (glargina) cada 12 horas⁽⁵²⁾. Ambas formas de tratamiento parecen su-

periores a la administración de pautas de tratamiento con NPH.

Referencias bibliográficas

1. Fendler W, Borowiec M, Baranowska-Jazwiecka A et al. Prevalence of monogenic diabetes amongst Polish children after a nationwide genetic screening campaign. *Diabetologia* 2012; 55: 2631–2635.
2. Irgens HU, Molnes J, Johansson BB et al. Prevalence of monogenic diabetes in the population based Norwegian Childhood Diabetes Registry. *Diabetologia* 2013; 56: 1512–1519.
3. Rubio-Cabezas O, Hattersley AT, Njølstad PR, Mlynarski W, Ellard S, White N, Chi DV, Craig ME; International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2014. The diagnosis and management of monogenic diabetes in children and adolescents. *Pediatr Diabetes* 2014; 15 Suppl 20:47–64.
4. Iafusco D, Stazi MA, Cotichini R et al. Permanent diabetes mellitus in the first year of life. *Diabetologia* 2002; 45: 798–804.
5. Rubio-Cabezas O. Diagnosing monogenic diabetes: common misinterpretations of genetic findings. *Pediatr Diabetes* 2009; 10: 497–499.
6. Edghill EL, Dix RJ, Flanagan SE et al. HLA genotyping supports a nonautoimmune etiology in patients diagnosed with diabetes under the age of 6 months. *Diabetes* 2006; 55: 1895–1898.
7. Rubio-Cabezas O, Minton JA, Caswell R et al. Clinical heterogeneity in patients with FOXP3 mutations presenting with permanent neonatal diabetes. *Diabetes Care* 2009; 32: 111–116.
8. Rubio-Cabezas O, Edghill EL, Argente J, Hattersley AT. Testing for monogenic diabetes among children and adolescents with antibodynegative clinically defined Type 1 diabetes. *Diabet Med* 2009; 26: 1070–1074.
9. Rubio-Cabezas O, Flanagan SE, Damhuis A, Hattersley AT, Ellard S. KATP channel mutations in infants with permanent diabetes diagnosed after 6 months of life. *Pediatr Diabetes* 2012; 13: 322–325.
10. Gicquel C, Le Bouc Y. Hormonal regulation of fetal growth. *Horm Res* 2006; 65 (Suppl. 3): 28–33.
11. Temple IK, Gardner RJ, Mackay DJ, Barber JC, Robinson DO, Shield JP. Transient neonatal diabetes: widening the understanding of the etiopathogenesis of diabetes. *Diabetes* 2000; 49: 1359–1366.
12. Gardner RJ, Mackay DJ, Mungall AJ et al. An imprinted locus associated with transient neonatal diabetes mellitus. *Hum Mol Genet* 2000; 9: 589–596.
13. Flanagan SE, Patch AM, Mackay DJ et al. Mutations in ATP-sensitive K⁺ channel genes cause transient neonatal diabetes and permanent diabetes in childhood or adulthood. *Diabetes* 2007; 56: 1930–1937.
14. Yorifuji T, Kurokawa K, Mamada M et al. Neonatal diabetes mellitus and neonatal polycystic, dysplastic kidneys: phenotypically discordant recurrence of a mutation in the hepatocyte nuclear factor-1 beta gene due to germline mosaicism. *Diabetologia* 2009; 52: 111–117.

- icism. *J ClinEndocrinolMetab* 2004; 89: 2905–2908.
15. Garin I, Edghill EL, Akerman I et al. Recessive mutations in the INS gene result in neonatal diabetes through reduced insulin biosynthesis. *ProcNatlAcadSci USA* 2010; 107: 3105–3110.
16. Rubio-Cabezas O, Ellard S. Diabetes mellitus in neonates and infants: genetic heterogeneity, clinical approach to diagnosis, and therapeutic options. *Horm Res Paediatr* 2013; 80: 137–146.
17. Thurber BW, Carmody D, Tadie EC, Pastore AN, Dickens JT, Wroblewski KE et al. United States Neonatal Diabetes Working Group. Age at the time of sulfonylurea initiation influences treatment outcomes in KCNJ11-related neonatal diabetes. *Diabetologia*. 2015; 58(7):1430-5.
18. Ellard S, Lango Allen H, De Franco E et al. Improved genetic testing for monogenic diabetes using targeted next-generation sequencing. *Diabetologia* 2013; 56: 1958–1963.
19. Gao R, Liu Y, Gjesing AP et al. Evaluation of a target region capture sequencing platform using monogenic diabetes as a study-model. *BMC Genet* 2014; 15: 13.
20. De Franco E, Flanagan SE, Houghton JA, Lango Allen H, Mackay DJ, Temple IK, Ellard S, Hattersley AT. The effect of early, comprehensive genomic testing on clinical care in neonatal diabetes: an international cohort study. *Lancet*. 2015; 386(9997): 957-63.
21. De Franco E, Caswell R, Houghton JA, Iotova V, Hattersley AT, Ellard S. Analysis of cell-free fetal DNA for non-invasive prenatal diagnosis in a family with neonatal diabetes. *Diabet Med*. 2016; 29.
22. Mackay D, Bens S, Perez de Nanclares G, Siebert R, Temple IK. Clinical utility gene card for: transient neonatal diabetes mellitus, 6q24-related. *Eur J Hum Genet* 2014; Feb 26. doi: 10.1038/ejhg.2014.27.
23. Mackay DJ, Boonen SE, Clayton-Smith J et al. A maternal hypomethylation syndrome presenting as transient neonatal diabetes mellitus. *Hum Genet* 2006; 120: 262–269.
24. Mackay DJ, Callaway JL, Marks SM et al. Hypomethylation of multiple imprinted loci in individuals with transient neonatal diabetes is associated with mutations in ZFP57. *Nat Genet* 2008; 40: 949–951.
25. Docherty LE, Kabwama S, Lehmann A et al. Clinical presentation of 6q24 transient neonatal diabetes mellitus (6q24 TNDM) and genotype-phenotype correlation in an international cohort of patients. *Diabetologia* 2013; 56: 758–762.
26. Carmody D, Beca FA, Bell CD, Hwang JL, Dickens JT, Devine NA, Mackay DJ, Temple IK, Hays LR, Naylor RN, Philipson LH, Greeley SA. Role of non insulin therapies alone or in combination in chromosome 6q24-related transient neonatal diabetes: sulfonylurea improves but does not always normalize insulin secretion. *Diabetes Care*. 2015; 38(6):e86-7.
27. McTaggart JS, Clark RH, Ashcroft FM. The role of the KATP channel in glucose homeostasis in health and disease: more than meets the islet. *J Physiol* 2010; 588 (Pt 17): 3201–3209.

28. Gloyn AL, Pearson ER, Antcliff JF et al. Activating mutations in the gene encoding the ATP-sensitive potassium-channel subunit Kir6.2 and permanent neonatal diabetes. *N Engl J Med* 2004; 350: 1838–1849.
29. Babenko AP, Polak M, Cave' H et al. Activating mutations in the ABCC8 gene in neonatal diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2006; 355: 456–466.
30. Flanagan SE, Edghill EL, Gloyn AL, Ellard S, Hattersley AT. Mutations in KCNJ11, which encodes Kir6.2, are a common cause of diabetes diagnosed in the first 6 months of life, with the phenotype determined by genotype. *Diabetologia* 2006; 49: 1190–1197.
31. Proks P, Arnold AL, Bruining J et al. A heterozygous activating mutation in the sulphonylurea receptor SUR1 (ABCC8) causes neonatal diabetes. *Hum Mol Genet* 2006; 15: 1793–1800.
32. Hattersley AT, Ashcroft FM. Activating mutations in Kir6.2 and neonatal diabetes: new clinical syndromes, new scientific insights, and new therapy. *Diabetes* 2005; 54: 2503–2513.
33. Busiah K, Drunat S, Vaivre-Douret L et al. Neuropsychological dysfunction and developmental defects associated with genetic changes in infants with neonatal diabetes mellitus: a prospective cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2013; 1: 199–207.
34. Pearson ER, Flechtner I, Njolstad PR et al. Switching from insulin to oral sulfonylureas in patients with diabetes due to Kir6.2 mutations. *N Engl J Med* 2006; 355: 467–477.
35. Rafiq M, Flanagan SE, Patch AM et al. Effective treatment with oral sulfonylureas in patients with diabetes due to sulfonylurea receptor 1 (SUR1) mutations. *Diabetes Care* 2008; 31: 204–209.
36. Sagen JV, Raeder H, Hathout E et al. Permanent neonatal diabetes due to mutations in KCNJ11 encoding Kir6.2: patient characteristics and initial response to sulfonylurea therapy. *Diabetes* 2004; 53: 2713–2718.
37. Codner E, Flanagan S, Ellard S, García H, Hattersley AT. High-dose glibenclamide can replace insulin therapy despite transitory diarrhea in early onset diabetes caused by a novel R201L Kir6.2 mutation. *Diabetes Care* 2005; 28: 758–759.
38. Kumaraguru J, Flanagan SE, Greeley SA et al. Tooth discoloration in patients with neonatal diabetes after transfer onto glibenclamide: a previously unreported side effect. *Diabetes Care* 2009; 32: 1428–1430.
39. Slingerland AS, Nuboer R, Hadders-Algra M, Hattersley AT, Bruining GJ. Improved motor development and good long-term glycaemic control with sulfonylurea treatment in a patient with the syndrome of intermediate developmental delay, early onset generalised epilepsy and neonatal diabetes associated with the V59M mutation in the KCNJ11 gene. *Diabetologia* 2006; 49: 2559–2563.
40. Beltrand J, Elie C, Busiah K, Fournier E, Boddaert N, Bahi-Buisson N et al. Glid-Kir Study Group. Sulfonylurea Therapy Benefits Neurological and Psychomotor Functions in Patients With Neonatal Diabetes Owing to Potassium Channel Mutations. *Diabetes Care*. 2015; 38(11):2033-41.

41. Edghill EL, Flanagan SE, Patch AM et al. Insulin mutation screening in 1,004 patients with diabetes: mutations in the INS gene are a common cause of neonatal diabetes but a rare cause of diabetes diagnosed in childhood or adulthood. *Diabetes* 2008; 57: 1037-1042.
42. Polak M, Dechaume A, Cave H et al. Heterozygous missense mutations in the insulin gene are linked to permanent diabetes appearing in the neonatal period or in early infancy: a report from the French ND (Neonatal Diabetes) Study Group. *Diabetes* 2008; 57: 1115-1119.
43. Bonfanti R, Colombo C, Nocerino V et al. Insulin gene mutations as cause of diabetes in children negative for five type 1 diabetes autoantibodies. *Diabetes Care* 2009; 32: 123-125.
44. Senee' V, Vattem KM, Delepine M et al. Wolcott Rallison syndrome: clinical, genetic, and functional study of EIF2AK3 mutations and suggestion of genetic heterogeneity. *Diabetes* 2004; 53: 1876-1883.
45. Rubio-Cabezas O, Patch AM, Minton JA et al. Wolcott-Rallison syndrome is the most common genetic cause of permanent neonatal diabetes in consanguineous families. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94: 4162-4170.
46. Njølstad PR, Søvik O, Cuesta-MunozA et al. Neonatal diabetes mellitus due to complete glucokinase deficiency. *N Engl J Med* 2001; 344: 1588-1592.
47. Bennett CL, Christie J, Ramsdell F et al. The immune dysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy, X-linked syndrome (IPEX) is caused by mutations of FOXP3. *Nat Genet* 2001; 27: 20-21.
48. Reichert SL, McKay EM, Moldenhauer JS. Identification of a novel nonsense mutation in the FOXP3 gene in a fetus with hydrops-Expanding the phenotype of IPEX syndrome. *Am J Med Genet A* 2016; 170A(1):226-32.
49. Rabbone I, Barbetti F, Marigliano M, Bonfanti R, Piccinno E, Ortolani F et al. Successful treatment of young infants presenting neonatal diabetes mellitus with continuous subcutaneous insulin infusion before genetic diagnosis. *Acta Diabetol*. 2016; 53(4):559-65.
50. Kapellen TM, Heidtmann B, Lilienthal E, Rami-Merhar B, Engler-Schmidt C, Holl RW. Continuous Subcutaneous Insulin Infusion in Neonates and Infants Below 1 Year: Analysis of Initial Bolus and Basal Rate Based on the Experiences from the German Working Group for Pediatric Pump Treatment. *Diabetes Technol Ther*. 2015; 17(12):872-9.
51. Ortolani F, Piccinno E, Grasso V, Papadia F, Panzeca R, Cortese C, Felappi B, Tummolo A, Vendemiale M, Barbetti F. Diabetes associated with dominant insulin gene mutations: outcome of 24-month, sensor-augmented insulin pump treatment. *Acta Diabetol*. 2016; 53(3):499-501.
52. Passanisi S, Timpanaro T, Lo Presti D, Mammi C, Caruso-Nicoletti M. Treatment of transient neonatal diabetes mellitus: insulin pump or insulin glargine? Our experience. *Diabetes Technol Ther*. 2014; 16(12): 880-4.

Abordaje integral de displasias óseas

Jaime Sancho del pozo

Hospital Universitario 12 de octubre. Madrid.

Las displasias óseas son un grupo de enfermedades caracterizadas por una anomalía estructural generalizada del tejido óseo y cartilaginoso. Las malformaciones óseas pueden acompañar a un gran número de cuadros malformativos, deformativos y disruptivos. Para desarrollar los siguientes puntos debemos definir una serie de conceptos básicos ⁽¹⁾. Dentro del campo de la dismorfología definimos la malformación como la alteración morfológica debida a un fallo intrínseco de la programación; la displasia como una organización anómala de los distintos tejidos que componen un órgano o estructura como el hueso; la disruptión es la alteración morfológica debida a la acción de una noxa que interfiere en el proceso de desarrollo; la deformación es la alteración morfológica debida a fuerzas mecánicas. Las alteraciones morfológicas óseas pueden ser de tipo disruptivo, deformativo, malformativo o displásico; mientras que en las causas malformativas o displásicas suelen tener un origen genético; en los procesos disruptivos y deformativos son más debidos a causas “ambientales”.

Los procesos disruptivos con afectación ósea suelen ser de origen vascular (por ablación o persistencia de vasos embrionarios que pueden originar desde reducción de un miembro; aplasia aislada de radio

o de peroné; anomalía de Poland (hipoplasia de pectoral mayor con afectación de miembro superior ipsilateral) también pueden ser originadas por bridas amnióticas, que pueden causar amputación de algún miembro o Hendiduras orofaciales; y también pueden ser tóxicas como en la fomicetina debida a Talidomida o a tóxicos como la cocaína ⁽²⁾.

Los mecanismos deformativos suelen afectar más al cráneo (plagiocefalia deformativa) a los pies (pies metatarso-varos) y a caderas (luxación) que son las estructuras más expuestas a fuerzas mecánicas sobre el feto.

Se entiende por síndrome al conjunto de malformaciones múltiples que obedecen a una causa común. Las alteraciones morfológicas óseas pueden acompañar a un número significativo de síndromes malformativos, que pueden ser cromosómicos, genéticos o epigenéticos.

Las afectación ósea que acompaña a las cromosomopatías tienen en general una predilección por el área craneofacial y el segmento acromiélico de las extremidades. Estas alteraciones pueden verse en síndrome de Down con Braquidactilia o clinodactilias; en el Síndrome de Turner con tórax

en coraza, cuello corto, braquimetacarpia, etc.). Respecto a los síndromes genéticos. Tenemos los síndromes con componente digital (Facio-dígito-genital, oro-facio-digital, etc.) o las malformaciones torácicas y cubitus valgus de las Rasopatías (Noonan y variantes). También síndromes epigenéticos como el Síndrome de Silver-Russell o el síndrome de Prader-Willi pueden cursar con alteraciones morfológicas óseas.

Entre las asociaciones que son patrones malformativos que no son debidas a una causa común (síndrome), ni debida al azar y que se supone que se debe a alteraciones en la blastogénesis; en general suelen afectar a estructuras de línea media; dentro de las 4 asociaciones más conocidas Todas pueden acompañarse de alteraciones morfológicas óseas como el CHARGE (atresia de coanas), MURCS (alteraciones en somitas cervicales Klippel-Feil), VATER o VACTERL (defectos vertebrales o radiales). Hemos separado bajo el epígrafe de displasias óseas al grupo cuadros malformativos o dismórficos donde predomina la alteración ósea. En resumen la afectación ósea⁽³⁾ puede ser debida a la alteración en el crecimiento y diferenciación de las distintas células que forman parte del tejido óseo (condroblastos, condrocitos, osteoblastos, osteocitos, osteoclastos); así como a las alteraciones de las proteínas que constituyen la matriz extracelular, sobretodo el **colágeno**; implicado en las alteraciones óseas y en los trastornos del tejido conectivo; dentro de los distintos tipos de colágeno (30 tipos) son los colágenos fibrilares y en especial el colágeno tipo I, II, IX, XI los más implicados en displasias óseas; también las alteraciones de otras moléculas proteicas complejas son causa de displasias óseas: Los glucosaminoglucanos (ácido hialurónico, heparán-sulfato, queratán-sulfato, dermatán-sulfato, etc.); las alteraciones de estas moléculas están implicadas en las distintas mucopolisacaridosis. Los proteoglicanos

(decorina, betaglucano) y el agrecán, etc.) y otras moléculas como las glicoproteínas de adhesión que permite a las células adherirse a la matriz extracelular; entre estas están la fibronectina, tenascina, laminina, entactina, condronectina y osteonectina que forman parte de la matriz extracelular; pueden originar displasias óseas.

Todos estos procesos están sometidos a la regulación de las distintas hormonas que actúan sobre el crecimiento y la mineralización ósea:

- Hormona Paratiroides, calcitonina y vitamina D y metabolitos; son necesarios para la aposición de calcio en el esqueleto.
- Hormona de crecimiento (GH) y factor 1 de crecimiento similar a Insulina (IGF1): son esenciales para regular y estimular la división celular de los condrocitos asegurando el crecimiento de la fisis. Se han identificado receptores para IGF1 en zona proliferante de cartílago de crecimiento.
- Hormonas tiroideas actúan en la maduración ósea mediante efecto directo sobre la diferenciación terminal del condrocito e indirecto al estimular la producción de GH e IGF1.
- Los andrógenos y estrógenos que actúan primordialmente en la pubertad aumentan la producción osteoblástica y favorecen la fusión entre epífisis y metáfisis.
- Las hormonas corticosuprarrenales tienen un efecto inhibitorio sobre el crecimiento óseo por su acción anti-GH.
- Unos aportes nutricionales adecuados en glucosa, aminoácidos, vitaminas y minerales son esenciales para el cre-

cimiento. La actividad física moderada, puede ser activadora del crecimiento.

La incidencia global de las displasias óseas se sitúa alrededor de 1/4.100 RNV. Probablemente pueda ser algo mayor porque un porcentaje no despreciable puede estar sin diagnosticar; y parte de las displasias óseas graves, pueden interrumpir el embarazo. Un estudio danés⁽⁴⁾, que incluye las muertes prenatales, sitúa la incidencia en 75/100.000 (1/1350). La displasia ósea más frecuente es la Acondroplasia- Hipochondroplasia con una frecuencia estimada oscilante entre 1/10.000-30.000 RNV.

Dada la enorme complejidad de estos procesos, se han realizado a lo largo del tiempo numerosas clasificaciones,⁽⁵⁾ la primera data de 1971, con 104 entidades en base a criterios anatómicos, clínicos y radiológicos. Es a partir de la 5^a revisión de 1996 cuando se incluyen criterios genéticos, que priman en las últimas revisiones de 2010⁽⁶⁾ y 2015⁽⁷⁾. Una revisión comparativa de las distintas revisiones se muestra en la tabla 1. En La última revisión disminuye en 20 entidades nosológicas dentro de los procesos de fusión y redistribución en diferentes grupos pero aumenta en 2 los grupos de clasificación, desdobra el grupo de brachidactilias con o sin manifestaciones extraarticulares y en el grupo de Hipoplasia y reducción de miembros, segregá y crea el grupo de ectrodactilias.

Para dar un enfoque práctico vamos a plantear las diferentes situaciones en las que se debe realizar el estudio de displasias óseas. En primer lugar muchas sospechas diagnósticas se realizan en periodo prenatal durante el embarazo; el diagnóstico va a depender de la experiencia del ecografista. El 81-100% de displasias óseas son letales y el 31-78% de todas las displasias óseas son diagnosticadas en periodo prenatal; en las formas severas -displasias óseas letales

(DOL) - muchos de estos embarazos van a interrumpirse (IVE).

Es conveniente que estos IVE sean estudiados y registrados con el fin de dar adecuado consejo genético. En las DOL que llegan a término muchas de ellas fallecen por la hipoplasia pulmonar que acompaña a estas entidades. La frecuencia de DOL⁽⁸⁾ es de 1-1,5/10.000 embarazos (más frecuente displasia tanatófora, osteogénesis imperfecta (OI) tipo II / acondrogénesis). Tanto en los IVE como en los casos de fallecimiento en periodo perinatal o neonatal se deberían realizar fotografías del aborto o mortinato, medidas del crecimiento, estudios radiológicos esqueléticos completos, imágenes ecográficas prenatales o postnatales, si se hubieran realizado; extraer muestras de sangre para análisis cromosómico y almacenar DNA de sangre de cordón o muestra de sangre de mortinato, para estudio de posibles genes relacionados con la displasia ósea sospechada.. Sería necesario la realización de autopsia clínica, con biopsias óseas (cresta iliaca, tibia, etc.; que en algunas displasias ósea pueden tener patrones histológicos característicos.

En otros casos la sospecha de displasia ósea prenatal se manifiesta en 2º, 3º trimestre de embarazo por detectar cortedad femoral. Macrocefalia asociado a fémur corto, etc. Con frecuencia las displasias óseas son estudiadas por presentar tanto retraso de crecimiento prenatal como postnatal; sobre todo si está asociado a crecimiento disarmonónico.

Otro grupo de pacientes es derivado a estudio desde consultas de traumatología por presentar enfermedad de Perthes bilateral; genu varo o valgo marcado, incurvaciones óseas, escoliosis, luxaciones, fracturas múltiples, o fracturas patológicas.

El diagnóstico⁽⁹⁾ se basa en tres puntos clave: Historia clínica, exploración física y

Tabla 1. Nomenclatura y clasificación de displasias óseas.

Revisión	año	Ámbito que abarca	Criterio básico utilizado	Displasias	Grupos	Comentarios
REV.01	1971	Nomenclatura Todas las ECO	Anátomo-radiológico y clínico	104	7	- Primera nomenclatura aceptada internacionalmente - Estandarización de términos
REV.02	1977	Nomenclatura Todas las ECO	Clínico, patológico y radiológico	-	-	-
REV.03	1983	Nomenclatura Todas las ECO	Clínico, patológico y radiológico	-	-	Inclusión de nuevas entidades
REV.04	1992	Clasificación osteocondrodisplasias	Radiológico	167	29	- Claridad de criterios - Nítida diferenciación de grupos - Elimina inconsistencias - Incorpora número MIM (Mendelian Inheritance in Man)
REV.05	1998	Nomenclatura y clasificación/ Osteocondrodisplasias	Morfológico, genético y molecular	257	33	- Introduce enfoque etiopatogénico - Añade nuevos grupos - Incorpora número OMIM (Online Mendelian Inheritance in Man)
REV.06	2002	Nosología y clasificación/ Todas las ECO	Morfológico, genético y molecular	303	36	Incorpora las disostosis de base genética conocida
REV.07	2007	Nosología y clasificación/ todas las enfermedades genéticas del esqueleto	Morfológico, genético y molecular	372	37	- Incorpora nuevas entidades a partir de avances en el conocimiento genético y molecular. - Difumina límites entre categorías separadas morfológicamente. - Abre el camino hacia una clasificación que integre mecanismos etiopatogénicos con aspectos morfológicos
REV.08	2010	Nosología y clasificación/ todas las enfermedades genéticas del esqueleto	Morfológico, genético y molecular	456	40	Perfecciona los puntos anteriores
REV.09	2015	Mayor impacto genético	Morfológico, genético y molecular	436	42	Menos entidades más grupos
CO: Enfermedades constitucionales óseas						

pruebas complementarios entre estas están los estudios radiológicos, también pruebas bioquímicas, y genéticas.

Historia clínica y exploración física⁽⁹⁾

- El **inicio del deterioro de la talla**: muy grave y precoz en DOL, ya apreciable al nacimiento en displasias metafisarias, espondiloepifisarias (DEE) y espondilometafisarias (DEM); desde el primer año en displasias FGFR3 (acondroplasia e hipocondroplasia); más tardías en displasias epifisarias múltiples o displasias con componente acromiélico exclusivo.
- El crecimiento es muy disarmonioso en los casos de displasia con afectación espondilar, metafisario o diafisario, menos en la afectación epifisaria.
- Recogeremos también la presencia de dolor en relación con ejercicio, en pacientes con marcha anádica en alteraciones de caderas (enfermedad de Perthes);; también dolor con rigidez articular y tumefacción de articulaciones, pueden verse en las displasia pseudorreumatoide; en general el dolor acompaña a la mayor parte de displasias epifisarias.
- Podemos observar contracturas de codos en las alteraciones del gen SHOX y rigidez articular en rodillas, caderas, articulaciones interfalangicas y de columna en displasia pseudorreumatoidea progresiva. También podemos apreciar rigidez de las manos en artropatía digital con braquidactilia.
- La hiperlaxitud e hipermovilidad articular se presentan en el síndrome de Ehlers- Danlos (EDS) y en las formas de Ehlers-Danlos incluidas dentro de las displasias óseas (EDS tipo musculo-esquelético, espónfido-displásico y forma progeroide). También en el síndrome de Marfan y variantes; en el síndrome de Larsen, en el de Stickler y en la osteogénesis imperfecta.
- Las fracturas patológicas van a acompañar a las alteraciones en la densidad mineral ósea (DMO), sobretodo con DMO disminuida, osteogénesis imperfecta e hipofosfatemia (grupo 25 y 26) y con DMO aumentada en osteopetrosis y variantes (grupo 23 y 24).
- Cambios en el fenotipo con acentuación progresiva de rasgos toscos asociado a afectación de columna vertebral se ven en las enfermedades de depósito sobretodo en mucopolisacaridosis; también en algunas formas de osteopetrosis con afectación craneofacial (Osteopatía estriada con esclerosis craneal) y en displasias craneodiafisarias.
- Siempre deberemos investigar la presencia de anomalías de visión y audición. Las alteraciones de la visión son frecuentes en algunos grupos de DO; la presencia de Miopía magna se puede observar en collagenopatías: enfermedad de Stickler; o en los síndromes de Marfan y variantes. Cataratas en las condrodisplasias puntuadas y en la osteodistrofia de Albright. Turbidez corneal en las enfermedades de depósito; alteraciones corneales y del cristalino en el Weil Marchesani y en el Síndrome de Marfan. Las Hipoacusias pueden asociarse a múltiples displasias óseas (craneosinostosis, osteopetrosis, síndrome de Stickler, displasias epifisarias múltiples(DEM);hipoacusia Neurosensorial asociada a sinostosis múltiple y sínfalangismos.
- Respecto al tipo de herencia en las distintas displasias óseas el número de entidades heredadas de forma autosómica.

mico dominante es aproximadamente del 50%; algo menos las entidades autosómico recesivas; menos las formas ligadas al X; pero en cuanto a la frecuencia de pacientes afectos más del 80% de los pacientes con DO sufren una entidad que se transmite con carácter AD; así en las DO asociadas a alteraciones en FGFR3 como acondroplasia e Hipochondroplasia, en Brachidactilias y displasias epifisarias múltiples. Los pacientes con entidades recesivas y ligadas al X son más infrecuentes y generalmente más graves entre las formas recesivas tenemos los síndromes de costilla corta- polidactilia, defectos de sulfatación y enfermedades de depósito.

- En la historia recogeremos las tallas y ritmos de maduración de familiares de primer grado de tres generaciones así como casos de osteoartritis precoz, cambios protésicos articulares precoces, escoliosis graves, o luxaciones y fracturas de repetición
- En los antecedentes personales se recogerá de manera exhaustiva la presencia de fiebre, infecciones e ingesta de medicamentos y tóxicos (alcohol, tabaco, etc.). Recoger datos como el polihidramnios frecuentes en DOL y severas. El momento de detección de alteraciones de crecimiento que es muy infrecuente que se pueda detectar antes de las 14 semanas; el signo más sensible es la longitud femoral; relación fémur/pie o fémur/perímetro abdominal. Alteraciones en manos y la posición de pulgares, etc. Dentro de las displasias óseas letales más frecuentes están la displasia tanatófora (29%), seguida de osteogénesis imperfecta tipo II (14%) y la acondrogénesis (9%) y otras como la displasia campomiélica, los síndromes de costilla corta-polidactilia, etc.
- Una exploración física exhaustiva en la que incluiremos una somatometría completa con: peso, talla, perímetro craneal, índice de masa corporal, brazo o envergadura, que es la distancia entre la punta de los dedos medios con los brazos extendidos perpendiculares al cuerpo o paralelos al suelo, segmento inferior, que es la distancia tomada en bipedestación entre síntesis del pubis y suelo.
- También mediremos los segmentos corporales en extremidad superior: el segmento: rizomiélico viene dado por la distancia entre acromion y olecranon; el segmento mesomiélico entre olecranon y 3^a metacarpo-falángica. Y el segmento acromiélico: entre pliegue de muñeca y punta de 3^o dedo. En la exploración se recogerán las alteraciones del sistema esquelético que incluyen alteración en la alineación de miembros: genu varo o valgo; cubitus valgus o varus.; incurvación de huesos largos; desviación de Madelung (deformidad en dorso de tenedor de los antebrazos); incurvaciones femorales o tibiales; asimetrías de miembros; deformidades en pies: Pies zambos, talo-valgos, cavos o metatarso-varos; alteraciones en manos y pies: Brachidactilia, polidactilia, sindactilia: Las anomalías de pulgares y halluces. Tumefacciones articulares, contracturas o hiperlaxitudes. Alteraciones en columna: escoliosis, cifosis y lordosis.
- La exploración craneofacial que incluye el tamaño de la cabeza, la fontanella anterior, la presencia de sinostosis coronal, las malformaciones de primer arco, presencia de fisura palatina o secuencia de Robin; anomalías dentarias (oligodontia, dentinogénesis imperfecta). También se explorará piel y anejos. Pabellones auriculares, explora-

ción cardiaca, neurológica, abdomen y genitales.

- Las alteraciones encontradas orientarán hacia determinadas displasias (ver Tabla 2).
- Una vez recogido los datos, y analizando la relación entre talla y braza ;la braza suele ser superior a la talla en el periodo prepuberal, entre 3-5 cm; se iguala en estadios iniciales o intermedios de pubertad y la braza es superior a la talla en los estadios finales y en la talla adulta; respecto a la relación del segmento superior respecto al inferior; consideramos al segmento superior la diferencia entre talla y segmento inferior; esta relación es superior a 1 en periodo prepuberal ; se iguala en estadios iniciales de pubertad y es inferior a 1 en estadios finales. Con estos datos podremos definir si nos encontramos ante una displasia ósea de miembros cortos o de tronco corto; así mismo mediremos los segmentos rizomiélicos, mesomiélicos y acromiélicos; la relación entre segmentos rizo/mesomiélico normal es 0,8-0,95; en caso de cortedad rizomiélica la relación es <0,8; en el caso de cortedad mesomiélica la relación es superior a 0,95. En caso de afectación de miembros podemos determinar si la displasia ósea es rizomiélica; mesomiélica y acromiélica.

Analítica general y hormonal

Tras la exploración física; se realizaran análisis complementarios dirigidos a estudios de crecimiento (función tiroidea-IGF1 e IGFBP3).

- Así mismo será necesario la medición de los niveles de calcio, fósforo y fosfatasa alcalina, vitamina D, PTH, osteocalcina y calcitonina nos permitirá evaluar

luar la sospecha de raquitismo tanto el calciofénico como el hipofosfatémico; y de otros cuadros: hipoparatiroidismo; resistencia a la PTH, etc. Los niveles de hormonas tiroideas; IGF1 nos permitirán descartar estas alteraciones hormonales.

- Niveles de fosfatasa alcalina disminuida están presentes en la hipofosfatosis; fosfatasa alcalina muy elevada en raquitismos hipofosfatémicos, etc.)

Exploración radiológica

La exploración radiológica -mapa óseo completo- que incluye una radiografía de cráneo posterior y lateral, radiografía de tórax postero-anterior, radiografía de columna antero-posterior y lateral, radiografía de pelvis y caderas, radiografía de miembro superior, incluyendo mano, huesos carpianos y falanges unilateral (si extremidades simétricas) y radiografía de miembro inferior completa unilateral (si afectación simétrica). El estudio radiológico es de gran ayuda para la orientación diagnóstica de las DO; valorando si hay afectación epifisaria (figura 1), metafisaria (figura 2) o diafisaria (figura 3) o columna vertebral (figura 4 y 5) La información aportada por estos estudios radiológicos es muy valiosa para la orientación diagnóstica; así la presencia de los siguientes hallazgos pueden ser características de determinadas displasias:

- Incurvación de huesos largos: frecuente en displasia camptomiélica, osteogénesis imperfecta, displasias tanatofóricas y otras.
- Fracturas patológicas en periodo pre y neonatal: osteogénesis imperfecta y en hipofosfatosis.
- Calcificaciones puntiformes epifisarias: en condrodisplasias calcificantes y en

Tabla 2. Nosología y clasificación displasias óseas 2015.

GRUPO		Heren.	Locus	Gen(es)	Proteína	Enfermedades	2010	2015
1	Condrodisplasias FGFR3	AD	4p16.3	FGFR3	Acondroplasia, hipocondroplasia y D. tanatófira	7	7	
2	Colágeno tipo 2 y similares	AD	12q13.1	COL2A1	Colágeno tipo 2	Acodrogéneis, hipocondrogrénisis, DEF, DEM	11	10
3	Colágeno tipo 11	AD	1p21	COL11A1	1α-Colágeno tipo 11	Enfermedad de Stickler, Enfermedad de Marshall	6	6
4	Defectos de sulfatación	AR	5q32-33	DTDST	SLC26A2 Transp. Sulfato	OSMED	7	9
5	Perlecan	AR	10q23-24	PAPSS2	PAPS-Sintetasa 2	SEMD tipo PAPSS2	7	7
6	Aggrecan	AD / AR	1q36-34	PLC (HSPG2)	Perlecan	Displasia Disegmentaria	5	3
7	Filamina y Enfermedades relacionadas	XLD	1q26	AGC1	Aggrecan	Displasia Epifisaria (DEF)	3	3
8	TRPV4	AD	12q24.1	TRPV4	TRPV4(*)	Sd. Otopalatodigital; Displasia Frontometafisaria	12	11
9	Displasias costilla corta con/ sin polidactilia	AR	4p16	EVC/EVC2	EVC Ben1/Evc gen 2	Displasia Metatropica; Displasia Espondilo-metasfaria;	6	5
10	Displasia epifisaria múltiple y pseudoacondroplasia	AD	11q22.3	DYNC2H1	Cadena pesada Dinsenna 1	Braquiofimia	10	9
11	Metasfarias	AD / AR	19p12-13	COMP	COMP	Sinrome costilla corta Polidactilia	10	9
12	Displasias Espondilo Metasfarias	AR	20q13.3	COL9A2/A1	Cadena 1α/2α Colágeno 9	Pseudoacondroplasia Displasia epifisaria múltiple tipo 1	10	9
13	Displasias Espondilo Epi-Metasfarias (DEM)	AD	6q21-22.3	COL10A1	Cadena 1α Colágeno 10	Displasia epifisaria múltiple tipo 2;3; síndrome de Stickler	12	10
14	Displasias Espondilo Displásicas Severas	AR	9p13	RMP1	RNA Componente RNasa H	Displasia Metasfaria Jansen/Displasia del Elken	12	10
15	Displasias Acromielílicas	AD	3p22-21.1	PTHR1	Receptor PTH/PTH-P TRAF(*)	Espondilo Encordro Displasia; Varios tipos DEM	8	5
16	Displasias Acro mesomielíticas	AR	19p13.2	ACP6	Dyncrina	Displasia epifisaria Melchior-Claussen	14	10
17	Displasias Mesomielíticas y rhizomesomielíticas	AR	18q12-21.1	DYM	Matriquina	DEM tipo Matlin/ Otras DEM	5	6
18	Displasia de huesos curvados	AD	2p23-p24	MATN3	Prot. asociada microtúbulos	Acondrogrénisis	5	6
19	Displasia de huesos gráciles	AR	14q32.12	TRIP11	Fam. Transp. Solutos	Displasia Schneckenbecken	5	6
20	Displasia con luxaciones articulares múltiples	AR	1p31.3	SLC46D1	RHST1(XL*)	Sinrome tricorino-falangicos I, II, III	11	9
21	Condrodisplasia puctata (CDP)	XLD	8q24	TRP51	Factor transcr. Dedo-Zinc	Displasia cráneo ectodérmicas	3	3
22	Displasias osteoescleróticas neonatales	AR	9p13-12	IFT122	Hom. Transp. Infratigilar	Displasia cráneo ectodérmicas	12	8
23	Con densidad ósea aumentada (sin modificaciones tamaño del hueso)	AD	20q11.2	NPR2	Recep. péptido nutriéntico 2	Displasia Acromesomielita de Maroteaux	4	6
		AR	3p2-21.1	GDF5	Factor 5 cmt. Y diferenciación	Displasia Grebe; Hipoplásia tibial y braquidactilia	5	5
		Pseudo AD/AR	Xpter-p22.3	SHOX	Gen homeobox- Talla corta	Displasia de Lerit-Weil (AD) // Displasia Langer (AR)	7	11
		AR	9q22	ROR2	RHST1(XL*)	Sinrome de Robinow		
		AD	17q24.3-25	SOX9	SRX-box9	Displasia Campomielica / Displasia Cifomielica	3	3
		AR	6p21.1	CUL1	Culin 7	Sinrome 3-M (3-M1)	12	8
		AR	17q25.3	CANT1		Displasia De Debuquois y varios tipos	4	6
		XLD	Xp11	EBP	Proteína unida a Emopamil	Condrodiplasia puctata dominante ligada a X	10	10
			Xn22.3	ARSE	Arilsulfatasa E	Condrodiplasia puctata recessiva ligada a X		
		AR	3p2-21.1	PTHR1	Receptor 1 PTH/PTH-P	Displasia de Blomstrand	5	5
		AD	17q21-22	COLA1	Cadena Colágeno 1α1	Enfermedad de Caffey		
		AR	11q13	TCRG1	Subun. Bomba proton ATPasa	Osteopetrosis severa neonatal o infantil	21	20
		AR	18p13	CLCN7	Canal del dolor 7	Osteopetrosis forma intermedia		

GRUPO	Heren.	Locus	Gen(es)	Proteína	Enfermedades	2010	2015
24 Con densidad ósea aumentada (con afectación metafisaria y/o diafisaria)	AD AR	5p15.2-14.2 17q12-21	ANKH SOST	Gen Homólogo ratón ANK Escherostina	Displasia craneo-metáfisisaria Esclerosteosis/Hiperostosis Endosteal	19	19
25 Osteogenesis imperfecta y densidad ósea disminuida	AD AR	1q21-23 1q24.2	COL1A1 GORAB	Colágeno 1 cadena alfa 1 Proteína 1 unida al SCYL1	Osteogénesis imperfecta tipo I y III Osteodistrofia	18	18
26 Mineralización anormal	AD/AR	1p36.1-p34	ALPL	Fosfatasa álcilina tisular no específica	Hipofosfatasiá forma adulta /perinatal/letal	11	11
26 Enfermedad de depósito lisosomal con afectación esquelética (grado disostosis múltiple)	AR AR AR	4p16.3 16q24.3 3p21-14.2	IDA GALNS GB1	Iduridinasa α1 Galactosamina-6-sulfato Sulfatasa β-Galactosidasa	Mucopolisacárido tipo I H - Hurler Mucopolisacárido tipo IV Mórglio A Gangliosidos variados formas	22	22
28 Osteolisis	AD	1q21.2	LMNA	Laminina A/C	Displasia Mandibulo-Acral Progeria Hutchinson-Gillford	9	7
29 Desarrollo desorganizado de componente esquelético	AD Esp	8q23-24.1 20q13	EXT1 GNAS1	Exostosina 1 Subunidad estimuladora GMP	Exostosis Cartilaginosa múltiple 1 Displasia fibro poliostótica	16	18
30 Síndrome de hiper-crecimiento con afectación esquelética	AD	5q5	NSD1	Prot. unida receptor nuclear Fibilina 1	Síndrome de Marfan	10	12
31 Osteoartropatías inflamatorias reumatoïdes-like genéticas	AR AD	6q22-23 1q44	WIF3 CIA51	WIF3 Cripiprina	Displasia pseudorumatoide a progresiva CINCA neonatal	5	6
32 Displasia Cleidocranial y defectos de osificación craneal aislados	AD	6p21	RUNX2	Factor 2 transcripción relación, RUNT Arfitalless-simil 4	Displasia Cleidocraneal Foramina parietal (aislada)	5	5
33 Síndromes de craneosinostosis	AD	11q11.2	ALX4	ALX4	Síndrome de Apert	14	13
34 Disostosis con fectación craneofacial predominante	AD XLID	10q26-12 Xq13.1	FGR2 TCOF1 EFNB1	FGR2 TCOF1 Efrina B1	Síndrome de Treacher-Collins-Franceschetti 1	14	13
35 Disostosis con fectación vertebral y con/sin afectación costal	AD AR	7q36 19q13	HLXB9 DLX3	HLXB9 Delta-like3	Displasia craneofronatal Triada curvarino	11	11
36 Disostosis patelar	AD	9q41	LMX1B	Factor 1 transcripción Homeobox LIM	Displasia espinal costal tipo 1	11	11
37 Brachidactilia sin manifestaciones extraesqueléticas	AD	2q31	HODX13	Homeobox D13	Síndrome úrtica-órtula	5	5
38 Brachidactilia con manifestaciones extraesqueléticas	AD AD	16p13.3 6q25.3	CREBP ARD1B	CREB unido a proteína Proteína ARD1B	Braquidactilia D y otras	12	12
39 Defecto de hipoplasia-reducción de miembros	AD	6p13.1	NIPBL	Dangerina	Síndrome de Rubinstein-Taybi	29	29
40 Ectrodactilia con/sin otras manifestaciones	AD AD	12q24.1 3q27	TBX-5 TP63	T-BX Gen 5 Tumor proteína P63	Síndrome de Coffin-Siris	15	15
41 Polidactilia-sindactilia-triflangismo	AD	7p13	CDH63	Caderina 3	Síndrome de Cornelia de Lange	24	24
42 Defectos en formación articular y sinostosis	AD AD	7q26 17q22 7p15-14.2	SHH NOG HOXA11	Membro familia GLI-Kruppel Erizo-Sonic Nogina Homeobox A11	Ectrodactilia D. Ectodermica-HLP(*)'EEC3 Ectrodactilia- D. Ectodermica - Macular Síndrome de Holt-Oram Síndrome de Palister-Hall Síndrome síñostosis múltiple tipo 1 Síntesis radiofular con trombospiña amegacariocitica	35	35

(*1) TRPV4: Receptores transitorios potenciales de canal de cationes sub-familia V, miembro 4

(*2) TRAP: Fosfatasa Ácida Resistente a Tartrato

(*3) RHSTKL: Receptor Huérano similar a Tirosina Kinasa Like

(*4) HLP: Hendidura Labio Palatina

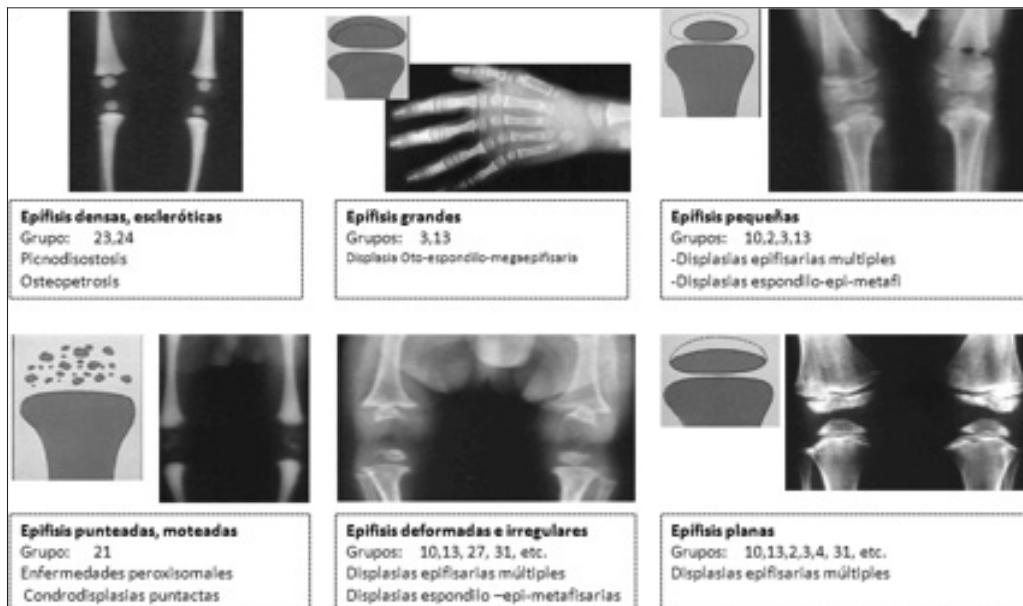


Figura 1. Epifisis.

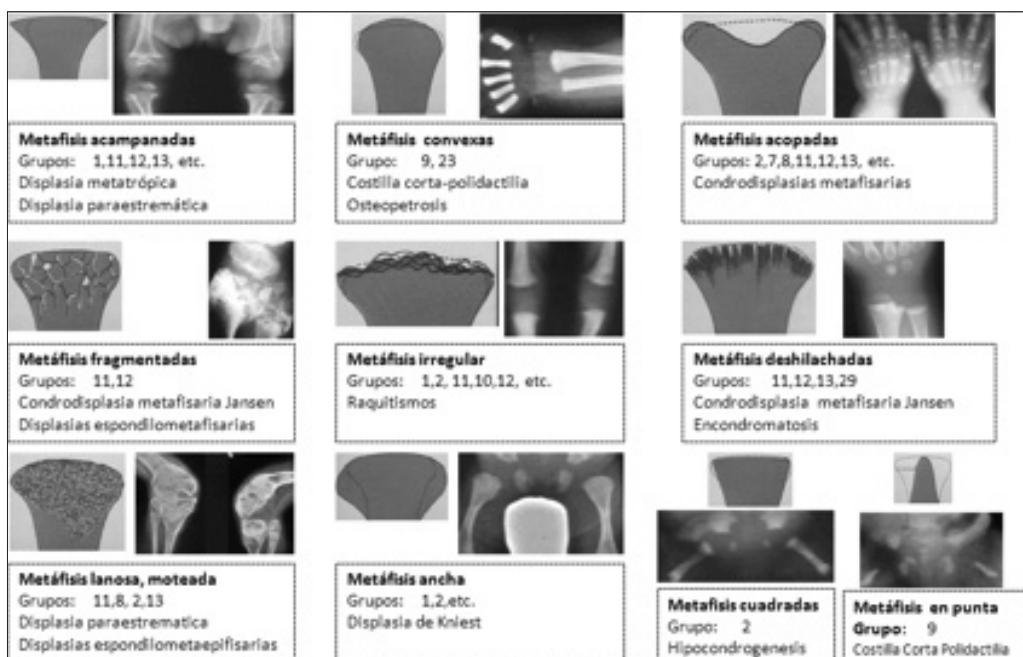


Figura 2. Metáfisis.

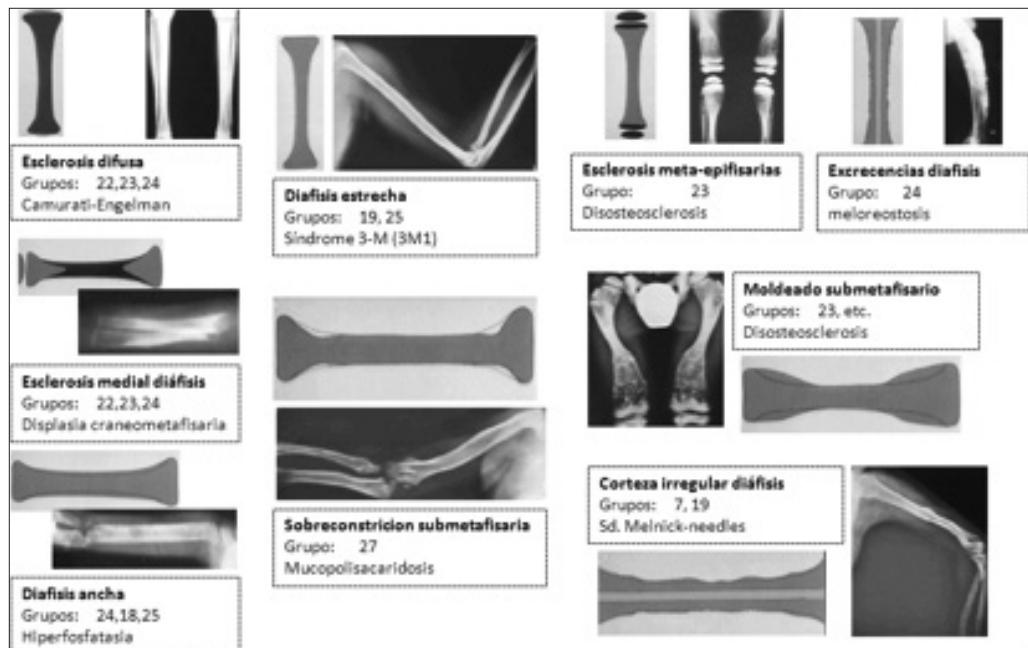


Figura 3. Diáisis.

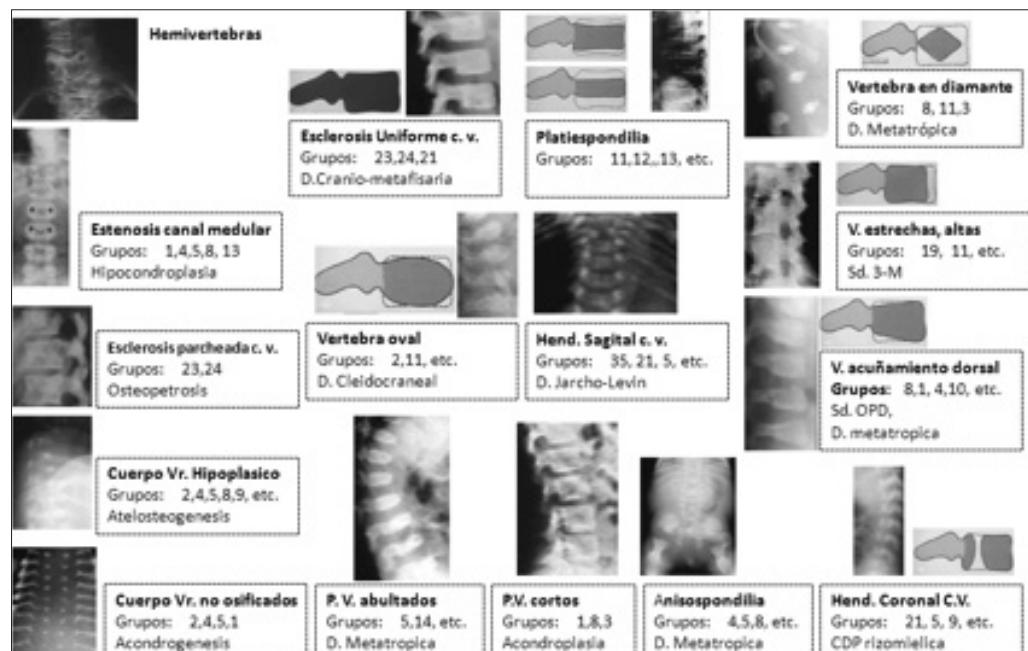


Figura 4. VERTEBRAL - Cuerpo entero.

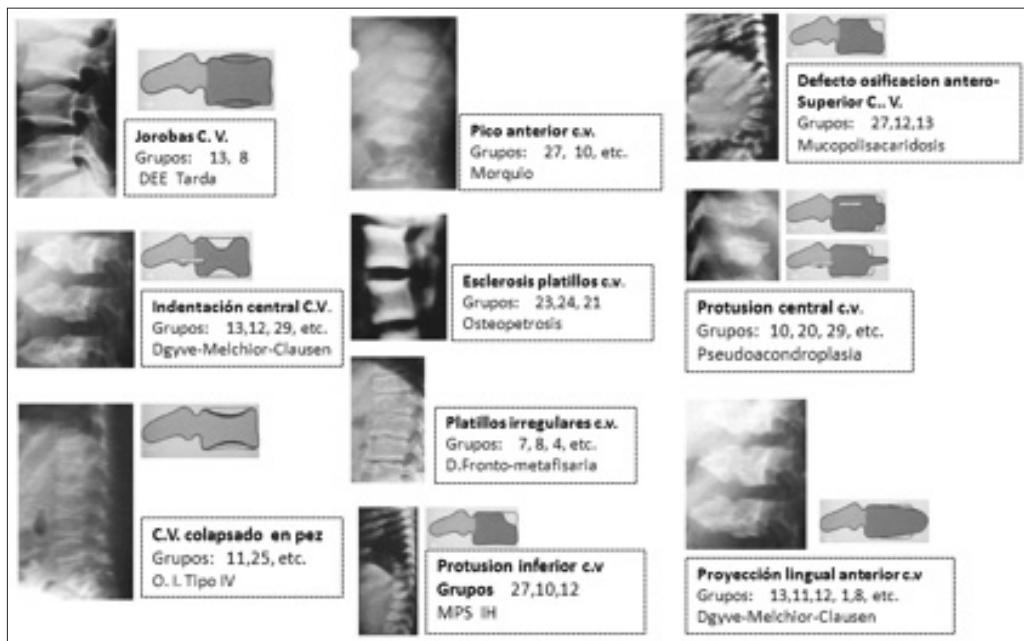


Figura 5. VERTEBRAL- Platillos vertebrales borde anterior.

síndrome de Zellweger (cerebro-hepatorenal).

- Cuerpo vertebral anterior en pico: mucopolisacaridosis, mocolipidosis, displasia osteoglofónica, etc.
- Acortamiento acentuado de costillas en síndromes costilla corta-polidactilia.

Análisis metabólicos y bioquímicos

- Ante la sospecha de una posible enfermedad de depósito (mucopolisacaridosis y otras enfermedades de depósito) se realizará despitaje metabólico con medición de ácidos orgánicos, aminoácidos y glucosaminoglucanos en orina.
- Estudio peroxisomales perfil de esteroides y ácidos grasos de cadena muy

larga ante la presencia de epífisis punteadas.

- Estudios enzimáticos en leucocitos si el despistaje metabólico es anormal o ante la sospecha de mocolipidosis,

Análisis genéticos

Tras los estudios anteriores y con diagnósticos con alta sospecha, se realizará el estudio genético que aportará seguridad diagnóstica; nos permitirá establecer correlaciones entre fenotipo y genotipo con las connotaciones pronósticas y de asesoramiento genético que conlleva.

Manejo clínico y tratamiento

Coincidendo con los estudios diagnósticos, será necesario el manejo de los problemas médicos agudos que en las displasias

óseas más graves vendrá condicionada por la necesidad de soporte ventilatorio en relación con la dificultad respiratoria en síndromes de costilla corta; y en displasias graves. También el manejo de otras malformaciones congénitas que puedan acompañar a la displasia ósea como: cardiopatías congénitas, fisura palatina, etc.

- Será necesario valoración oftalmológica y auditiva y corrección de los defectos encontrados.
- Respecto a la displasia ósea, según la etiología del defecto encontrado será necesario el tratamiento médico con: Calcio y vitamina D en raquitismo calciofénico, hipoparatiroidismos o pseudohipoparatiroidismos; el tratamiento con vitamina D y Fósforo en el raquitismo hipofosfatémico. El tratamiento con bifosfonatos ha reducido el índice de fracturas y mejorado la calidad de vida en las displasias ósea que se acompañan de densidad mineral ósea disminuida y fracturas patológicas. La hormona de crecimiento se ha utilizado con mejoría en algunos casos de osteogénesis imperfecta y en raquitismo hipofosfatémico; el tratamiento de la acondroplasia y otras displasias óseas con hormona de crecimiento no han dado resultados satisfactorios.
- La posibilidad de tratamiento enzimático en mucopolisacaridosis (Hurler, Hunter) y en hipofosfatasias obligan a una sospecha diagnóstica lo más precoz posible con el fin de iniciar tratamiento que mejore la evolución de estos pacientes.

Otro aspecto importante es el tratamiento ortopédico y quirúrgico de las deformidades de miembros y de los talipes; y otras alteraciones esqueléticas.

La valoración por parte de un neurocirujano será precisa en los casos de acondroplasia por la posibilidad de asociar Hidrocefalia y estenosis del foramen magnum, que requieran el tratamiento oportuno.; por otra parte algunas displasias óseas como la acondroplasia, el síndrome de Down y la displasia epifisaria congénita pueden presentar hipoplasia odontoidea, con el riesgo de subluxación de columna cervical.

El diagnóstico preciso de la displasia ósea nos permitirá dar un consejo y asesoramiento genético adecuado; como nos permitirá conocer e indicar el seguimiento adecuado para anticiparnos a las posibles complicaciones que pudieran surgir.

Es importante en las displasias con miembros cortos la posibilidad de realizar elongación de miembros a edades cercanas a la pubertad. Estos tratamientos se han ensayado con éxito en la Acondroplasia.

Bibliografía:

1. Cohen MM "The child with multiple defects" Ed. Oxford university press. 1997. Págs.15-54
2. Birth Defects Encyclopedia. Edited by M. L. Buyse. Dover, MA: The Center for Birth Defects Information Services, Inc., and Blackwell Scientific Publications, 1990.
3. M.Bueno,O.Bueno, A.L.Bueno "Retrasos de Crecimiento de orígenes esquelético. Tratado de Endocrinología Pediátrica y de la adolescencia. Editores J.Argente Oliver; A.Carrascosa Lozano; R.Gracia Bouthelier, F.Rodríguez Hierro.2^aEd Cap.16 Pgs:393-413.
4. "Epidemiology of osteochondrodysplasias: changing trends due to advances in prenatal diagnosis" .. Rasmussen SA,

- Bieber FR, Benacerraf BR, Lachman RS, Rimoin DL, Holmes LBSO Am J Med Genet. 1996;61(1):49.
5. I R Gordon and T J David The Bristol Registry of Bone Dysplasias: the first 10 years". Journal of Medical Genetics, 1981, 18, 256-261.
 6. Warman ML, Cormier-Daire V, Hall C, Krakow D, Lachman R, LeMerrer M, Mortier G, Mundlos S, Nishimura G, Rimoin DL, Robertson S, Savarirayan R, Sillence D, Spranger J, Unger S, Zabel B, Superti-Furga A. 2011. Nosology and classification of genetic skeletal disorders: 2010 revision. Am J Med Genet Part A 155:943–968.
 7. Bonafe L, Cormier-Daire V, Hall C, Lachman R, Mortier G, Mundlos S, Nishimura G, Sangiorgi L, Savarirayan R, Sillence D, Spranger J, Superti-Furga A, Warman M, Unger S Nosology and classification of genetic skeletal disorders: 2015 revision.. Am J Med Genet A. 2015 Dec;167A(12):2869-92.
 8. Deborah Krakow, MD.,Ralph S. Lachman, MD and David L. Rimoin, MD "Guidelines for the prenatal diagnosis of fetal skeletal dysplasias", Genet Med. 2009 February ; 11(2): 127–133
 9. Firth Helen V. and Hurt Jane A. "skeletal dysplasia" Clinical genetics Ed. Oxford desk reference University Press. 2003. Pags.

Base de datos recomendadas

1. BASE DE DATOS ENFERMEDADES RARAS ORPHANET. www.orpha.net.
2. Agnes Bankier and Catherine M. Rose. Et als.(Drs. Ségolène Aymé, Juan Chemke, David M. Danks, Dian Donnai, Robert J. Gorlin, Kazimierz Kozlowski, Hartmut Menger, Pierre Maroteaux, David B. Pitt, John G. Rogers, Maureen Rogers, David O. Sillence, Jörgen Spranger, Ravi Savarirayan. **POSSUM Web** . Murdoch Childrens Research Institute, Royal Children's Hospital, Melbourne, Australia. 1984-2004 Murdoch Childrens Research Institute, www.possible.net.au.
3. OMIM®: is authored and edited at the McKusick-Nathans Institute of Genetic Medicine, Johns Hopkins University School of Medicine, under the direction of Dr. Ada Hamosh <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim/>.

Osteoporosis en la infancia y adolescencia. Aspectos sobre su fisiopatología, diagnóstico y tratamiento, con especial atención a los bifosfonatos

José Luis Ruibal Francisco¹, Emma Lara Orejas²

¹Servicio de Pediatría. Hospital Universitario Infanta Cristina. Parla. Madrid.

²Endocrinología pediátrica. Hospital Universitario Infanta Cristina. Parla. Madrid.

1. Introducción

El esqueleto es un tejido de origen conjuntival que tiene las características de ser resistente como el hierro y ligero como la madera. Hasta no hace mucho tiempo considerado como inerte, en la actualidad se sabe que tiene importantes funciones metabólicas y de otra índole. Las principales son:

- Dar protección y soporte a diversos órganos como el corazón, pulmones, útero, riñones, cerebro etc.
- Contener a la médula ósea con la siguiente formación de precursores sanguíneos.
- Ser un depósito de triglicéridos.
- Servir de inserción a tendones y músculos.
- Constituir una reserva de diversos minerales esenciales y bloqueo de otros potencialmente tóxicos.
- Proteger al organismo de la tendencia natural a la acidosis mediante procesos de tamponamiento.

1.1. Estructura básica ósea

La estructura básica del hueso está formada por **un componente celular, una matriz ósea** que supone un 30% del peso del hueso y **una sustancia mineral** que comporta el 70% restante.

1.2. Células del hueso

Las principales células del hueso son: **El osteoblasto** (OB) que deriva de precursores de la médula ósea (M.O.), concretamente de las llamadas CSF-I, que dan lugar a los propios osteoblastos, a los condrocitos y a los adipocitos. Sintetizan la matriz ósea nueva, el colágeno, diversas proteínas no colágenas, y producen fosfatasa alcalina. Poseen receptores para la PTH, la vitamina D, y los estrógenos. Mediante el sistema metabólico RANK y la osteoprotegerina activan la formación de osteoclastos. Finalmente terminan por transformarse en osteocitos o en células de revestimiento o “en línea”. Se calcula que del 60 al 80% de

los OB muere por apoptosis mediada fundamentalmente por estrés oxidativo, mientras que el restante 20-40% son los que se trasforman en células de revestimiento situadas en la superficie ósea quiescente, o bien en osteocitos que se incluyen en la matriz ósea mineralizada.

Los osteocitos son células formadas por transformación de los osteoblastos, se sitúan en el interior de la matriz ósea, estabilizan y reparan el hueso, y segregan factores que estimulan la formación de osteoclastos y **células de revestimiento**. Estas últimas se alinean en la superficie hueso, liberan calcio a la sangre en situaciones de hipocalcemias, protegen de disolventes óseos y remodelan el hueso.

El tercer grupo de células son los **osteoclastos**, células grandes y polinucleadas que derivan de la MO, reaccionan de manera positiva a la fosfatasa ácida tartrato resistente. Producen resorción ósea. Se forman por fusión de precursores y se activan mediante la vía metabólica RANKL (receptor activador NF Kappa Ligand), y el factor estimulador de colonias de macrófagos (M-CSF).

Las UBM (unidades básicas multicelulares) están constituidas por células de ambas poblaciones que se activan en momentos específicos durante el ciclo de remodelado óseo consiguiendo que el hueso pase por fases de activación, resorción, inversión, formación de nuevo hueso y mineralización, de manera cíclica en tiempos que duran de 3 a 4 meses en los que hueso se destruye y forma de manera continua. El balance entre la activación de la vía RANKL y su inhibición por la osteoprotegerina es clave para un equilibrio entre la resorción ósea y la formación del hueso. Si predomina la producción de RANKL, se estimula la activación de osteoclastos y, por tanto, la resorción, mientras que si predominan los niveles de OPG sucede lo contrario.

Otra vía metabólica importante para el remodelado óseo es la denominada **Wntwингless (WNT)**, que produce una señalización celular esencial tanto para el desarrollo embrionario de diferentes especies animales como para la regulación de diversos tejidos y órganos. La llamada “vía canónica WNT” es crucial para la osteoblastogénesis, por lo que un incremento de su actividad conlleva un aumento de la masa ósea. La señalización WNT es la vía dominante en la regulación del remodelado óseo, puesto que en el proceso de formación ósea la b-catenina permite que en el núcleo, se haga la diferenciación de las células mesenquimales hacia el linaje osteoblástico. Facilita la síntesis de osteoprotegerina y la formación de hueso a través de la unión con el receptor de la lipoproteína de baja densidad 5 y 6 (LRP5-6). La activación crónica de esta vía conduce a un aumento en la formación de hueso y de la masa ósea, mientras que su inhibición produce osteoporosis ya que predomina la acción osteoclástica.

Estos procesos son influidos y balanceados por diversos factores hormonales como la PTH, los metabolitos de la vitamina D, la calcitonina, los esteroides sexuales, la GH, las hormonas tiroideas, los corticoides etc. De manera sucinta se puede decir que disminuyen la reabsorción ósea, la calcitonina y los esteroides sexuales, que aumentan la formación de hueso, la GH, Vitamina D y los esteroides sexuales y que disminuyen su formación los glucocorticoides.

1.3. Matriz ósea orgánica e inorgánica

La matriz ósea orgánica supone un 30% del volumen del hueso **y la inorgánica o calcificada el 70% restante**. La parte orgánica **u osteoide**, la constituyen proteínas diversas. De ellas la mitad aproximadamente es colágeno de diversos tipos, un tercio son proteínas no colágenas y el otro tercio agua. De las proteínas colágenas el llama-

do tipo 1 representa alrededor del 95%. Las proteínas no colágenas principales serían del grupo de los proteoglicanos, como el condroitín sulfato, glicoproteínas y glaproteínas como la osteonectina, la osteocalcina, y otras como sialoproteínas y factores de crecimiento. Finalmente la sustancia inorgánica está formada por cristales de hidroxiapatita cuya fórmula es $[Ca_3(PO_4)_2]_3Ca(OH)$.

2. Concepto de masa ósea

Se entiende como **masa ósea** la cantidad total de tejido óseo del organismo. Ésta, depende del volumen total de los huesos que conforman el esqueleto y de la cantidad total de células de la matriz ósea y las sales contenidas en ella. En dos situaciones patológicas contrapuestas como son la **osteopetrosis**, al haber un aumento de las sales de la matriz existe un aumento de la masa ósea, mientras en el caso del **raquitismo u osteomalacia** al existir disminución de la mineralización de esa matriz existe por lo tanto una disminución de la masa ósea del organismo.

La cantidad de masa ósea de un individuo depende fundamentalmente de factores genéticos en un 80%, y de otros no genéticos en un 20%, entre los segundos se encuentran, el grado de actividad física, los estilos de vida, las ingestas de fármacos o tóxicos, y factores hormonales y de crecimiento local, como la correcta acción de la PTH, calcitonina, GH, IGF-I, vitamina D, esteroides gonadales y hormonas tiroideas. También de la correcta ingestión y absorción de nutrientes. El exceso de glucocorticoides afecta negativamente la consecución de una masa ósea adecuada.

3. Concepto de osteopenia y osteoporosis

La osteopenia y osteoporosis son términos que están bien definidos en el adulto

y comportan **una pérdida global de masa ósea** del organismo expresada por unidad de volumen. Implican una disminución de sus componentes orgánicos e inorgánicos, lo que conlleva a una alteración de la arquitectura ósea y al aumento teórico del riesgo de tener fracturas. Se considera que un paciente adulto de más de 50 años tiene osteopenia cuando tiene **una puntuación T por debajo de -1 DE** para su edad y sexo, y una osteoporosis cuando **su puntuación T está por debajo de -2,5 DE** al realizar una densitometría (**DXA**). Por lo tanto, osteopenia y osteoporosis son conceptos que definen diferentes grados de pérdida de masa ósea. Aunque el término osteopenia permanece anclado en nuestro lenguaje habitual, los expertos prefieren hablar de **masa ósea o densidad ósea bajas**. En estos pacientes concretos, el mero hecho de tener una masa ósea disminuida no comporta necesariamente riesgo de fracturas.

La definición de estos términos es controvertida durante la edad pediátrica incluso hasta los 50 años de edad. En pediatría se recomienda hablar de **densidad mineral ósea (DMO o BMD) disminuida** para la edad, sexo y circunstancias de cada paciente. Esto es, porque la masa ósea del niño se va adquiriendo a lo largo de la infancia, adolescencia y juventud. Tener en un momento dado una baja densidad ósea puede ser reversible modificando determinadas circunstancias de su vida o con tratamientos. Se considera que los niños consiguen el 40% de su masa ósea hasta la adolescencia y cerca del 90% antes de los 18 años de edad. El resto se consigue hasta los 20-25 años, y es a partir de ese momento empieza a decrecer. Se considera que una adecuada consecución del pico total de masa ósea, es crucial para preservar una buena masa ósea futura en la edad adulta y por tanto prevenir la osteoporosis y riesgo ulterior de fracturas.

La primera conclusión de todo lo anterior es que la constancia de una DMO de manera aislada, no comporta un diagnóstico de osteoporosis en la infancia, sino que se además deben concurrir las siguientes circunstancias:

- **Tener una DMO por debajo de -2 DE expresadas en puntación Z, corregidas para su edad, sexo.**
- Dos de las siguientes condiciones:
 - **Haber tenido 2 o más fracturas** de bajo impacto de energía de huesos largos antes de los 10 años.
 - **3 o más fracturas** en esos mismos huesos antes de los 19 años.
 - **Una o más fracturas vertebrales** a cualquier edad.

4. Diagnóstico de osteoporosis en niños y adolescentes

La mayoría de los pacientes pediátricos con baja densidad mineral ósea son asintomáticos, y su diagnóstico se basa en un alto índice de sospecha bien por tener una enfermedad de base o determinados tratamientos que sean conocidos como predisponentes a condicionar fragilidad ósea, o bien al realizar una radiografía convencional donde sean evidentes los signos perdida de masa ósea, lo que sucede raramente. Como se ha comentado anteriormente, la presencia de fracturas con bajo impacto de energía o el dolor de espalda persistente puede alertarnos de que un sujeto pueda tener osteoporosis.

Hemos de tener en cuenta que en un determinado niño o adolescente el riesgo de fracturas no solo está condicionado por su masa ósea, sino por la edad, haber tenido fracturas anteriores, su estado de nutrición, el grado de actividad física por exceso o por defecto, o determinadas enfermedades o accidentes.

El diagnóstico de la osteoporosis se basa en las condiciones específicas de cada paciente, en la petición de determinadas analíticas relacionadas con el estado de nutrición y el metabolismo óseo, en pruebas genéticas, radiológicas etc.

En relación con las pruebas analíticas se puede evaluar el metabolismo Ca-P, mediante la determinación de la fosfatasa alcalina, los metabolitos de la vitamina D, la PTH, la calcitonina, la osteocalcina etc., y de otros parámetros en relación con las circunstancias del paciente. Para evaluar en la edad pediátrica algunos de estos parámetros hemos de tener en cuenta que a veces no son fáciles de interpretar porque, por una parte, pueden reflejar solo un proceso de crecimiento normal y, por otra, porque no existe, para la gran mayoría de ellos, rango de valores normales.

Se consideran marcadores de formación ósea los productos relacionados con los osteoblastos durante su proceso de diferenciación. Son: la fosfatasa alcalina específica del hueso, la osteocalcina y su forma subcarboxilada, y los propéptidos amino y carboxiterminales del procolágeno tipo I. Marcadores de reabsorción ósea serían la fosfatasa ácida tartrato resistente, y las tasas de hidroxiprolina y calcio urinarios entre otras.

Las pruebas que evalúan mutaciones de determinados genes deben ser reservadas en función de la sospecha clínica de una determinada enfermedad como la osteogénesis imperfecta.

Otras pruebas que se utilizan para realizar el diagnóstico son, la radiología convencional, la absorciometría de radiación X de energía dual (DXA), la ecografía cuantitativa, la tomografía cuantitativa, la resonancia magnética cuantitativa y la biopsia ósea.

Las imágenes radiológicas son las pruebas príncipes para evaluar la masa ósea de un individuo determinado y entre ellas la más importante es la **densitometría de energía dual, o dual-energy X-ray absorptiometry** en inglés, expresada con la **siglas DXA** como recomienda, la Sociedad Internacional de Densitometría Clínica (**ISCD**), dado que la radiografía convencional solo pone en evidencia pérdidas de masa ósea muy graves (Figura 1).

La DXA se considera una prueba radiológica que emite una baja radiación, tiene un coste económico aceptable y es perfectamente reproducible en niños y adolescentes. Para realizar el seguimiento con DXA se recomienda que transcurran de 6 a 12 meses entre dos medidas consecutivas. Los parámetros obtenidos deben corregirse en función del tamaño del esqueleto del niño, y de su desarrollo sexual, y expresados en puntuación Z (**Z-score**) en comparación con poblaciones sanas de referencia para sus edades y sexo. En el programa informático deben incluirse obligatoriamente la talla, el peso, el índice de masa corporal (**IMC**), el desarrollo puberal, y característica físicas de los pacientes.

Los resultados se expresan como **contenido mineral óseo en gramos (CMO o BMC en inglés)** o **densidad mineral ósea** expresada en gramos por centímetro cuadrado (**g/cm²**), (**DMO o BMD en inglés**). En lo que concierne a la DXA del esqueleto total menos cráneo, se ha recomendado además, analizar otro parámetro, el denominado en inglés **ABMD o DMOA**, que es la densidad mineral ósea ajustada para el volumen y tamaño corporal y que se expresa en **gramos/cm³**.

Los huesos que se analizan son **la columna lumbar** cuyos resultados son reproducibles en niños de 0 a 5 años, y **la medida total del contenido óseo menos el cráneo** en niños mayores de 3 años. Otras mediciones de estos parámetros en otros huesos como los de antebrazo y fémur aunque son técnicamente posibles de obtener no se recomiendan porque no existe suficiente información y datos de referencia. En niños menores de 5 años los datos obtenidos pueden estar artefactados por el crecimiento y la posición al realizar la prueba y por lo tanto la lectura de sus datos deben ser tenidos en cuenta por estas circunstancias. La medida de los parámetros en el fémur no se recomienda por el crecimiento y desarrollo femorales. Para la detección de



Figura 1. Fracturas y osteoporosis en una paciente con acidosis tubular renal distal. Evidencia de osteoporosis en un radiografía convencional.

fracturas vertebrales parece prometedora una técnica nueva denominada **DXA** **lunar** pero debe ser validada con diferentes estudios. Los niños con importante riesgo de fracturas no deben ser sometidos a la DXA si la posición necesaria para realizar la prueba compromete su esqueleto y aumenta el riesgo de ellas.

Otras pruebas radiológicas en fase de estudio y desarrollo serían la llamada tomografía cuantitativa computarizada (**QTC**) o tomografía cuantitativa computarizada periférica (**pQCT**). Estas técnicas tienen la ventaja de medir la geometría cortical y la densidad volumétrica tanto de los huesos corticales como los trabeculares lo que no consigue la DXA. La pQCT identifica adelgazamientos corticales, lo que podría ser útil en niños con deformidades esqueléticas o implantes metálicos. De momento es una técnica cara, se limita a valorar solo las extremidades y su uso queda restringido a la investigación.

Otros métodos en alza para medir la geometría y densidad de los huesos es la llamada **radiogrametría digital** que estima la densidad mineral ósea de la muñeca y mano, **la ecografía cuantitativa y la resonancia magnética**.

Finalmente otras pruebas para detectar osteoporosis serían la biopsia de cresta ilíaca previa ingestión de tetraciclinas que proporciona información de las propiedades del hueso, sobre la reabsorción y formación del mismo y de su histomorfometría. No obstante, su uso es limitado porque precisa anestesia general y se reserva para la investigación.

5. Clasificación de la osteoporosis en la infancia y adolescencia

La osteoporosis se clasifica en dos formas, primarias, o secundarias a una enfermedad o proceso subyacentes.

5.1. Formas primarias

Se producen por un defecto intrínseco del hueso de origen genético o desconocido. El grupo de patologías que condicionan una osteoporosis primaria son variables y relativamente raras. Los mecanismos por los que producen osteoporosis son múltiples y no del todo bien conocidos pero generalmente producen desbalances en la formación-reabsorción ósea.

La enfermedad más frecuente de este grupo es la **osteogénesis imperfecta** en sus múltiples formas genéticas. Se trata de un conjunto de enfermedades producidas por un trastorno heterogéneo del tejido conectivo, heredado con carácter autonómico dominante, aunque se han descrito también formas recesivas. Afectan a la producción del colágeno, principalmente del tipo 1. Se han definido también anomalías en la estructura o cantidad de colágeno, así como modificaciones postranscripcionales bien del plegamiento, del transporte intracelular o de su incorporación a la matriz ósea. Existen varios subtipos que condicionan formas clínicas con un espectro que oscila entre leves, moderadas, severas, incluso algunas que producen muerte intraútero. Se calcula que su incidencia es de 1/15.000 a 1/ 20.000 recién nacidos. Sus características generales son tener baja masa ósea, fragilidad esquelética, y un amplio espectro de rasgos asociados en la presentación clínica. El número de fracturas oscila entre pocas o múltiples, las deformidades óseas van de escasas a severas, la estatura final desde baja a casi normal, a veces se asocia a dentinogénesis imperfecta y el color de las escleróticas es normal, azul, azul oscuro, o grisáceo. Los tipos están en continua expansión y se han clasificado del I al XVII. Se muestra una sinopsis de las mismas en las tablas 1 a 3. Otras enfermedades que producen alteraciones del colágeno como **la homocistinuria** y los síndromes

Tabla 1. Tipos de osteogénesis imperfecta.

OSTEOGÉNESIS IMPERFECTA	SINOPSIS
TIPO I OMIM 166200	Autosómica dominante. Crecimiento normal. Sordera progresiva. Escleróticas azules. Dientes normales. Prolapso válvula mitral. Osteopenia moderada. Grado variable de fracturas. Huesos wormianos. Gen mutado COL1A1. 17q21.33
TIPO II OMIM 166210	Autosómica dominante. Talla baja. Escleróticas azules. Dientes normales. Fallo cardiaco y pulmonar. Fracturas presentes al nacimiento. Fontanelas grandes. Huesos wormianos. Hidrops fetal. Muerte perinatal. Gen mutado COL1A1 y COL1A2. 17q21.33 y 7q21.3
TIPO III OMIM 259420	Autosómica dominante. Piernas cortas al nacer. Talla adulta muy baja 92-102 cms. Facies triangular. Sordera. Escleróticas azules al nacer posteriormente normales. Dentinogénesis imperfecta. Hipertensión pulmonar. Osteoporosis severa. Fracturas al nacer e intrauterinas. Calcificación en palomitas de maíz, Huesos wormianos. Fontanela grande. Escoliosis. Gen mutado COL1A1 y COL1A2. 17q21.33 y 7q21.3
TIPO IV OMIM 166220	Autosómica dominante. Piernas cortas al nacer. Talla adulta baja. Facies triangular. Sordera. Escleróticas normales-grises. 10% azul claro. Dentinogénesis imperfecta. Hipertensión pulmonar. Deformidad ósea moderada o media. Fracturas variables. Huesos wormianos. Escoliosis. Vértebras bicóncavas. Fémur incurvado Gen mutado COL1A1 y COL1A2. 17q21.33 y 7q21.3
TIPO V OMIM 610967	Autosómica dominante. Nacimiento normal. Talla adulta baja. Facies triangular. Escleróticas azuladas. Dentinogénesis imperfecta rara. Deformidad ósea moderada. Fracturas variables. Huesos wormianos. Vértebras bicóncavas. Cabeza radial luxada. Laxitud articulaciones. Elevación FA. Gen mutado IFITM5 en 11p15.5

de **Ehler-Danlos y Marfan**, condicionan osteoporosis por mecanismos diversos en la formación reabsorción del hueso. Más patologías metabólicas se resumen en las tablas 4, 5 y 6.

5.2. Osteoporosis secundaria

Existen diversas enfermedades que “per se” o por el tratamiento que precisan para su control comprometen los mecanismo

Tabla 2. Tipos de osteogénesis imperfecta.

OSTEOGÉNESIS IMPERFECTA	SINOPSIS
TIPO VI OMIM 613982	Autosómica recesiva. Crecimiento normal. Sordera progresiva. Escleróticas blancas o azul tenue. Dientes normales. Osteopenia moderada. Grado variable de fracturas precoces. Deformidades variables. Sustancia osteoide abundante. Vértebras bicónicas. F.A elevada. Laxitud articular. Gen mutado SERPINF1 17p13.3
TIPO VII OMIM 610682	Autosómica recesiva. Talla baja. Cráneo grande. Escleróticas azuladas. Proptosis ocular. Dientes normales. Hipoplasia venas pulmonares. Tórax estrecho. Hidronefrosis. Fracturas costales. Fracturas presentes al nacimiento. Huesos wormianos. Muerte segunda década de la vida por problemas respiratorios. Gen mutado CRTAP 3p22.3
TIPO VIII OMIM 610915	Autosómica recesiva. Talla baja con desproporción corporal. Facies triangular. Sordera. Escleróticas blancas. Proptosis ocular. Dientes normales. Fracturas al nacer e intrauterinas. Huesos arqueados. Laxitud articular. Acortamiento de metacarpianos. Calcificación en palomitas de maíz. Huesos wormianos. Fontanela grande. Gen mutado LEPRE1. 1p34.2
TIPO IX OMIM 259440	Autosómica recesiva. Piernas cortas al nacer. Escleróticas normales-grises. Múltiples fracturas presentes al nacer. Escoliosis. Gen mutado PPIB. 15q22.31
TIPO X OMIM 613848	Autosómica recesiva. Talla adulta baja. Macrocefalia. Escleróticas azules. Dentinogénesis imperfecta. Deformidad ósea generalizada. Fracturas variables múltiples. Hiperlaxitud articular. Litiasis renal. Gen mutado SEPINH1 en 11 Q13.5

que condicionan la reabsorción y formación de los huesos comprometiendo su remodelación la disminución de la masa ósea, y aumentando el riesgo de fracturas. Desgraciadamente la osteoporosis que condicionan estos procesos es silente y la primera manifestación suele ser la presencia de fracturas. Por todo ello es esencial tenerlas

en cuenta y realizar acciones profilácticas que puedan prevenir estos eventos.

Los principales mecanismos invocados para producir fragilidad ósea son la inflamación y el estrés. Se cree que la fabricación de determinadas interleuquinas como la 1 y la 6 y el factor de necrosis tisular,

Tabla 3. Tipos de osteogénesis imperfecta.

OSTEOGÉNESIS IMPERFECTA	SINOPSIS
TIPO XI OMIM 610968	Autosómica recesiva. Talla corta. Braquicefalia. Facies triangular. Escleróticas blancas o azul tenue. Dentinogénesis imperfecta. Osteopenia moderada-severa. Laxitud articular. Fracturas vertebrales. F.A elevada. Gen mutado FKBP10. 17 q 21.2
TIPO XII OMIM 613849	Autosómica recesiva. Talla baja. Asimetría facial. Cráneo grande. Escleróticas blancas. Erupción dental retrasada. Deformidades óseas. Huesos arqueados. Huesos wormianos. Gen mutado SP7. 12q13.3
TIPO XIII OMIM 614856	Autosómica recesiva. Talla baja. Facies triangular. Sordera. Escleróticas ligeramente azuladas. Anomalías torácicas. Fracturas prenatales. Huesos arqueados. Laxitud articular. Tibia en serpentina. Aranodactilia. Calcificación en palomitas de maíz, Huesos wormianos. Gen mutado BMP1. 8q21.3
TIPO XIV OMIM 615066	Autosómica recesiva. Piernas cortas al nacer. Escleróticas normales. Fracturas variables. Dientes anormales. Sordera. Gen mutado TMEN38B. 9q31.2
TIPO XV OMIM 615220	Autosómica recesiva. Talla adulta baja. Macrocefalia. Escleróticas azules. Dentinogénesis imperfecta. Deformidad ósea generalizada. Fracturas vertebrales. Fracturas variables múltiples. Hiperlaxitud articular. Acortamiento miembros. Hipoplasia protuberancia y malformaciones cerebrales. Gen mutado WNT1 12q13.12
TIPO XVI OMIM 616229	Autosómica recesiva. PEG. Fontanelas grandes. Escleróticas azules. Piel de terciopelo. Huesos en acordeón. O arqueados. Fracturas variables múltiples intraútero. Hiperlaxitud articular. Deleción de genes contiguos 11p11.2 CREB3L1 y DGKZ.
TIPO XVII OMIM 616507	Autosómica recesiva. PEG. Escleróticas blancas cenizas. Dientes normales. Platispondilia y fracturas vertebrales. Escoliosis. Hiperlaxitud articular. Hipotonía muscular. Retraso madurativo cerebral. Fracturas en primera década. Gen mutado SPARC 5q33.1

la producción endógena de corticoides hacen que los osteoblastos activen la vía RANK favoreciendo la diferenciación de células madre a osteoclastos que favorecen la reabsorción ósea. Por otra parte el estrés mantenido favorecen la producción de

corticoides activando también la vía RANK. Otros mecanismos propuestos son la malabsorción de nutrientes que condicionan la síntesis del colágeno, las condiciones que disminuyen la producción de células madre por falta de formación de osteoblastos, las

Tabla 4. Enfermedades genéticas que cursan con osteoporosis.

ENFERMEDAD	SINOPSIS
Síndrome de Bruck.	Autosómico recesivo. Muy raro. Fragilidad ósea. Pterigion. Huesos wormianos, contracturas articulares congénitas. Cromosoma 17p12 (síndrome de Bruck 1) gen PLOD2 (3q24), que codifica lisil telopéptido hidroxilasa (síndrome de Bruck 2).
Enfermedad de Paget juvenil.	Autosómica recesiva. Deficiencia de osteoprotegerina por mutaciones en TNFR11B en 8q24. Talla corta, deformidades esqueléticas y fracturas hiperostosis y sordera. Fosfatasa alcalina muy elevada.
Enfermedad de Paget de inicio precoz.	Autosómica dominante. Anomalías vía RANK Cráneo, columna vertebral costilla, dentición. Pérdida de audición. Elevación fosfatasa alcalina.
Hipofosfatasia.	Anomalías de la mineralización ósea y dental. Alteración de la actividad de la fosfatasa alcalina. Autosómica recesiva. Anomalías gen de la fosfatasa alcalina en 1p 36.
Raquítismo hipofosfatémico familiar.	Dominante ligada al sexo. Anomalías gen PHEX Pérdidas elevadas de fósforo renal. Talla baja. Raquitismo. Alteraciones dentales.
Nefrolitiasis-hipofosfatemia y osteoporosis	Alteración de un transportador NA/P por mutaciones del gen SLC34A1. Autosómica dominante. Cursa con litiasis renal, osteoporosis e hipofosfatemia.

alteraciones del metabolismo de la vitamina D etc.

Las principales condiciones que producen osteoporosis secundarias en niños y adolescentes son las siguientes:

A. CUADROS QUE REDUCEN LA MOVILIDAD CORPORAL. Según la teoría del mecanostato los movimientos musculares y la fuerza con la que se realizan favorecen la consecución de

la masa y forma ósea. Todos los procesos que cursan con inmovilización prolongada o debilidad muscular importante favorecen la fragilidad ósea. Un ejemplo serían las personas con secciones medulares, parálisis cerebral o enfermedades neuromusculares diversas.

B. LEUCEMIAS Y OTRAS ENFERMEDADES TUMORALES. Se cree que condicionan osteoporosis la propia enfermedad y el empleo de quimioterapia

Tabla 5. Enfermedades genéticas que cursan con osteoporosis.

ENFERMEDAD	SINOPSIS
Síndrome osteoporosis-pseudoglioma.	Ligada a X. Anomalías de LRP5 en 11q13.4. Osteoporosis y ceguera.
Síndrome de Hajdu-Cheney.	Autosómica dominante. Mutaciones en el gen NOTCH en 1p13-11. Alteración desarrollo de la segmentación corporal en la fase de somitos y se cree que alteran la maduración osteoblástica y la expresión de la osteoprotegerina. Talla corta, anomalías faciales y dentales, cuello corto, osteólisis y huesos wormianos.
Síndrome de Torg-Winchester.	Mutaciones gen de la metaloproteinasa 2 (NMP2) en 16q12.2. Autosómica recesiva. Osteólisis de las manos y pies. Nódulos subcutáneos no dolorosos.
Síndrome de Cole-Carpenter.	Fragilidad ósea, craneosinostosis, proptosis ocular, hidrocefalia y malformaciones faciales. Anomalías del gen P4HB en 17Q25.
Síndrome de Singleton-Merten.	Autosómica dominante. Anomalías óseas, dentales y de los vasos sanguíneos. Se han descrito calcificaciones de grandes vasos que causan la muerte precoz. Mutaciones del gen IFIH1 en 2q24
Síndrome de Stuve-Wiedemann.	Autosómica recesiva. Huesos arqueados, episodios de hipertermia y dificultad respiratoria que causa muerte precoz. Mutaciones del gen LIFR en 5 p13.
Geroderma osteodisplasticum.	Autosómica recesiva. Envejecimiento prematuro y osteoporosis con líneas óseas que remedian los anillos de crecimiento de los árboles. Alteraciones del gen GORAB en 1q24.

porque incrementan la actividad osteoclastica mediada por citoquinas.

C. ENFERMEDADES INFLAMATORIAS CRÓNICAS Y EMPLEO DE CORTICOIDES.

En muchas enfermedades con la enfermedad inflamatoria, intestinal o enfermedades reumáticas el empleo de corticoides ha mejorado el pronóstico de estas enfermedades a costar de producir osteopenia y otros efectos adversos. Actualmente existen controversias

sobre que factor es más importante en la producción de osteopenia si la producción de citoquinas inflamatorias o el uso de corticoides, ya que el empleo de corticoides en patología sin producción de citoquinas como el síndrome nefrótico no produce tanta osteopenia.

D. TRATAMIENTO CON DETERMINADOS FÁRMACOS.

El empleo de drogas anticonvulsivantes como las hidantoínas, fenobarbital y carbamazepina

Tabla 6. Enfermedades genéticas que cursan con osteoporosis.

ENFERMEDAD	SINOPSIS
Síndrome de Shwachman-Diamond.	Autosómica recesiva. Mutaciones gen SBDA en 7q11.21. Insuficiencia del páncreas exocrino y aplasia medular y anomalías esqueléticas.
Osteoporosis idiopática juvenil.	Causa no conocida. Dolores óseos y fracturas vertebrales y de los huesos largos. Afecta a 1/100.000 personas, aparece entre los 8 y los 12 años de edad y se resuelve de manera espontánea tras la pubertad.
Enfermedad de Wilson.	Autosómica recesiva. Se debe a mutaciones del gen ATP7B en 13q14. Produce alteraciones hepática, del sistema nervioso central. También anemia hemolítica. Se acumula cobre por deficiencia de ceruroplasmina.
Enfermedad de Menkes.	Recesiva ligada al sexo. Mutación del gen ATP7A. Hay retraso de crecimiento, anomalías del cabello y alteraciones cerebrales. Deficiencia generalizada de cobre.
Síndrome de Noonan.	Anomalías faciales. Talla baja, estenosis pulmonar. Alteración genes PTPN11; SHOC2; KRAS; SOS1; RAF1; NRAS; BRAF; RIT1

interfieren el metabolismo de la vitamina D lo que implica pérdida de masa ósea. Las drogas antineoplásicas, diuréticos y otras también pueden producir osteopenia.

E. MALNUTRICIÓN, HIPOGONADISMO Y DEFICIENCIAS HORMONALES. la anorexia nervosa y otros cuadros de malnutrición severos producen osteopenia por diversos factores que condiciona desbalances en la formación reabsorción del hueso. La AN conduce a un cuadro hipogonadismo hipogonadotropo, que como otros cuadros de carencia hormonal como las deficiencias de GH, hipotiroidismo etc. producen osteopenias.

6. Tratamiento de la osteoporosis

6.1. Aspectos generales

En el momento actual no existe el suficiente consenso científico para recomendar

pautas generales de tratamiento en niños y adolescentes con osteoporosis, por lo tanto, las actuaciones y medidas concretas a realizar en cada paciente deben ser estrictamente individualizadas. En caso de osteoporosis secundarias, el primer paso sería tratar correctamente la enfermedad de base, como por ejemplo terapias de reemplazamiento con GH u hormonas sexuales en el caso de deficiencias de hormona de crecimiento o hipogonadismos, o implementar medidas preventivas que minimicen los aspectos deletéreos de los tratamientos empleados en su manejo como por ejemplo optimizar las dosis de quimioterapia en leucemias etc.

Una primera aproximación a un paciente con baja mineral densidad sería el de optimizar su metabolismo calcio-fosfórico, bien con dietas específicas, bien con dosis adecuadas de fármacos que aporten calcio y vitamina D. Se han recomendado que los niños de 1 a 3 años ingieran 700 mg

de calcio diarios, los de 4 a 8 años 1.000 mg, mientras los comprendidos entre 9 y 18 deberían ingerir 1.300 mg. Solo en casos concretos de evidente riesgo de osteoporosis y cuando no es posible suplementar las necesidades de calcio mediante la dieta, habría que dar aportes farmacológicos de este elemento. En lo que concierne a la vitamina D existen controversias sobre las cantidades ideales que se deben ingerir. En este sentido y aunque es un tema sometido a debate, diversas Sociedades Científicas han recomendado mantener unos niveles en sangre de 25-hidroxivitamina D por encima de 20 ng/ml, aunque otras, han preconizado que estén por encima de los 40-60 ng/ml. En caso de que se considere el tratamiento con vitamina D, se recomiendan entre los 1 y 18 años de edad, 2.000 unidades diarias por vía oral o 50.000 por vía intramuscular cada semana durante al menos 6 semanas. En caso de alto riesgo de osteoporosis se requieren de 400 a 1.000 unidades diarias por vía oral y en determinadas circunstancias dar de 1.000 a 3.000.

Otra acción esencial es corregir el balance nutricional procurando una ingesta de nutrientes adecuados como se ha demostrado en pacientes con desnutriciones severas como en los casos de anorexia nerviosa, en los que una ganancia de peso mejora la DMO. También resulta trascendente recomendar una actividad física regular adecuada e individualizada a cada situación concreta de cada paciente. Sin embargo en niños con grave riesgo de fracturas deben evitarse determinados ejercicios físicos o deportes de contacto.

6.2. Bifosfonatos o bisofonatos

Los bifosfonatos son compuestos químicos sintéticos análogos del pirofosfato, una molécula natural que regula el metabolismo óseo. El enlace fósforo-oxígeno-fósforo (P-O-P) del pirofosfato, se ha modificado

por uno fósforo-carbono-fósforo (P-C-P), es decir, se cambia el átomo de oxígeno por uno de carbono. Ello hace que la molécula bifosfonato sea resistente a la degradación hidrolítica mediada por la fosfatasa alcalina. La estructura general de los bifosfonatos consta de un núcleo común P-C-P con dos cadenas laterales llamadas R1 y R2. Los grupos químicos en la posición R1 determinan la afinidad por el mineral óseo y los de la posición R2, la potencia de la acción antirreabsortiva. Sus nombres químicos constan de un prefijo determinado y de un sufijo común denominado dronato, como por ejemplo el zoledronato.

Estas drogas inhiben la actividad osteoclastica favoreciendo su apoptosis, incrementando por tanto la masa ósea por alterar el balance formación reabsorción ósea. Tienen una alta afinidad para fijar los cristales de hidroxiapatita a la matriz ósea. Se clasifican en 2 grupos según su mecanismo de acción sobre los osteoclastos; los más antiguos o no nitrogenados alteran el adenosín difosfato (ADP), formando moléculas no funcionantes que alteran el metabolismo de esas células favoreciendo su apoptosis. La adición de nitrógeno en la cadena R2 de los nuevos bifosfonatos, incrementa su potencia y a este grupo concreto de bifosfonatos se le llama aminobifosfonatos. Estos nuevos y más potentes compuestos inhiben la función de una enzima denominada farnesilpirofosfatosintetasa, que produce un bloqueo transaccional de pequeñas guanosintrifosfatasas alterando asimismo la función de los osteoclastos.

Cuando se administran por vía oral solo son absorbidos del 0,6 al 2,5% de la dosis administrada de la cual, del 40 al 60% se deposita en los huesos, permaneciendo en ellos más de 10 año. Los bifosfonatos se han encontrado en la orina de los niños hasta 8 años después del cese del tratamiento. Cuando son administrados por vía

endovenosa tienen una vida media en el plasma de 1-2 horas y tras ser depositados en los huesos son eliminados por la orina. Su dosis debe adecuarse al filtrado glomerular.

El uso de los bifosfonatos en pediatría se ha basado en la extrapolación de estudios en adultos donde su administración es más frecuente, y de la experiencia en pacientes con osteogénesis imperfecta y otros cuadros conocidos por presentar osteoporosis severas, donde si han demostrado su utilidad. En el momento actual no existen claras recomendaciones para su aplicación rutinaria, ya que no hay certeza de cual sea la dosis adecuada, la mejor forma de administración, la duración del tratamiento y sus posibles efectos secundarios a largo plazo, por lo que su uso debe emplearse con cautela y de forma estrictamente individualizada valorando el riesgo-beneficio. No existen guías internacionales en pediatría que faciliten su uso.

En relación con la seguridad de su uso decir que los efectos secundarios de su administración no son bien conocidos, aunque en general se cree que son bien tolerados. Durante la fase de administración aguda con el uso de las primeras dosis se han documentado cuadros gripales que pueden durar una semana y que pueden atenuarse con drogas antiinflamatorias. Cuando se ponen por vía intravenosa puede haber hipocalcemia, hipofosfatemia e hipomagnesemia con todas sus manifestaciones habituales por lo que debe estar previsto un tratamiento apropiado. Dosis de calcio IV de 200-400 mg/kg/día parecen ser efectivas para su prevención.

Otros efectos secundarios documentados han sido dolores musculo-esqueléticos, cicatrización retrasada de heridas tras osteotomías, y osteopetrosis. La osteonecrosis de mandíbula bien documentada en adul-

tos no se ha publicado en niños. Tampoco se ha observado en la infancia o en escasos pacientes otros efectos documentados en adultos como uveítis, esofagitis y fibrilación auricular. Los efectos a largo plazo son totalmente desconocidos.

Aunque la mayoría de los pacientes pediátricos tratados con bifosfonatos tiene más de 4 años, se han publicado niños muy pequeños con este tratamiento. Como la formación de dientes caducos comienza antes de nacer y la dentición completa se consigue a los 15-16 años, existe preocupación por los efectos de estas drogas sobre la dentición. Los dientes se forman por una erupción en el hueso adyacente mandibular por reabsorción osteoclástica, mientras el calcio y fosfato son añadidos a los cristales de hidroxiapatita en las estructuras dentales que se van transformando en odontoblastos, ameloblastos y enamel. Al alterar este mecanismo los bifosfonatos producen alteraciones en la erupción dental y en su desarrollo y mineralización por lo que es importante evaluar el estado dental periódicamente.

Independiente de la vía de administración empleada es característica la aparición en las radiografías de los huesos de líneas escleróticas metafisarias paralelas denominadas líneas cebra que no tienen consecuencias. Están relacionadas con cada administración del fármaco y desaparecen con el remodelado óseo. Figuras 2 y 3.

En principio su uso debe reservarse en niños que cumplan de manera estricta los criterios publicados por la ISCD. No está claro cual es el bifosfonato ideal ni la dosis ni el tiempo que debe durar el tratamiento. Durante el tratamiento se deben mantener niveles plasmáticos de 25-OH D por encima de 20ng/ml. Cuando se emplea de forma intravenosa se deben administrar soluciones calcio para prevenir hipocalcemias.



Figura 2 y 3. Cortesía de la dra. Belén sagastizabal. (Hospital universitario de getafe). Líneas hiperintensas (zebra) originadas por el tratamiento con bifosfonatos.

El alendronato, pamidronato y zoledronato son los más utilizados en niños pues han demostrado su efectividad para incrementar la masa ósea en osteoporosis primarias fundamentalmente en la osteogénesis imperfecta, y secundarias como en la inducida por corticoides y enfermedades neuromusculares. También en el tratamiento de cuadros de hipercalcemia, de calcificaciones ectópicas así como para reducir dolores óseos por lesiones líticas por displasias

óseas, inducidas por quimioterapia, por tumores o en la displasia fibrosa poliostótica. La estructura química, vías de administración, intervalo de dosis y potencia relativa en relación con el etinodrato se relata en la tabla 7.

En cuanto al uso en mujeres embarazadas, existe preocupación por los efectos deletéreos en los huesos del feto ya que estos compuestos cruzan la placenta. Hay docu-

Tabla 7. Tipos de bifosfonatos empleados en pediatría.

NOMBRE	CA-DENA R1	CADENA R2	VÍA	DOSIS Y PAUTAS DE ADMINISTRACIÓN.	POTEN-CIA ETIDRO-NATO 1
ALENDRONATO	OH	(CH ₂) ₃ NH ₂	ORAL	Diaria: <40 kilos 5 mg/día dosis única. 35 Mg semana >40 Kilos 10 mg/día dosis única. 70 Mg semana.	100-1000
ALENDRONATO	OH	(CH ₂) ₃ NH ₂	ORAL	Semanal acumulada 1-2 Mg/kg semana 70 Mg en > 20 kilos 35 Mg en < 20 kilos 5 Mg/día < 20 kilos 10 Mg/día >20 kilos	100-1000
PAMIDRONATO	OH	CH ₂ CH ₂ NH ₂	IV	0,5-1,5 Mg/kg día durante tres días Cada 2 a 6 meses Disueltos en 100-250 ml de salino al 0,9% A pasar en 4 horas <20 Mg en 100 ml ssf. 20-30 Mg en 150 ml ssfg 30-40 Mg en 200 ml ssf. 40-60 Mg en 250 ml ssf	100
PAMIDRONATO	OH	CH ₂ CH ₂ NH ₂	IV	Ciclos de tres días cada 2-4 meses. 0,5-1,5 Mg/kg/día. Dosis anual total 9mg/kg <20 Mg en 100 ml ssf. 20-30 Mg en 150 ml ssf. 30-40 Mg en 200 ml ssf. 40-60 Mg en 250 ml ssf	100
ZOLEDRONATO	OH	CH ₂ (IMIDAZOL)	IV	0,015-0,05 Mg/kg cada 3-6 meses Disuelto en salino al 0,9% 50 cc durante 45 minutos.Dosis anual 0,1 mg/kg.	>10.000
ZOLEDRONATO	OH	CH ₂ (IMIDAZOL)	IV	0,05 Mg/kg/dosis (máximo 4 mg) en 50 cc de suero salino al 0,9% en 45 minutos, en dosis única cada 6 meses.	>10.000
ZOLEDRONATO	OH	CH ₂ (IMIDAZOL)	IV	< 2 Años. 0,025 Mg/kg cada 3 meses. 2-5 Años 0,035/mg/kg cada 4 meses >5 Años 0,050 mg/kg cada 6 meses. Preparación: 0,025 Mg/kg/dosis en 50 cc de salino al 0,9% en 45 minutos 0,035 Mg/kg/dosis en 100 cc de salino al 0,9% en 45 minutos 0,05 Mg/kg/dosis en 100 cc de salino al 0,9% en 30 minutos	>10.000

mentada toxicidad en fetos de ratas encintas en los que se han visto deformidades óseas. Aunque en los de las mujeres no se han documentado debe ser prudente su uso en estas pacientes.

Los pacientes pediátricos candidatos al tratamiento con osteogenesis imperfecta graves como parte de un tratamiento multidisciplinar. Para niños con osteogenesis imperfecta moderadas o por osteoprosis secundarias solo se debieran emplear en casos concretos con evidencia clínica de fragilidad ósea y DXA que demuestren grave pérdida de DMO. No existen datos que justifiquen su empleo como profilaxis de osteoporosis.

Resumen

- De los datos publicados en la literatura puede inferirse que tanto en los casos de osteogénesis imperfecta como en los de osteoporosis secundaria, la utilización de bifosfonatos parece aumentar la DMO independientemente de su utilización por vía oral u IV, aunque queda precisar durante cuánto tiempo se mantiene el aumento.
- En lo que concierne a la OI no hay datos concluyentes sobre la reducción del número de fracturas pues los datos publicados son contradictorios. Se han documentado fracturas de fémur atípicas y retrasos en la curación de fracturas durante su uso. Tampoco hay datos suficientes sobre la mejora en el pronóstico de talla ni de la calidad de vida de estos pacientes.
- Los efectos de los bifosfonatos empleados en la OI, sobre el crecimiento, la mejora en la movilidad y sobre el dolor no son concluyentes.
- En el caso de osteoporosis secundaria se han documentado menores tasas de

hipocalcemia que en la OI, y no se han descrito necrosis mandibulares.

- No existen suficiente evidencia científica en los casos de osteoporosis secundaria para justificar su uso generalizado, debiéndose reservar su administración para casos seleccionados.
- Los máximos beneficios de la administración de bifosfonatos se consiguen hacia los 2 o 4 años de su administración, aunque parece probable que se necesiten dosis de mantenimiento hasta el fin del crecimiento.

6.3. Otros tratamientos

En el momento actual se está realizando ensayos en pacientes adultos con nuevos fármacos pero su uso en niños todavía es anecdótico. Entre ellos la PTH intacta llamada teriparatide potente formador de hueso se ha usado en adultos junto a los bifosfonatos pero no en niños por alertas sobre la producción de osteosarcoma en ratas jóvenes.

Otro agente anabólico es la GH, su empleo junto a los pirofosfatos han demostrado mejores resultados en OI sobre el aumento de DMO que con el empleo de los segundos solos. Sin embargo no se ha encontrado disminución del número de fracturas.

Un potente antirreabsortivo de la formación de hueso por inhibir la vía RANK y provocar la apoptosis de los osteoclastos, como el Denosumab que se prescribe de manera subcutánea ha sido probado en adultos con buenos resultados. En niños hay pocos estudios pero se ha probado en OI con dosis 1 mg/kg cada 3 meses.

El odanacatib un anticuerpo monoclonal que inhibe la catepsina K pueden tener

su papel en el futuro. También anticuerpos que bloquean la señal WTN parecen prometedores.

Bibliografía

1. Ma NS, Gordon CM. Pediatric Osteoporosis: Where Are We Now? *J Pediatr* 2012; 161:982-990.
2. Boyce AM, Tosi LL., Paul S.M. Bisphosphonate Treatment for Children With Disabling Conditions. *PMR* 2014; 6: 427-436.
3. Soares AP., Fernandes do Espírito Santo R, Peres Linec SR., das Gracas-Farias Pinto M, de Moura Santos P, Pereira Toralles MB, Ribeiro do Espírito Santo A. Bisphosphonates: Pharmacokinetics, bioavailability, mechanisms of action, clinical applications in children, and effects on tooth development. *Environmental Toxicology Pharmacology* 2016; 42: 212-217.
4. Salom M, Vidal S, Miranda L. Aplicaciones de los bifosfonatos en la ortopedia infantil. *Rev Esp Cir Ortop Traumatol* 2011; 55: 302-311.
5. Baroncelli GI, Bertelloni S. The Use of Bisphosphonates in Pediatrics. *Horm Res Paediatr* 2014; 82: 290-302.
6. Bachrach LK. Diagnosis and treatment of pediatric osteoporosis. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2014; 21: 454-460.
7. Eghbali-Fatourechi G. Bisphosphonate therapy in pediatric patients. *Journal Diabetes Metabolic Disorders* 2014; 13: 109-119.
8. Jayasena A, Atapattu N, Lekamwasam S. Treatment of glucocorticoid-induced low bone mineral density in children: a systematic review. *International Journal of Rheumatic Diseases* 2015; 18: 287-293.
9. Al-Agha EA, Hayatalhazmi RS. Osteoporosis treatment with zoledronic acid in pediatric population at a university hospital in Western Saudi Arabia. A 13-year experience. *Saudi Med J* 2015; 36: 1312-1318.
10. Zhang C, Liu Z, Klein L. Overview of pediatric bone problems and related osteoporosis. *Musculoskeletal Neuronal Interact* 2012; 12:174-182.
11. Bustabad S. Osteoporosis infantil. *Protocol diagn ter pediatr.* 2014; 1: 197-201.
12. Mir Perelló C, Lacruz Pérez L; Rodrigo Jiménez-Pérez MD. Abordaje clínico de la osteoporosis en la infancia. *An Pediatr Contin.* 2014; 12: 312-319.
13. Stagi S, Cavalli L, Seminara S, de Martino M, Brandi ML. The ever-expanding conundrum of primary osteoporosis: aetiopathogenesis, diagnosis, and treatment. *Italian Journal Pediatrics* 2014, 40: 55-73.
14. ISCD. International Society for Clinical Densitometry. 2013. Official Position Adults and Pediatrics.
15. Vrinda Saraff V, HoglerW. Osteoporosis in children: diagnosis and management. *European Journal of Endocrinology* 2015; 173, R185-R197.
16. Shaw NJ. Management of osteoporosis in children. *European Journal of Endocrinology* 2008; 159: S33-S39.
17. Gutiérrez-Díez MP., Molina Gutiérrez MA., Prieto Tato L, José I. Parra García

- JL., Bueno Sánchez AM. Osteogénesis imperfecta: nuevas perspectivas. Rev Esp Endocrinol Pediatr 2013; S4: 107-117.
18. Laine CM, Joeng KS, Campeau PM, "et al". WNT1 Mutations in Early-Onset Osteoporosis and Osteogenesis Imperfecta. N Engl J Med 2013; 368: 1809-1816.
19. Hansen KE; Kleker B, Safdar N, Bartels CM. A systematic review and meta-analysis of glucocorticoid induced osteoporosis in children. Semin Arthritis Rheum. 2014; 44: 47-54.
20. Palomo-Atance E, López-López CM, Ballester-Herrera MJ, Martín-Campagne E, Giralt-Muiña, P. Alendronato en la osteoporosis secundaria a la enfermedad de Crohn. Rev Esp Endocrinol Pediatr 2013; 4: 99-104.
21. Ward L, Tricco A, Phuong PN, Cranney A, Barrowman N, Gaboury I, Rauch F, Tugwell P, Moher D. Bisphosphonate therapy for children and adolescents with secondary osteoporosis (Review). The Cochrane Library 2010, Issue 7.
22. Dwan K, Phillipi CA, Steiner RD, Basel D. Bisphosphonate therapy for osteogenesis imperfecta (Review). Cochrane Database of Systematic Reviews 2014, Issue 7.
23. Rozas Moreno P, Reyes García R, García Martín A. Desarrollo normal del esqueleto y regulación de la formación y reabsorción óseas. Cap 1. Pags. 1-17. José M. Gómez Sáez. 2014. El hueso en las enfermedades endocrinas y nutricionales. ISBN (versión electrónica): 978-84-9022-697-1
24. Calleja Canelas A, Varo Cenarruzabeitia N, Pascual Corrales E. Fisiología del hueso y marcadores bioquímicos del re-cambio óseo. Cap 2. Pags.19-42. José M. Gómez Sáez. 2.014. El hueso en las enfermedades endocrinas y nutricionales. ISBN (versión electrónica): 978-84-9022-697-1
25. Yeste Fernández D, Carrascosa Lezcano A. Masa ósea. Adquisición normal. Capítulo 10. Pags 71-78. Cruz Tratado de pediatría.
26. Ward ML, Petryk A, Gordon CM. Use of bisphosphonates in the treatment of pediatric osteoporosis. Int. J. Clin. Rheumatol. 2009; 4: 657-672.
27. OMIM. Online Mendelian Inheritance in Man. An Online Catalog of Human Genes and Genetic Disorders. Updated 15 April 2016.

XXII Curso Postgrado SEEP

Madrid, 7 de Octubre de 2016

Tiroides / miscelánea

01

Bocio congénito secundario a mutación del gen de tiroglobulina

*Maria Laura Bertholt Zuber.
H. Universitario Marqués de Valdecilla.
Santander. Cantabria.*

Neonato valorado a las 48 horas de vida por bocio. AP: Embarazo controlado, bocio en ecografías prenatales (20SG 2,2cm; 38SG 5,8cm). Función tiroidea materna normal. Parto cesárea programada, EG 38+6, Peso 2.920g, Longitud 49,5cm, PC 34,2cm. AF: padres consanguíneos. EF: Hipotonía cervicoaxial, cutis marmorata, discreta protusión lingual, diátesis rectos anteriores, bocio visible, se palpa glándula tiroidea aumentada 4 veces su tamaño, simétrica y de consistencia blanda.

Pruebas complementarias iniciales: 48h de vida: TSH 155 mUI/ml (VN 0,5-4,6), T4I 0,4ng/dl (VN 0,7-2), Tiroglobulina 10,1ng/ml (VN 2-60). Ecografía Tiroidea: Marcado bocio con vascularización muy aumentada sugestivo de efecto de síntesis de

tiroxina. Edad ósea: ausencia de osificación de núcleos distales de ambos fémures ($EO < 36SG$). Gammagrafía con Tc99: Tiroides situación anatómica, morfología conservada, crecimiento global de ambos lóbulos con distribución trazador uniforme. Potenciales evocados auditivos: normales. Tratamiento: Inicia a las 48 horas de vida Levotiroxina 12 mcg/kg/día.

Evolución: Mejoría analítica y clínica con disminución de bocio. Niveles de tiroglobulina $< 0,5\text{ng/ml}$. A los 4 años prueba retirada de medicación sin éxito, reinicia tratamiento por reaparición de hipotiroidismo y bocio, analítica TSH 41,9mUI/ml, T4I 0,75ng/dl. Mantiene tratamiento con levotiroxina en la actualidad.

Estudio genético gen Tiroglobulina (11años): mutación en heterocigosis en exón 17 no descrita en la literatura, pero que sugiere alta patogenicidad en programas de predicción genética. Última visita: Edad 13,5 años, talla 163,8cm (p 78), peso 47,6kg (p 29,3). Bocio aumentado 4 veces su tamaño, asimétrico, mayor tamaño de lóbulo derecho. Tratamiento: Levotiroxina 0,98mcg/kg/día. Controles analíticos en rango de normalidad.

02

Una infección congénita poco común

*Esther González Ruiz de León.
Hospital General Universitario Gregorio
Marañón.
Madrid.*

Introducción

El hipertiroidismo neonatal (HTN) es infrecuente (incidencia 1:50.000). Se produce generalmente por paso transplacentario de inmunoglobulinas estimulantes del tiroides (TSI), en gestantes con enfermedad de Graves-Basedow.

El diagnóstico puede ser complicado, sobre todo si los antecedentes maternos son desconocidos.

Caso clínico

Recien nacida pretérmino de 31+5 semanas. Se objetiva en ecografías prenatalas retraso del crecimiento intrauterino, hiper-



tensión pulmonar severa (HTPs) y taquicardia fetal.

Al nacimiento presenta peso 1660g (+0,15DE), talla 43cm (+0,91DE), aspecto distrófico, hepatoesplenomegalia, rash, ictericia, taquicardia, taquipnea e irritabilidad.

Analítica: hipertransaminasemia (GOT 601 U/L, GPT 109 U/L, GGT 148 U/L), colestasis (bilirrubina 22,3 mg/dL, directa 14,5 mg/dL), coagulopatía (TP 18,7 segundos, INR 1,74) y trombocitopenia (28000 plaquetas/mm³).

Ingresó en UCIN precisando ventilación mecánica. Inicialmente se sospechaba una infección por CMV de transmisión vertical, administrándose ganciclovir.

A los 4 días de vida se apreció bocio y se objetivó T4L 3,9 ng/dL (0,6-1,4), TSH 0,61 mUI/L (0,5-4,5), anticuerpos, antitiroideos y TSI negativos. La madre reveló padecer enfermedad de Graves (tiroidectomía + tratamiento sustitutivo con levotiroxina), sin seguimiento aparente de la función tiroidea durante la gestación. La ecografía cervical mostró aumento difuso del tiroides. Se confirmó en ecografía abdominal la hepatoesplenomegalia y la HTPs en ecocardiograma.

Se inició solución de Lugol ajustando dosis a niveles hormonales, pues la hepatoesplenomegalia limitaba el tratamiento con fármacos antitiroideos. Se asoció tratamiento para la taquicardia sinusal con propranolol (43 días), así como para la hipertensión pulmonar y colestasis. Al alta de UCIN se mantuvo el Lugol hasta los 6 meses, controlándose periódicamente en consulta la función tiroidea.

Comentarios

El HTN es un trastorno transitorio, que puede ser grave.

Requiere un diagnóstico precoz, que permita una rápida instauración de tratamiento. La solución de Lugol en monoterapia es útil para el control del hipertiroidismo transitorio sin exponer al paciente a potenciales efectos secundarios graves de los antitiroideos.

03

Hipotiroidismo en recién nacido de madre con enfermedad de Graves Basedow

*Maria del Rosario Montero Alonso.
Hospital Son Llàtzer.
Palma de Mallorca. Islas Baleares.*

La enfermedad de Graves (EG) es una enfermedad tiroidea autoinmune con consecuencias importantes potenciales para el feto y recién nacido (RN).

Hasta un 22% de hijos de madres con EG que precisan tratamiento antitiroideo hasta el final de la gestación, pueden presentar hipertiroidismo.

Excepcionalmente el RN hijo de madre con EG desarrolla hipotiroidismo central transitorio si el hipertiroidismo materno ha sido mal controlado.

Además el paso transplacentario de fármacos antitiroideos puede inhibir la función tiroidea y provocar un hipotiroidismo primario.

En estas pacientes, es fundamental mantener la T4L en límite superior de la normalidad o en niveles de leve hipertiroidismo. Al nacimiento los antitiroideos son eliminados del organismo en pocos días mientras que los anticuerpos anti-TSHR persisten más tiempo.

Se presenta un caso de hipotiroidismo primario por paso transplacentario de antitiroideos. El paciente asocia micropene.

RN de 41 semanas de gestación. Madre procedente de China. Controlada desde semana 20 en endocrinología por hipertiroidismo. Se inició tratamiento con Carbimazol hasta final de gestación. Al inicio del control: Ac TSI, Ac antitiroglobulina y Ac antiperoxidasa: positivos.

Control hormonal previo a parto; TSH <0,0025 μU/L; FT3: 3,59 pg/mL; FT4: 1,10 ng/dL.

Antropometría neonatal normal.

En exploración neonatal, micropene con testes palpables, sin otras alteraciones; Hormonas tiroideas a las 72 horas por antecedentes maternos: TSH: 52,2 uU/ml; T4L: 0,90 ng/dL; Ac antitiroglobulina y anti receptor TSH: Negativos; Ac antiperoxidasa: 40,14 UI/ml (positivos)

Recibió tratamiento con levotiroxina durante tres días; controles de hormonas tiroideas normales también tras suspensión del tratamiento. Ecografía tiroidea normal; gammagrafía : hipercaptación difusa.

Test de HCG: adecuada función testicular, elevación de testosterona, y crecimiento de pene. GH, gonadotropinas, inhibina B y hormona antimulleriana también fueron normales. Cariotipo: 46 XY.

Actualmente, dos meses de vida, función tiroidea se mantiene normal.

04

Hipogonadismo hipergonadotropo neonatal

*Maite Echeverría Fernández.
Hospital Universitario Rey Juan Carlos.
Mostoles. Madrid.*

Varón de 1 mes de edad remitido desde maternidad por presentar testes en bolsa escrotal pero de pequeño tamaño.

Exploración física: fenotipo normal, pene 2,5 cm, testes de pequeño tamaño en bolsa escrotal, rugosa pero poco desarrollada. Antecedentes personales: Embarazo controlado y normal. EG 39+6, PRN 3.195 g, LRN 49 cm PC 34 cm. Padres procedentes de Rumanía, no consanguinidad.

Pruebas complementarias:

-Analítica (4 mdv): FSH 141,35 mUI/ml, LH 19,84 mUI/ml, IGFBP-3: 2,36 µg/ml, Testosterona 0,29 ng/ml (2,41-8,27), Testosterona libre estimada 2,39 pg/ml, IGF-I 48,10 ng/ml, SHBG 99,20 nmol/l (13 – 71), Hormona anti mulleriana 0,27 ng/ml, Inhibina B 35 pg/ml, TSH 1,99 µUI/ml, T4 libre 1,44 ng/dl, Androstendiona Delta-4 <0,30 ng/ml (0,6-3,1), ACTH 21,20 pg/ml, Cortisol 14,34 ug/dL, Hidroxiprogesterona 17-alfa 0,20 ng/mL, Dehidroepiandrosterona Sulfato: <15,0 µg/dl (80 – 560), PRL 12,45 ng/ml.

-Cariotipo: 46XY normal

-Ecografía abdominal y ecocardiografía: normal

En revisiones posteriores se objetiva disminución progresiva del tamaño testicular, siendo el derecho de 0,5 cm³, acintado y en bolsa, y el teste izdo, más pequeño, en canal inguinal que no desciende a maniobras habituales. Se realiza ecografía testicular 1 mes más tarde que muestra el testículo derecho en canal inguinal, de 10 x 5 x 9 mm con ecogenicidad levemente heterogénea, globalmente disminuida, sin identificarse el teste izdo.

A los 12 meses de edad, con el diagnóstico de criotorquidia se realiza laparoscopia exploradora con exéresis restos testiculares izquierdos y orquidopexia derecha. Estudio anatomo-patológico: tejido fibroadiposo con hipoplasia tubular difusa y calcificaciones. No hay células germinales.

En la actualidad tiene 17 meses de edad, con un desarrollo ponderoestatural y psico-

motor normal, pendiente de estudio genético mediante array-CGH.

Conclusión:

El diagnóstico de hipogonadismo hipergonadotropo en el periodo neonatal es infrecuente. Realizar una exploración física minuciosa en el recién nacido es fundamental para el diagnóstico precoz de esta entidad.

05

Hipopituitarismo. Una causa poco frecuente de retraso psicomotor

Marta López Úbeda.

Hospital Barbastro.

Barbastro. Huesca.

El hipopituitarismo suele diagnosticarse en período neonatal, pero en ocasiones, su primera manifestación puede ser un retraso psicomotor en lactantes.

Caso clínico 1) Recién nacida mujer a término, controlada por aumento craneal del diámetro biparietal, ventriculomegalia y retraso psicomotor. A los 21 meses presenta longitud 70,3cm(—4,8DE) y peso 6,9kg(—3,71DE), baja velocidad de crecimiento y estudio analítico hormonal compatible con déficit de hormona de crecimiento, con resto del eje hipotálamo-hipofisario normal.

En estudio genético(arrays-CGH): delección 1q25.2, asociado a haploinsuficiencia del gen LHX4.

A los 23 meses de edad presenta T4-libre 0,51ng/dl (VN:0,58-1,64), TSH 0,97UI/ml (VN:0,34-5,6) iniciándose tratamiento con levotiroxina con mejoría clínica.

En la RMN, aumento del sistema ventricular lateral bilateral, colpocefalia e hipoplasia hipofisaria en situación anatómica.

2) Recién nacido varón a término, con hipoglucemia sintomática al nacimiento, ictericia mucocutánea tratada, escasa succión e hipotonía cervicoaxial llamativa, con estudio normal.

A los 12 meses ante retraso psicomotor presenta T4-libre 0,50ng/dl (VN:0,58-1,64), TSH 2,34UI/ml (VN:0,34-5,6) iniciándose tratamiento con levotiroxina con mejoría clínica. Resto del eje normal. Presenta escroto hipoplásico, testes en ascensor y longitud del pene en el límite bajo de la normalidad. A los 2 años, refiere cuadro de astenia importante tras juegos, somnolencia con torpeza y caídas frecuentes, presentando un cortisol 2,71pg/dl (VN:5-25) con ACTH 7,7pg/ml (VN:5-46) e iones normales, por lo que se inicia tratamiento sustitutivo con hidrocortisona con mejoría clínica. En la RMN presenta hipoplasia moderada de adenohipófisis, neurohipófisis ectópica localizada en la eminencia media y agenesia completa del tallo hipofisario (figura 1). Estudio genético negativo.

Comentarios: El diagnóstico de sospecha es clínico, con una expresión variable y he-

terogénea en función de la severidad y del número de hormonas alteradas, y de la rapidez de inicio del cuadro. Es fundamental sospecharlo para conseguir un diagnóstico lo más precoz posible, que limite el retraso neurocognitivo que suele acompañar a esta enfermedad.

06

Hipoparatiroidismo en síndrome de delección 22q11

Irene Saiz Rodríguez.
Hospital Infantil La Paz.
Madrid.

Introducción:

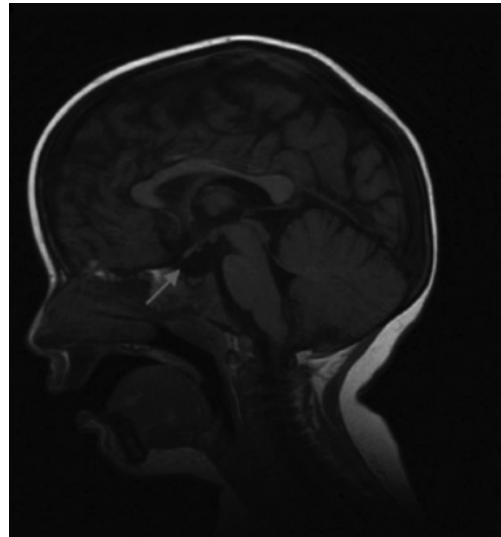
El síndrome de delección de 22q11 (22qDS) es un desorden genético asociado a retraso madurativo, alteraciones craneofaciales, defectos cardíacos congénitos, grados variables de inmunodeficiencias y endocrinopatías, entre ellas el hipoparatiroidismo.

Caso clínico:

Niño de 16 años en seguimiento por nuestro servicio desde los dos meses de vida.

Presenta 3 crisis de hipertensión de miembros, trismus y cianosis secundario a hipocalcemia (cifra mínima: 5.7 mg/d) desde las 12 horas de vida. Derivado a nuestro servicio a los 47 días de vida por hipocalcemia mantenida a pesar de tratamiento con calcio oral (288mg/día) y Rocaltrol (0,03 mcg/kg/día).

Dada la presencia de hipocalcemia e hiperosforemia con hipoparatiroidismo y rasgos dismórficos, se solicita estudio genético en el que se objetiva microdelección intersticial de cromosoma 22 a nivel de 22q11.2. En estudio inmunológico presenta linfopenia de linfocitos CD3, CD4 y CD8 con actividad funcional normal.



Durante su evolución persiste hipoparatiroidismo y desde el año de vida presenta nefrocalcinosis bilateral secundario a episodios de hipercalcemia e hipercalciuria, por lo que se inició tratamiento con tiazidas. Ha presentado varios episodios de hipocalcemia leve consistentes en parestesias y una crisis de tetania grave que precisó aportes de calcio intravenoso en 2013. Actualmente en tratamiento con calcio oral, rocaltrol y tiazidas, manteniendo niveles de calcio sérico en límites bajos de normalidad para evitar aumento de hipercalciuria. Presenta hipotiroidismo en tratamiento con Eutirox (50 mcg/día) y se sigue en neurología por déficit de atención y en traumatología por cifoescoliosis.

Comentarios.

La hipocalcemia en el 22qDS está causada por hipoparatiroidismo secundario a aplasia o hipoplasia de las glándulas paratiroides. La prevalencia y las características de la misma tras el periodo neonatal no están bien documentadas, si bien parece existir asociación entre la hipocalcemia neonatal y el desarrollo de hipoparatiroidismo permanente.

07

Estudio de un caso de hipercalcemia neonatal

Rosa María Sánchez-Dehesa Sáez.
Hospital de Madrid Puerta del Sur.
Móstoles. Madrid.

La hipercalcemia hipocalciúrica familiar (HHF) se debe a una mutación que insensibiliza al CaSR (receptor-sensor del calcio). Resulta importante establecer el diagnóstico por su buen pronóstico y no precisar tratamiento quirúrgico, a diferencia del hipoparatiroidismo primario.

Caso Clínico:

Mujer de 2 años y 7 meses remitida desde

consultas de Neonatología tras objetivar hipercalcemia leve persistente desde el nacimiento. Asintomática.

Antecedentes personales: embarazo cursó con detección de calcificaciones abdominales intraútero. Parto normal. PRN: 2,590 Kg. LRN 47 cm. Vitamina D en el primer año de vida.

Antecedentes familiares: padre: hipercalcemia en la infancia (calcio total 10,8 mg/dL; calcio iónico 1,37 mmol/L; ecografía abdominal normal). Madre: Sana. Abuela paterna y hermano: hipercalcemia. Refieren que la abuela presenta cólicos renales múltiples y está pendiente de valoración para paratiroidectomía. Hermana materna y paterna: hipotiroidismo.

En el estudio inicial presenta: Bioquímica normal salvo calcio total de 11,8 (8,2-10,6) mg/dL, calcio iónico 1,51 (1,15-1,29) mmol/L. PTH 10,3 (7-53) pg/mL. TSH 7,52 mCU/mL, T4 libre 1,26 ng/mL. Resto de parámetros (fósforo, magnesio, gasometría venosa, vitamina D) normales. Urianálisis normal con índice Ca/Cr 0,17 mg/mg. Ecografía abdominal: normal. Ecografía tiroidea y gammagrafía paratiroidea sin alteraciones.

Dados los antecedentes familiares descritos y los datos clínicos, se realiza secuenciación Sanger del gen CASR objetivándose que tanto la paciente como el padre y abuela presentan: mutación en heterocigosis en el exón 5 (c.1394G>A; p.Arg465Gln) compatible con diagnóstico de HHF.

Durante su seguimiento mantiene hipercalcemia leve, sin otras complicaciones. A los 4 años de edad comienza tratamiento con levotiroxina tras constatar hipotiroidismo primario no autoinmune. Talla y peso en percentil normal (P25-50). Desarrollo puberal normal.

Conclusión:

Ante cuadros persistentes de hipercalcemia leve, PTH normal o ligeramente aumentada con hipo o normocalciuria, debemos realizar el estudio del gen CASR.

08

Hipertiropinemia transitoria

*María Carmen Rodríguez Pérez.
Hospital Francesc de Borja de Gandía.
Gandía. Valencia.*

Introducción.

El interés del caso presentado radica en la existencia de controversia en la literatura científica sobre las recomendaciones de cribado de la función tiroidea en la gestación y en el periodo neonatal. Éstas últimas cambiaron en la Comunidad Valenciana recientemente.

Caso clínico.

Recién nacida de 17 días que acude a la consulta de Endocrinología remitida desde la maternidad para control por hipotiroidismo materno. Antecedentes personales: Recién nacida a término. 38 semanas de edad gestacional. Peso al nacimiento 3.360 g, L 50 cm. Exploración al nacimiento normal. Antecedentes familiares: Madre de 30 años en tratamiento con antitiroideos, último análisis normal. Padre vive sano. No hermanos. Refieren normalidad clínica. Exploración clínica normal. Índice de Letarte 0. En análisis hormonal a los 15 días. TSH 15, T4L 1,2, anticuerpos antitiroideos negativos. Ecografía tiroidea: Tiroides de morfología normal, *in situ*. Se pauta tratamiento con Levotiroxina 12,5 mcg/día. En control a los 15 días, TSH 12, T4L 1,1. Se sube la dosis a 25 mcg/día con buena evolución posterior. Normalización de la función tiroidea que permite disminuir la dosis de tratamiento hasta retirar antes del año de edad. Actualmente con 2 años de edad, permanece con

función tiroidea normal, asintomática y con desarrollo psicomotor adecuado.

Conclusiones.

Se trata de un caso de hipertiropinemia transitoria con buena evolución. Se pretende mostrar la importancia de un buen control de la función tiroidea, principalmente en situaciones especiales. Siendo necesario un diagnóstico precoz y un tratamiento adecuado de las alteraciones de la función tiroidea para asegurar un adecuado desarrollo psicomotor. El cribado neonatal de la Comunidad Valenciana permite la detección del hipotiroidismo primario. En casos de patología materna previa al embarazo, hipotiroidismo autoinmune, dishormonogénesis o tratamiento con antitiroideos, como en el caso que se presenta, se recomienda un control a los 2-3 semanas de vida por el pediatra pertinente.

Eje adrenal, metabolismo calcio-fósforo

09

Hiperplasia suprarrenal congénita no clásica por déficit 3 β-hidroxiesteroido deshidrogenasa

*Ana Belén Ariza Jiménez.
Hospital Santa Bárbara.
Puertollano. Ciudad Real.*

Existen entidades de insuficiencia suprarrenal raras, que no son captadas por el screening neonatal, y que no cuentan con criterios clínicos aceptados para el diagnóstico, lo que supone una mayor dificultad en su detección.

Presentamos un lactante de 3 meses que acude a consulta remitida por su pediatra por clitoromegalia desde el nacimiento, sin otros síntomas asociados. En tratamiento con domperidona desde el mes de vida por

reflujo gastroesofágico sin otros antecedentes personales de interés. Los padres no toman ningún fármaco o crema androgénica. Madre con quiste ovárico e hipercolesterolemia familiar. Rama paterna con obesidad, hipotiroidismo y DM2. La exploración del paciente es normal salvo clítoris de 2cm de largo x 1cm ancho y uretra en la base. No hiperpigmentación. No góndadas palpables. Introito vaginal normal. En analítica presenta potasio en límite alto, sodio, renina, aldosterona, testosterona y ACTH y cortisol basal normal, y estradiol, 17OHP, 17OHpregnenolona, DHEAS y A4 elevados. El test de estímulo con ACTH revela 17OHpregnenolona basal y ratio DHEA/A4 basal elevados y DHEA/A4 aumentado tras estímulo. La ecografía muestra suprarrenales normales, ovarios y útero estimulados para su edad con ecoestructura endometrial y múltiples folículos pequeños. Volumen ovárico 0,8 cm³ y útero 0,7 cm³. En la genética muestra mutación en la región promotora de ambos alelos del gen 3BHSD2 e inicia tratamiento con hidrocortisona a 10mg/m²/día.

A pesar de ser una entidad rara, la hiperplasia suprarrenal congénita no clásica por déficit de 3 β -hidroxiesteroido deshidrogenasa debe de tenerse en cuenta en el diagnóstico diferencial de virilización.

10

Síndrome pierde sal. Cuando los niveles de aldosterona nos hacen dudar

Pablo Ruiz Ocaña.
Hospital Universitario Puerta Del Mar.
Cádiz.

Recién nacido a término y peso adecuado a su edad gestacional de 15 días de vida derivado a nuestra Unidad de Neonatología por deshidratación hiponatrémica grave. A su llegada presenta regular estado general, mu-

cosas secas, pliegue positivo. No dismorfias, genitales masculinos normoconfigurados con testes palpables en bolsa. Se confirma hiponatremia con valores de sodio 116 mg/dl, potasio 8,11 mg/dl, cloro 86 mEq/l y gasometría con PH 7,27, HCO₃ 17, EB -6. En orina Sodio 67 mmol/l, sin signos de infección.

Se extrae en ese momento muestra crítica hormonal y se inicia tratamiento con sueroterapia y corrección electrolítica intravenosa, consiguiendo y manteniendo un ionograma normal durante su ingreso. El estudio ecográfico renal fue normal.

Se recibe un valor de Aldosterona de 753,0 pg/ml (VN 25,2-392) y, aun pendientes de recibir otras determinaciones, dada la buena evolución del paciente con la terapia de corrección iónica se realiza el diagnóstico de presunción de pseudohipoaldosteronismo.

El paciente realiza una nueva deshidratación hiponatrémica y en ese momento recibimos el resto de determinaciones solicitadas en la muestra crítica con Cortisol de 5,28 mcg/dl y 17-OH-Progesterona de 28,60 ng/ml. Se inicia corrección iónica y terapia hormonal sustitutiva con gluco y mineralocorticoides, que se mantiene a fecha de hoy sin incidencias, habiendo mostrado el estudio genético alteración en el gen 21 hidroxilasa, apoyando el diagnóstico de Hipoplásia Suprarrenal Congénita.

Conclusiones

Este y otros pacientes diagnosticados en nuestra Unidad, así como otros descritos en la literatura con mutaciones graves del gen 21 hidroxilasa muestran niveles muy elevados de Aldosterona. Las técnicas analíticas normalmente utilizadas en nuestros laboratorios pueden sufrir reactividad cruzada cuando los precursores presentan niveles muy elevados, mostrando resultados equívocos que pueden conducir a un diagnóstico y actitud terapéutica erróneos.

El genotipado del 21 hidroxilasa será fundamental para un diagnóstico de confirmación definitivo.

11

Tratamiento con dexametasona prenatal en niña con hiperplasia suprarrenal congénita

*Maria Sanz Fernández.
Hospital Gregorio Marañón.
Madrid.*

Introducción:

La sobreexposición a los andrógenos fetales produce virilización de los genitales externos en las niñas afectas de formas clásicas de hiperplasia suprarrenal congénita (HSC) por déficit de 21-hidroxilasa (21-OHD). El tratamiento prenatal con dexametasona antes de la 9 semana de gestación podría evitar la virilización.

Caso clínico:

Familia cuyo caso índice es un hijo varón diagnosticado de forma clásica de HSC 21-OHD (alelo paterno: mutación 655G del intrón 2 y delección de 8 pares de bases del exón 3; alelo materno: conversión grande del gen CYP21A2). Ambas mutaciones conllevan un grado severo de virilización.

Tras confirmación de un segundo embarazo, la madre inicia tratamiento con dexa-

metasona (23µg/kg/día) en la semana 4+5. La biopsia corial confirma feto mujer afecto por la misma mutación, por lo que continúa tratamiento hasta final de gestación.

A las 31 semanas, se produce parto prematuro por rotura de membranas. Al nacimiento la niña pesa 950g (-2,06DE) y mide 35,5cm (-0,47DE). Presenta genitales femeninos con clítoris normal y labios menores protuberantes, acordes a su prematuridad. A los 16 días de vida, comienza con poliuria, hiponatremia (133mmol/l), potasio 3,2mmol/l y 17OHP máxima 163,9µg/L. Se trata con hidrocortisona, 9αfludrocortisona y ClNa. Es dada de alta a los 70 días de vida con peso 2060g.

Los efectos secundarios en la madre fueron: ganancia de 16 kg, acné facial y estrías abdominales. Al igual que en su primer embarazo, presentó diabetes gestacional. La insuficiencia suprarrenal secundaria se recuperó a los 3 meses del parto. No se detectaron síntomas depresivos.

Conclusiones:

Este tratamiento se plantearía cuando existe riesgo documentado de tener un hijo afecto de una forma severa virilizante. La prematuridad y el bajo peso al nacer podrían ser efectos secundarios del mismo. La relación riesgo/beneficio parece ser positiva, pero se aconseja un seguimiento estrecho por un equipo multidisciplinar."



12

Hiperplasia suprarrenal congénita: distinta expresividad clínica entre hermanos

*Verónica Sánchez Escudero.
Hospital Universitario Severo Ochoa.
Leganés. Madrid.*

Mujer de 3 meses que acude por hipertrofia de clítoris.

Antecedentes familiares: padres consanguíneos (primos hermanos) y un hermano de 6 años, sanos.

Antecedentes personales: embarazo y parto normales con antropometría adecuada para edad gestacional. Ingreso en UCI neonatal por distrés respiratorio tipo II e hipoglucemia precoz. Pruebas metabólicas normales. No otros antecedentes de interés.

Evolución: se objetiva hipertrofia de clítoris (sin sobrepasar labios mayores) y mínimo vello pubiano liso (Tanner I). Pruebas complementarias: 17 hidroxiprogesterona 143 ng/ml (0,07-1,7 ng/ml), 11-deoxicortisol 73 ng/ml (0-8 ng/ml), DHEAS 24,6 mcg/dl (33,9-280 mcg/dl), androstenodiona 5,49 ng/ml (0,3-3,5 ng/ml) y testosterona 80,98 ng/dl (14-76 ng/dl), bioquímica y hemograma normales. Ecografía abdominal: no alteraciones significativas con útero y anejos normales. Estudio genético molecular CYP21A2: mutación puntual p.Ile172Asn en homocigosis (descartada hemizigosis por delección), confirmándose la forma virilizante simple de HSC por déficit de 21-hidroxilasa. Se inició tratamiento con hidrocortisona mejorando la sintomatología.

Ante dicho diagnóstico se valora a su hermano. Exploración física: pubarquia II, genitales externos masculinos normales y testes de 2 ml de Prader. Pruebas complementarias: edad ósea de 11 años y medio (Greulich y Pyle). Estudio hormonal: 17 hidroxiprogesterona 203 ng/ml, DHEAS 361 mcg/dl, androstenodiona 19,5 ng/ml y testosterona 235 ng/dl. El estudio genético confirma el mismo genotipo CYP21A2 y diagnóstico que en su hermana. A los pocos meses, iniciado el tratamiento corticoideo, se objetivan testes 4 ml Prader y pruebas complementarias compatibles con pubertad precoz. La RMN hipofisaria muestra aumento de la glándula sin lesiones sugestivas de microadenoma por lo

que se añade tratamiento con análogo de GnRH, remitiendo la clínica y la alteración hipofisaria.

Conclusión: la forma de hiperplasia suprarrenal congénita descrita puede presentar distintos fenotipos como en el caso de estos hermanos, pasando más desapercibida en el varón y, por tanto, con diagnóstico tardío y peor pronóstico.

13

Sospecha de pseudohipoparatiroidismo en un niño de 7 años

Cristina María Alfaro Iznaola.

Hospital Universitario de Fuenlabrada.

Fuenlabrada. Madrid.

Introducción

El pseudohipoparatiroidismo (PHP) engloba un grupo de enfermedades endocrinológicas que cursan con hipocalcemia, hiperfosfatemia y aumento de hormona paratiroidea (PTH) secundarias a una resistencia a la acción de la PTH en los órganos diana causada, generalmente, por defectos en la subunidad α ; de la proteína

TABLA 1. Tipos de pseudohipoparatiroidismo

	Fenotipo AHO*	Resistencia hormonal	Ca sangre	P sangre	AMPc orina (infusión PTH)	Actividad GSα	Defecto genético en el locus GNAS
PHP 1A	Sí	Múltiple	↓	↑	↓	↓	Mutación inactivante en alelo materno del gen GNAS
PHP 1B	No	PTH (TSH)	↓	↑	↓	N	Pérdida de metilación en locus GNAS
PHP 1C	Sí	Múltiple	↓	↑	↓	N	Mutación inactivante en alelo materno del gen GNAS
PHP 2	No	PTH	↓	↑	↑	N	No
PPHP**	Sí	No	N	N	↑	N/↓	Mutación inactivante en alelo paterno del gen GNAS

*Osteodistrofia hereditaria de Albright

**pseudopseudohipoparatiroidismo

G estimuladora (GS α) codificada por el gen GNAS. Existen tres formas clínicas de PHP según el fenotipo, niveles fósforo-calcio sanguíneos, PTH sérica, resistencia a otras hormonas, mutación del gen GNAS y respuesta a AMPc urinario tras administrar PTH exógena (tabla 1).

Caso clínico

Varón de 7 años y 10 meses remitido por hipocalcemia (7,5mg/dL, N:8,5-10,8) e hiperfosfatemia (7,8mg/dL, N:4-7), asociadas a astenia y torpeza motora. No espasmos musculares. Dentición tardía. Además CK 421U/L (N:20-171). No determinaciones previas de calcemia. ECG normal.

Exploración física: Peso: 27,7 kg (p49, -0,03 DE). Talla: 129,5 cm (p59, 0,23 DE). IMC: 16,52 % (p45, -0,13 DE). T.diana: 170,5 ± 5 cm (p14, -1,09 DE). Facies redondeada y motilidad fina disminuida, resto normal.

Antecedentes personales: seguimiento en Neuropediatría por retraso psicomotor y convulsiones febriles y en Sindromología por macrocefalia y rasgos torpes. Padres con fenotipo normal.

Ante la sospecha de pseudohipoparatiroidismo se solicitan calcio corregido 5,9mg/dL (iónico 0,72mmol/L), fosfato 7,8mg/dL, PTH 1230pg/mL, vitamina D 28ng/mL y TSH 3,748mcUI/mL (N: 0,4-5,5). Edad ósea: 8 años y 6 meses (G&P), no alteraciones morfológicas. Inicia tratamiento con carbonato cálcico oral (34mg/Kg/día) y calcitriol oral (0,02mg/Kg/día). Solicitado estudio genético molecular de pseudohipoparatiroidismo.

Comentarios

La sospecha diagnóstica de pseudohipoparatiroidismo debe plantearse ante el hallazgo de hipocalcemia, hiperfosfatemia y elevación de PTH. Existen diferentes tipos en función de la presencia o no de fenoti-

po Albright (talla baja, obesidad, cara redondeada, braquidactilia, calcificaciones ectópicas y/o retraso mental) así como de resistencia a otras hormonas que actúan a nivel de la proteína GS α ; (TSH, gonadotropinas y GHRH).

14

Endocrinología neonatal: anomalías de la diferenciación sexual en el recién nacido

Estela Gil Poch.

Hospital Materno Infantil de Badajoz.
Badajoz.

Las anomalías de la diferenciación sexual (ADS) son consecuencia de alteraciones congénitas en alguna de las etapas del desarrollo fetal fundamentales para el desarrollo normal del sexo genético, del sexo gonadal y/o del sexo genital interno o externo. Su frecuencia es inferior a 1/2.000 recién nacidos y son de etiología monogénica en su mayor proporción.

Estas patologías, comporten o no un "estadio intersexual", se clasifican según el cariotipo (anómalos, 46XX y 46XY).

El diagnóstico molecular ayuda a elegir la asignación de sexo y las posibilidades terapéuticas.

El diagnóstico y tratamiento de estas patologías debe ser multidisciplinario, implicando a pediatras, endocrinólogos, genetistas, bioquímicos, radiólogos, cirujanos pediátricos, anatopatólogos y psicólogos/psiquiatras.

El caso clínico que se presenta se trata de un recién nacido a término que presenta en la exploración inicial genitales ambiguos (clítoris peneano, labios escrotalizados y seno urogenital único), con una sospecha prenatal de hipertrofia de clítoris.

Se inicia estudio con niveles de 17OHP, glucosa, gasometría, y estudio hormonal normales. Ecografía abdominal con suprarrenales normales, identificando útero y vagina pero no ovarios, y ecocistografía en la que se observa seno urogenital. Ecografía cerebral normal.

Se realiza estudio genético con cariotipo y FISH en sangre periférica en el que hallan 4 líneas celulares (46XX, 47XXY, 45X0 y 47XXX), que posteriormente se confirman en cariotipo gonadal (46XX/47XXY). Cariotipos paternos normales.

A la vista del resultado de las pruebas complementarias, se informa a los padres de cariotipo mixto con predominio de 46 XX, por lo que deciden sexo femenino para la paciente y es intervenida al año de vida para realización de cirugía feminizante, y gonalectomía bilateral, catalogadas tras estudio anatomopatológico como ovotestes.

Diagnóstico: ADS con cariotipo anómalo y quimera ovotesticular, en paciente con ambiguïedad genital al nacimiento y asignación de sexo femenino.

15

Déficit de ACTH como forma de presentación de pseudohipoparatiroidismo 1A

Nadya Katherine Jaimes Fajardo.
Hospital Vall d'Hebron.
Barcelona.

Niño de 6 años con antecedente de déficit de ACTH e hipotiroidismo periférico que presenta hipocalcemia.

Antecedentes familiares: no relevantes, no consanguinidad.

Antecedentes personales: RNAT. PN 2.100g (-2,6 DE). Talla 42cm (-4,4 DE). Pre-

senta alteraciones fenotípicas inespecíficas e hipotonía. Genitales externos normales. Cariotipo, ecografía abdominal y ecocardiografía normales. RMN agenesia parcial de cuerpo calloso.

-Déficit de ACTH e hipotiroidismo periférico: hipoglucemias asintomáticas en periodo NN inmediato con hiperinsulinemia (17mU/L) e hipocortisolismo (2,16 mcg/dL). Estudio hipotálamo-hipofisario: ACTH 16 pg/mL, TSH 22,1 mUI/L, T4L 0,86 ng/dL y T3L 74,4 ng/dL. Se inicia hidrocortisona y levotiroxina. Las hipoglucemias desaparecen con hidrocortisona y se atribuyen a hiperrinsulinismo transitorio con posible déficit de ACTH asociado.

A largo de su evolución se revalora el eje hipofiso-adrenal en tres ocasiones objetivándose valores de cortisol basales <3 mcg/dL y ACTH <25 pg/mL.

Actualmente tratamiento con levotiroxina (25 mcg/día) e hidrocortisona (8 mg/m²/día). Ecografía tiroidea normal.

-Meduloblastoma dermoplásico diagnosticado a los 11 meses. Recibe tratamiento quirúrgico y quimioterápico. Presenta como secuelas tetraparesia espástica y retraso psicomotor grave. Actualmente enfermedad oncológica estable.

-Obesidad progresiva que inicialmente se atribuye a la falta de movilización.

Enfermedad actual

En analítica de control presenta Calcio 8,9 mg/dL, fósforo 4,9 mg/dL y PTH 3,14pg/mL. Función renal normal.

En ingreso previo hipocalcemia asintomática (6,5mg/dL), hiperfosforemia (7.5mg/dL) con PTH elevada (529pg/mL) y vitamina D3 (7,6ng/mL). Recibió tratamiento con calcio y vitamina D con normalización de la calcemia, no controles posteriores.

Exploración física

Peso 24 kg, talla 103 cm(-2.9DE), obesidad, cuello corto, cara redondeada, braquidactilia de manos y pies, microbraquicefalia. Prepuberal. Tetraparesia espástica.

Exploraciones complementarias

Estudio gen GNAS1: cambio en heterocigosis (p.R232C; c.694C>T).

Comentarios: el déficit de ACTH puede ser una manifestación precoz del pseudohipofisaratiroidismo tipo 1A.

La asociación de hipotiroidismo periférico y déficit de ACTH nos debe hacer pensar en síndrome de resistencia hormonal múltiple.

Hipoglucemia y DM, metabolismo calcio-fósforo

16

Hipoglucemia por hiperinsulinismo. A propósito de un caso clínico

Maria Fátima Cabrera Guedes.

Hospital Universitario de Canarias.

Taco, La Cuesta. San Cristobal de la Laguna. Santa Cruz de Tenerife.

Se trata de un recién nacido pretérmino (36 semanas), pequeño para la edad gestacional (1.960 g), talla 49 cm, sexo masculino, hijo de padres sanos, no consanguíneos. Como incidencias, durante el embarazo, la madre presentó diabetes gestacional controlada con dieta.

Ingresa durante el periodo neonatal inmediato tras detección de hipoglucemia de 29 mg/dl, iniciándose sueroterapia con dosis de carga a 5 mg/kg/min y precisando aumento progresivo de los aportes hasta 14 mg/kg/min (suero glucosado al 17,5%).

Dados los elevados requerimientos de glucosa endovenosa, se pauta hidratos de carbono de lenta y diazóxido oral (hasta 12 mg/Kg/día), con adecuada respuesta.

En las pruebas complementarias realizadas, se constata hiperinsulinismo (insulina basal 2,90 micromU/ml con glucemia de 30 mg/dl), péptido C 0,78 ng/ml, TSH 5,45 µU/ml, T3L 4,02 pg/ml y T4L 1,63 ng/dl, anticuerpos antitiroglobulina y antiperoxidasa negativos, cortisol, ácido láctico, amonio y estudio del metabolismo intermedio normales.

Se da el alta clínica tras 39 días de ingreso hospitalario y se continua el seguimiento en consultas externas de Neonatología. En los sucesivos controles clínicos el paciente se mantiene asintomático con adecuada ganancia pondero-estatural y exploración neurológica anodina. Presenta, además, controles de glucemia dentro de los límites de la normalidad, por lo que se lleva a cabo pauta descendente de Diazóxido hasta su suspensión.

Actualmente, a la edad de 18 meses, se mantiene euglicémico y con desarrollo psicomotor normal.

17

Diabetes neonatal: impacto de la genética en el tratamiento

Carolina Jiménez Alcántara.

Hospital Quirón.

Málaga.

Introducción: Los canales de K-ATP dependientes, son claves para la regular la secreción de insulina por las células B-páncreas. Presentamos el 2º caso descrito de diabetes neonatal permanente por mutación "c.533A>C, p. (Lys185Gln) en el exón 1 del gen KNJ11.

Caso clínico: Lactante mujer de 1,8/30 meses que ingresa en UCI por cetoacidosis diabética grave.

Antecedentes Maternos-Obstétricos: IVE a la semana 20 por agenesia mandibular. Embarazo natural controlado, CIR desde la semana 20 de gestación. Cariotipo por amniocentesis normal. RNAT: 39+3 s. PRN: 2.146 gr (p<1, -2,9 DE). LRN: 45 cm (p<1, -2,77 DE). PC: 33 cm (p18, -0,95 DE).

Antecedentes familiares: padres sanos sin antecedentes familiares de interés.

Exploración física: P: 2600gr. Mal estado general. Datos de deshidratación moderada-severa (surcos orbitarios, sequedad de mucosas orales y conjuntivales, no signo del pliegue). Respiración de Kussmaul. Hipotonía leve. Resto normal

Estudios complementarios: Glucemia venosa: 900 mg/dl, pH 6,93, pCO₂ 17,7 mmol/l, HCO₃ 4,6 mmol/l, EB -27,3 mmol/l. Anti-IA2, anti-GAD e ICA fueron negativos. Insulina <2 mU/l, Péptido C <0,05 ng/mL.

Estudio molecular: Mutación de novo en heterozigosis de cambio de sentido "c.533A>C, p. (Lys185Gln) en el exón 1 del gen KNJ11.

Tratamiento: Tras sueroterapia e insulinoterapia intravenosa a dosis iniciales de hasta 1,7 UI/kg/hora remitió el cuadro de cetoacidosis. Posteriormente se inicio tratamiento con insulina subcutánea continua mediante bomba insulina "minimed 640G" y medición continua de glucosa mediante "sensor enlite" medtronic. Al recibir estudio genético se inicia tratamiento con glibenclamida pudiendo suspender insulinoterapia, a dosis 0,37 mg/kg/dia tres veces al día.

Evolución: Desarrollo pondero-estatural y psicomotor normal e hipoglucemias no graves.

Comentarios: Los beneficios evidentes del estudio genético obligan a realizarlo lo más precozmente posible. Incluso plantear tratamiento con sulfonilureas antes de tener los resultados.

18

Síndrome de Rubinstein-Taybi e hiperinsulinismo neonatal

*Maria El Kadaoui Calvo.
Hospital Universitario La Paz.
Madrid.*

Introducción: El Rubinstein-Taybi es un síndrome malformativo poco frecuente. Los pacientes afectos presentan típicamente rasgos dismórficos, microcefalia, retraso del crecimiento postnatal, discapacidad intelectual y primer dedo de pies y manos gruesos. Pueden asociar afectación de distintos órganos. La mayoría de los casos se producen por mutaciones de novo en el gen EP300 (22q13).

Caso clínico: Lactante de 8 meses de vida en seguimiento en nuestra consulta desde los 4 meses por hipoglucemias recurrentes. Recién nacida a término. Embarazo sin incidencias. Madre sin alteraciones glucémicas. Como antecedentes familiares varios tíos- abuelos diagnosticados de diabetes tipo 2. Peso al nacimiento 2.340 g (p12, -1,21DE), longitud 45 cm (p7, -1,54DE) y perímetro cefálico 30,5 cm (p3, -1,91DE). Desde el periodo neonatal inmediato presenta hipoglucemias (mínima de 40 mg/dl) con cetonemia negativa e insulina basal de 4 mcg/ml. Precisa aumento progresivo de aportes de glucosa hasta un máximo de 13 mg/kg/min. Ante la persistencia de hipoglucemias ocasionales (una de ellas coincidiendo con infección respiratoria) se realiza test de ayuno de 13 horas, objetivándose hipoglucemia hipocetósica con test de glucagón positivo. Se inicia tratamiento con

diazóxido a 5 mg/kg/día y realiza tomas frecuentes, con lo que mantiene buen control glucémico posterior. A la exploración física destaca rasgos faciales dismórficos: hiperterolismo, blefarofimosis, nariz afilada prominente, dedo pulgar corto y ancho, micrognatia e hipertricosis. Se sospecha síndrome de Rubinstein-Taybi, que es confirmado al presentar delección del exón 12 al 21 del gen EP300 en el estudio genético. Realiza seguimiento en consultas de Neurología por retraso del desarrollo psicomotor. No se ha objetivado afectación a otros niveles.

Comentarios: Hasta el momento en la literatura ha sido descrito solo un caso de síndrome de Rubinstein-Taybi asociado a hipoglucemia secundaria a hiperinsulinismo transitorio, no pudiéndose confirmar una asociación entre ambas entidades.

19

Defectos congénitos de la glicosilación: presentación de un caso clínico

Cristina Mora Palma.
Hospital Universitario La Paz.
Madrid.

Introducción: Los defectos congénitos de la glicosilación (DCG) son anomalías genéticas que alteran la síntesis, transferencia o unión de restos glucídicos a glucoproteínas y glucolípidos.

Producen heterogeneidad clínica (alteraciones neurológicas, endocrinológicas, gastrointestinales, hepáticas...).

Las manifestaciones endocrinológicas incluyen hipoglucemias no cetósicas, hipocrecimiento, hipotiroidismo, hipogonadismo hipergonadotropo (mujer), criptorquidia (varón), hipocortisolismo e hipocolesterolemia.

La determinación del grado de transferrina glicosilada constituye el método inicial de screening diagnóstico.

Únicamente en tres entidades existe terapia efectiva: deficiencia de fosfomanosa isomerasa (manosa), de transportador de GDP-fucosa (fucosa) y de manosil-transferrasa (butirato).

Caso clínico: Varón de 4 meses. AF sin interés. Al nacimiento peso y longitud normales (p22, -0,8DE), requirió ingreso por trombopenia no filiada.

A los 3 meses presenta hipoactividad, hiporexia, sudoración y retraso ponderoes-tatural (peso-2,88DE; longitud-2,94DE). Se indica ingreso hospitalario por posibles episodios de hipoglucemias.

En la exploración física muestra acúmulo de grasa suprapúbica (Imagen 1), pezones invertidos (Imagen 2), estrabismo, micrognatia, dolicocefalia (Imagen 3), criptorquidia bilateral e hipotonía axial.

Imagen 1



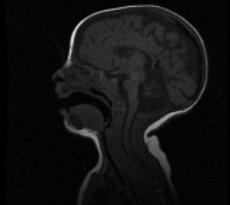
Imagen 2



Imagen 3



Imagen 4



En estudio analítico se objetiva: glucemia 48 mg/dL (cetonemia-), colesterol total 71mg/dL, TSH 12,18uUI/mL (1,1-8,2), T4L 0,96ng/dL (0,89-1,76), cortisol basal 2,1 ug/dL (4,3-22,4). AST 97UI/L, ALT 52UI/L. Prolongación tiempo de cefalina (42,1seg; ratio1,58). Disminución de antitrombinallII, proteínaC y factorXI; aumento de factorVIII y factorXIII.

Cariotipo 46,XY normal. La ecografía muestra ambos testículos en cavidad abdominal, en la RMcerebral se observa atrofia cerebelosa y del cuerpo calloso (Imagen 4).

Ante la sospecha diagnóstica, se solicita test CDT (transferrina deficiente en carbohidratos) con valor de 77,6% (VN:<2.5-3%) siendo compatible con DGC tipo1.

El paciente realiza tratamiento con manosa (500mg/Kg/día), levotiroxina (1,6 mcg/Kg/día) e hidrocortisona (7,7mg/m2/día). Por fallo de medro recibe nutrición enteral mediante gastrostomía, resolviéndose hipoglucemias recurrentes que no se controlaron inicialmente con diazóxido.

Conclusión: Se deben sospechar DCG en pacientes con manifestaciones endocrinológicas (hipoglucemias no cetósicas), alteraciones neurológicas (retraso psicomotor, hipotonía) y digestivas (malabsorción y hepatopatía).

Ante dicha sospecha, está indicado determinar el grado de transferrina glicosilada (cribado) aunque estudios moleculares directos son necesarios como confirmación diagnóstica.

El pronóstico es pobre (20% mortalidad en primeros años de vida).

20

Diabetes mellitus neonatal

Alicia Torralbo Carmona.
Hospital sta Ángela de la Cruz.
Sevilla.

Introducción

La diabetes mellitus neonatal es una entidad poco frecuente que se define por hiperglucemia no controlable en los primeros 6 meses de vida que precisa tratamiento insulínico al menos durante 15 días.

Caso clínico

Neonato a término ingresado en Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales por cardiopatía congénita (coartación de aorta). Al cuarto día de edad es intervenido, precisando nueva reintervención a los 15 días por parálisis diafragmática izquierda.

Desde el nacimiento se constatan hiperglucemias de forma repetida, que alcanzan valores pico tras las intervenciones quirúrgicas. Tras la primera intervención se inicia perfusión de insulina intravenosa para el control de la hiperglucemia, hasta entonces atribuida al estrés.

Tras la estabilización clínica el paciente es trasladado a planta de hospitalización donde continua presentando hiperglucemias de forma persistente a pesar del tratamiento insulínico y de la retirada de la medicación hiperglucemiante.

Por lo que se inicia estudio de diabetes mellitus, resultando:

- Anticuerpos anti-islotes pancreáticos, anti-GAD, anti-IA2 y anti-insulina negativos.
- Fructosamina: normal.
- Peptido C descendido (0,90 ng/ml)

En el estudio genético realizado se detecta una mutación en heterocigosis del gen

KCNJ11 que codifica para la subunidad Kir 6.2 de los canales de potasio de la célula beta, localizado en el cromosoma 11p15, en el exón 1, consistente en pAla161THR, c481G>A. Mutación no descrita previamente.

El tratamiento se pasó a régimen de insulina subcutánea en multidosis y el paciente es dado de alta a domicilio, manteniendo un buen control glucémico.

Conclusión:

Ante una hiperglucemia neonatal que persiste tras descartar la presencia de situaciones de estrés y fármacos hiperglucemiantes se debe iniciar de forma precoz el estudio de diabetes mellitus.

El diagnóstico genético nos permite definir el pronóstico distinguiendo las formas transitorias de las permanentes, y valorar la posibilidad de diferentes tratamientos.

El estudio genético da la opción del consejo genético.

21

Dumping tardío tras cirugía de atresia esofágica: presentación de un caso

*Elena Godoy Molina.
Hospital Materno Infantil de Málaga.
Málaga.*

Introducción

El síndrome de Dumping tardío se caracteriza por hiperglucemia temprana tras ingesta con liberación exagerada de insulina e hipoglucemia pospandrial. En niños, la causa más frecuente es la cirugía del reflujo gastroesofágico; sin embargo, diversas series han publicado su aparición tras corrección de atresia de esófago. Se expone el caso de un paciente con antecedente de atresia de esófago que desarrolló síndrome de Dumping tardío.

Caso clínico

Niño de 2 años que acude a urgencias por crisis convulsiva objetivándose glucemia capilar de 40mg/dl a su llegada. Presenta como antecedentes personales: prematuridad (34 semanas), CIV múltiples y ventrículo derecho de doble cámara pendiente de intervención, traqueomalacia y atresia de esófago tipo long gap con doble fistula traqueoesofágica (tipo III clasificación Vogt) intervenida al tercer día de vida y reintervenida para dilatación de estenosis.

Durante su estancia en planta de hospitalización; se objetivan, tras merienda habitual, hiperglucemia (hasta 206mg/dl) a los 30 minutos e hipoglucemia a los 120 minutos hasta 45mg/dl con hiperinsulinemia relativa en muestra crítica (5,17mcU/mL).

La monitorización transcutánea de glucemia confirma el patrón glucémico referido y la gammagrafía de vaciamiento gástrico muestra retención del trazador en tercio medio-distal de esófago por estenosis del mismo y vaciamiento gástrico inicial rápido (75% del contenido primeros 10 minutos). Tras los hallazgos, se fracciona la ingesta, se eliminan azúcares de absorción rápida y se espesa el alimento con almidón en crudo con resolución de la clínica.

Discusión

El síndrome de Dumping engloba un conjunto de signos y síntomas derivados de un vaciamiento gástrico anormalmente rápido. En pediatría, los síntomas pueden pasar desapercibidos; siendo la hipoglucemia el signo guía para el diagnóstico. Ante síntomas sugerentes, en pacientes intervenidos de cirugía antirreflujo, atresia esofágica, piloroplastia y en portadores de gastrostomía, debería tenerse en cuenta como parte del diagnóstico diferencial.

22

Raquitismo hipofosfatémico ligado a X por mutaciones en PHEX

Julián Martínez-Villanueva Fernández.
Hospital Infantil Universitario Niño Jesús.
Madrid.

El raquitismo hipofosfatémico (RH) engloba un conjunto de síndromes genéticos caracterizados por: afectación de la mineralización ósea, hiperfosfaturia e hipofosfatemia en ausencia de deficiencia de vitamina-D.

Casos

Niña de 21 meses con genu varum simétrico confirmado radiológicamente con tibias varas, desflecamiento metafisario e imágenes "en copa". Niveles normales de magnesio y calcio con una hipofosfatemia grave (2,3mg/dl;4,5-6,7) y FA elevada (528U/L;122-290). RTP disminuida (67,1%). Niveles normales de 25(OH)-vitamina-D y elevados de 1,25di(OH)-vitamina-D (123pg/dl;16-56) y PTH intacta (106pg/ml;11-67). Niveles séricos de FGF-23 elevados (>426U/ml). Diagnóstico confirmado por mutación de novo c.2445G>A(Trp627X), heterocigota, en el exón 22 de PHEX.

Niña de 25 meses con genu varum asimétrico y signos radiológicos similares a los del caso 1. Niveles normales de magnesio y calcio con hipofosfatemia (2,9mg/dl;4,5-6,7) y FA elevada (446U/L;122-290). RTP disminuida (67,5%). Niveles normales de 25(OH)-vitamina-D y 1,25di(OH)-vitamina-D y elevados de PTH intacta (116pg/ml;11-67). Los niveles séricos de FGF-23 elevados (253U/ml;VN<146) y el hallazgo de la mutación c.2301G>A(Gly579Arg), heterocigota, en el exón 17 de PHEX confirmaron el diagnóstico.

En ambos casos se trató con fosfato oral y formas bioactivas de vitamina-D. Tras 2 años de tratamiento, el caso 1 normalizó la

fosforemia (3,6mg/dl) y los niveles de PTH y 1,25di(OH)-vitamina-D evidenciando mejoría clínica y radiológica (figs.1C/1D), aunque desarrolló nefrocalcrosis. En el caso 2, a pesar de un adecuado cumplimiento terapéutico, empeoró la hipofosforemia (2,3mg/dl) con FA elevada (>400U/L) pese a la dosis máxima de fósforo (81mg/kg/día). Clínica y radiológicamente también empeoró precisando hemiepifisiodesis lateral externa en metáfisis tibiales y femorales.

Conclusiones

- En el RH existen diversos genes y modelos de herencia implicados.
- Uno de los mejor conocidos es el RH dominante ligado a X por mutaciones en PHEX.
- Incluso dentro de este subgrupo existe una gran heterogeneidad clínica y evolutiva y la respuesta al tratamiento es variable.

23

Hipoglucemias por hiperinsulinismo en síndrome de Turner

Ana Belén Ariza Jiménez.
Hospital Santa Bárbara.
Puertollano. Ciudad Real.

El hiperinsulinismo congénito 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.

Ingrresa lactante de 6 meses de edad por pérdida de conciencia, clonias de miembros superiores y movimientos rítmicos de los ojos en sala de espera de consulta programada, detectándose glucemia de 45 mg/dl, que mejora con bolo de SG10%.

Inicia suero terapia de mantenimiento con SG5%, presentando hipoglucemias de 37mg/dl a las 4h, que se corrige con nuevo bolo de glucosado, y aumento de ritmo basal a 10mg/kg/min. Presenta glucemia alterna entre 55 y 100 mg/dl, por lo que se aplica microdosis de glucagón, manteniendo glucosa entre 63 y 111 mg/dl. Como antecedentes destaca nacimiento por cesárea a las 34 semanas de gestación por síndrome HELLP durante el embarazo, fusión temprana de suturas en seguimiento y escasa ganancia ponderal en los 2 meses previos al ingreso. No hipoglucemias en etapa neonatal, ni antecedentes familiares de interés. A la exploración presenta P 5,1kg (-3SDS) L 62cm (-1,5SDS), aplanamiento occipital y temporal prominente. No otros rasgos dismórficos.

En analítica se detecta insulina 7,3 mU/ml, cortisol 27,3 mcg/dl, GH 19,5 ng/ml, NH3 121 mcmol/l y cetonemia negativa. Inicia diazóxido a 20mg/kg/día, sin respuesta, comenzando somatostatina a 20 mcg/kg/día también sin mejoría. Se realiza PET y secuenciación de KCNJ11, ABCC8, GLUD1 Y GCK que son negativos. Cariotipo X0, X(Xr). Reinicia tratamiento con diazóxido y se pauta alimentación más frecuente, con buena evolución.

El mosaico de Turner es una causa de hipoglucemia hiperinsulinica, que puede requerir tratamiento.

Diplasias esqueléticas, osteoporosis

24

Haploinsuficiencia SHOX y condrodisplasia braquitefálángica

*Sandra Ortigosa Gómez.
Parc de Salut Mar-Hospital del Mar.
Barcelona.*

Niña de 7 años derivada por telarquia.

Fruto de segunda gestación a término de peso y talla adecuados al nacimiento. Desarrollo psicomotor normal. Sin antecedentes patológicos de interés.

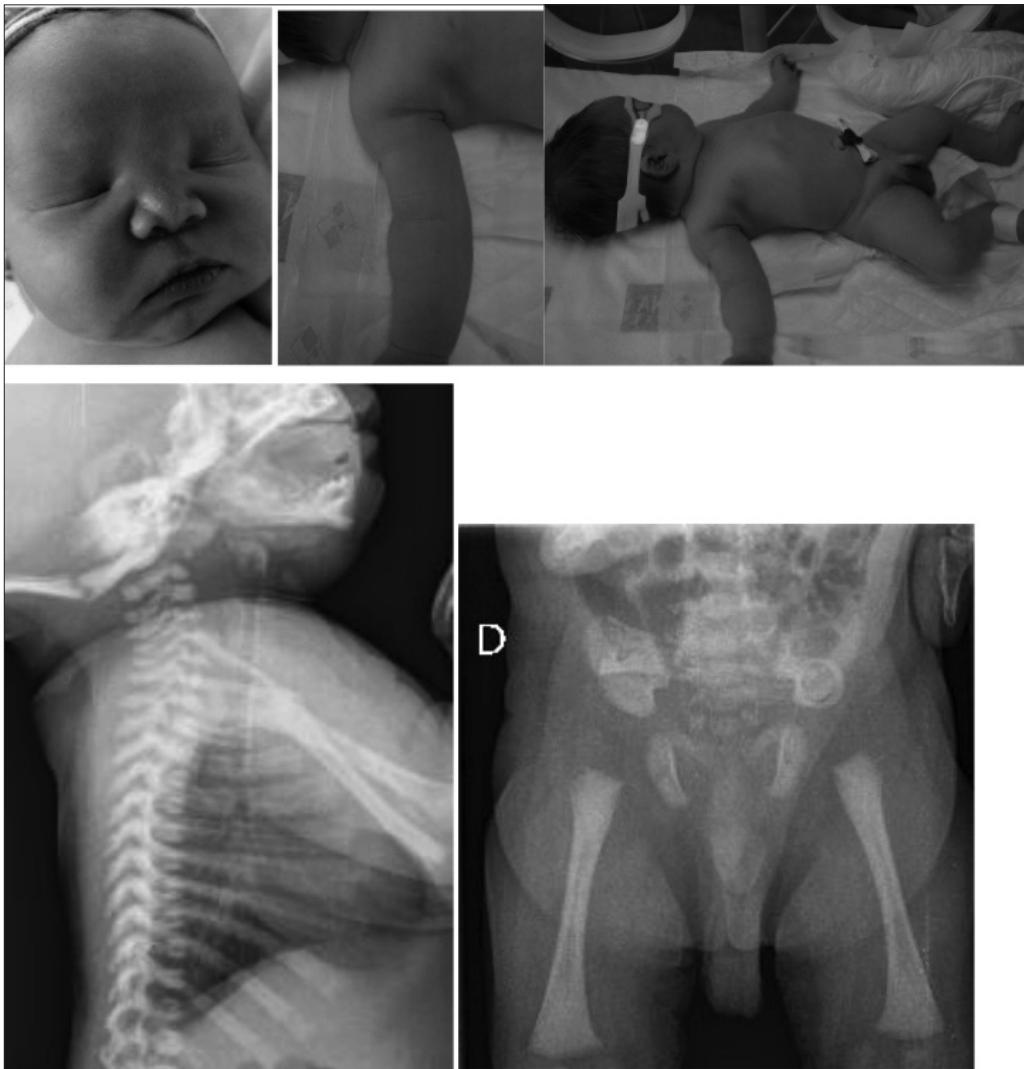
Talla materna 140,7 cm (-3,92DE), menarquia a los 13 años. Talla paterna 162 cm (-2,41DE). Talla diana 146,6 cm (-2,92DE). Antecedentes en rama materna de talla baja. Estudio genético de hipocondroplasia en la madre sin alteraciones del exón 11 del gen FGFR3.

A la exploración presenta peso 24,7 kg (+0,02DE), talla 116,3 cm (-1,14DE). Talla sentada 67,2 cm. Relación talla sentada/talla: 0,57 (+3DE). Braza 113 cm. Longitud antebrazo 15,5 cm (-2,63DE), longitud extremidades inferiores: 54 cm (-3,61DE).

Talla desproporcionada, acortamiento mesomélico. Clinodactilia 5º dedo. Hipoplasia mediofacial y prognatismo. Tanner: S2P1A1.

Se realiza edad ósea, adelantada 1 año respecto a cronológica, análisis sanguíneo con estudio de celiaquía negativo, cariotipo 46,XX, hormonas tiroideas, IGF-I, perfil hepático, renal y lipídico normales. Test de Procrin positivo y ecografía ginecológica puberal, por lo que se inicia tratamiento frenador con análogos de GnRH.

Se solicita estudio de gen SHOX en el que se detecta delección de 3,69 MB en el cromosoma X (banda p22.33) que incluye el gen SHOX y su zona reguladora. La delección también incluye el gen ARSE cuya deficiencia se asocia a condrodisplasia braquitefálángica, un tipo de condrodisplasia punctata no rizomélica que se transmite de forma recesiva ligada al X, que asocia dismorfismo facial (disostosis maxilonasal de Binder), calcificaciones localizadas predominantemente en tarso y extremidades inferiores e hipoplasia de falanges distales. La inteligencia es normal o poco afectada.



La misma delección se detecta también en la madre.

Se inicia tratamiento con rGH (0,035 mg/kg/día) a los 9 años. En el momento actual con 10 años y 11 meses presenta talla de 143 cm (-0,37DE), Tanner S4P4A3, y edad ósea de 13 años.

25

Condrodisplasia punctata 1 por delección ARSE

Natividad Pons Fernández.
Hospital Lluís Alcanyís. Xàtiva.
Valencia.

La condrodisplasia punctata 1 ligada al cromosoma X (CDPX1) es un trastorno con-

génito del desarrollo del hueso y del cartílago, causado por una deficiencia en la arilsulfatasa E (ARSE). Se caracteriza por la aparición de un moteado epifisario en los huesos, braquitelefalangia e hipoplasia nasomaxilar.

Presentamos un caso de diagnóstico neonatal y adecuada evolución clínica. Niño de dos días de vida que ingresa desde Maternidad por ictericia con bilirrubina 18,3 mg, grupo O Rh + Coombs directo negativo, isogrupo con madre. Producto de un embarazo controlado, 39+2 semanas de gestación. Hiperemesis gravídica. Analíticas y serologías normales, no tóxicos. En eco-grafía del 3º trimestre se observa desproporción céfalo-corporal, sin otras anomalías evidentes. Parto por cesárea, presentación cefálica. Nace un varón Apgar 10/10 y PN de 3320 gr que pasa a Maternidad e inicia lactancia materna sin incidencias. A su ingreso tiene peso de 3.040g (p 25-50), talla de 46,5 (p 10-25) y PC de 35,5 (p90), con constantes normales. Destaca facies aplanaada, fontanela amplia, sutura metópica abierta, puente nasal aplanoado y acortamiento rizomélico de extremidades.

Ante la presencia de un niño pequeño con macrocefalia relativa y facies tosca se solicita serie ósea que revela calcificación del

cartílago laríngeo y de los anillos traqueales y calcificación punteada a nivel del sacro. Estos hallazgos, característicos de la condrodisplasia punctata, llevan a solicitar estudio genético. La secuenciación gen ARSE no se pudo realizar por ausencia de producto amplificado en sucesivas ocasiones y el MLPA de la región X22.3 muestra una delección de 1,7 megabases en el extremo proximal de la región pseudoautosómica X/Y.

La mayoría de los varones afectos presentan una mínima morbilidad y los hallazgos esqueléticos mejoran con la edad. Sin embargo, algunos pueden presentar compromiso respiratorio, inestabilidad y estenosis cervical y pérdida auditiva por conducción y neurosensorial por lo que precisan seguimiento.

26

Talla baja y facies peculiar. Un reto diagnóstico

Cristina Zapata Cejas.

Hospital General Universitario de Elche.
Elche. Alicante.

Niña de 8 años controlada por talla baja (- 2,1 SDS), con peso normal y EO retrasada. A la exploración física, paciente pre-



puberal normal, sin datos sugestivos de displasia; llamando únicamente la atención una facies redondeada y una nariz bulbosa.

Las exploraciones complementarias practicadas muestran un cariotipo femenino normal, un estudio general y del eje somatotropo sin alteraciones, un estudio del gen SHOX negativo y una serie ósea sin signos de displasia. Ante la talla baja y mínima dismorfia facial, no coincidentes con la talla y fenotipo familiares, se solicita secuenciación de genes relacionados con displasias esqueléticas, demostrándose una mutación del gen FBN1 [c.5099SA>G] con carácter de novo, compatible con el diagnóstico de Displasia Acromícrica.

Esta displasia es una entidad infrecuente de herencia autosómica dominante, causada por mutaciones heterocigotas en los exones 41-42 del gen FBN1, que codifican para el dominio 5 del factor de crecimiento transformante β .

Los pacientes nacen con estatura y peso normales pero presentan un crecimiento postnatal disminuido y su talla final se sitúa en torno a 130cm. Asocian manos, pies y extremidades cortas con características dismórficas faciales tales como cara redondeada, hendidura palpebral estrecha, nariz bulbosa con narinas antevertidas, filum largo, labios gruesos y cejas muy bien definidas. El nivel intelectual y su esperanza de vida son normales. Asocian con cierta frecuencia infecciones respiratorias o anomalías de la columna vertebral. En la etapa adulta, la dismorfia facial se atenúa y es frecuente el síndrome del túnel carpiano. Los hallazgos radiológicos, aunque discretos, son característicos (muescas en 2º y 5º metacarpianos y cabezas femorales).

El diagnóstico diferencial ha de realizarse con la Displasia Geolofísica y el Síndrome

de Moore-Federman, si bien en éstos es frecuente la afectación cardíaca y la hepatosplenomegalia.

El tratamiento con GH no ha demostrado ser de utilidad en estos pacientes.

27

Talla baja en paciente con síndrome de Klinefelter

Laura Galán Bueno.

*Hospital Materno Infantil de Badajoz.
Badajoz.*

Paciente varón remitido a la Unidad de Metabolismo y Desarrollo a los 3 años de vida para valoración por Síndrome de Klinefelter y talla baja.

Antecedentes personales:

Embarazo controlado, diagnóstico prenatal de criptorquidia y macrocefalia. Parto eutóxico a las 40 semanas, no reanimación. PRN 3.500 g. LRN 52 cm. PC 37 cm (percentiles normales).

Desde el nacimiento criptorquidia bilateral, hidrocefalia (portador de VDVP desde los 2 meses de vida), miocardiopatía hipertrófica obstructiva asimétrica y estenosis pulmonar.

Sucesivos cariotipos realizados a los 8 días, 2 y 18 meses de vida, son diagnósticos de Síndrome de Klinefelter (47 XXY).

Desde la primera infancia talla por debajo del percentil 3.

Exploración física en primera visita: peso 14,1 kg (p27, -0,64DE). Talla 86 cm (p<1, -3,39 DE). Destaca macrocefalia con frente prominente y proctosis ocular, pabellones auriculares rotados de implantación baja, cuello corto, tórax carinatum superior y excavatum inferior, mamilas separadas. Teste derecho no palpable, izquierdo inguinal,

pene 2 cm. Piernas varas. Soplo sistólico II-III/VI.

En sucesivos controles mantiene tallas por debajo del p1.

Dentro del estudio que se realiza, se incluye:

Serie ósea: epífisis proximales femorales irregulares y pequeñas con estructura ósea normal (cabeza femoral hipodesarrollada), hallazgos compatibles con una Displasia de Meyer. Edad ósea retrasada 2 años.

Genética molecular para el gen PTPN11, normal. Estudio del gen RAF1: alteración que codifica el cambio p.Ser257Leu.

Comentario:

Nuestro paciente presenta un fenotipo compatible con Síndrome de Leopard. Cerca del 1/3 de los Leopard que son negativos para el gen PTPN11, muestran alteraciones del gen RAF1. El síndrome de Leopard entra dentro de las rasopathías. El Klinefelter es una cromosomopatía relativamente frecuente. Cada síndrome se produce por fenómenos diferentes y su presentación conjunta es muy rara pero posible. Además, presenta una Displasia de Meyer (cuyo origen es desconocido), condicionando la talla baja.

y parto normales. Antropometría neonatal: P=4.150 g y L=52 cm. Desarrollo psicomotor normal. Hipertransaminasemia en estudio y control por unidad de dismorfología (Hospital La Paz). Exploración física: Talla= 136,6 cm (-2,2 SDS), Peso = 38,5 k (P 25), PC=57,7 cm (P 90-97). Testes 6 ml. Pubarquia I. Frente amplia, pelo grueso, dientes fracturados e hipotelorismo. Tórax corto y en quilla. Dedos anchos y cortos con uñas grandes. Resto normal.

Exploraciones complementarias: Edad ósea: 11 años y medio. Bioquímica normal salvo hipertransaminasemia. Función tiroidea e IGF I normales. Serie ósea: ensanchamiento de arcos costales y ensanchamiento epimetafisario de los huesos largos. Evolución: Ante talla baja con VC disminuida, en pubertad se hacen 2 test de estímulo farmacológico de GH que son patológicos y se inicia terapia sustitutiva a los 14 años con buena respuesta. Hace 2 años se diagnosticó una retinitis pigmentaria y finalmente se ha establecido el diagnóstico etiológico de displasia craneoectodérmica (heterocigosis compuesta).



28

Displasia craneoectodérmica (Sd. Sennsen-Brenner)

*Sara García Valle.
Hospital Universitario Cruces.
Barakaldo. Vizcaya.*

Niño de 12 años y 9 meses remitido por talla baja y aspecto dismórfico. Antecedentes: no consanguinidad, padres y hermano sanos. Talla diana 180 cm. Embarazo

La displasia craneoectodérmica es una ciliopatía de herencia autosómica recesiva con afectación multisistémica (displasia metafisaria, talla baja, afectación de tejidos de origen ectodérmico, distrofia retiniana, nefronoptosis, y afectación hepática entre otros).

El diagnóstico definitivo se realiza mediante análisis genético, habiendo sido relacionados 4 genes (IFT122, WDR35, WDR19, IFT43). La mayoría de pacientes son heterocigotos compuestos, siendo el gen WDR35 el más frecuentemente implicado. Tiene una expresividad muy variable. El diagnóstico diferencial se debe hacer principalmente con otras ciliopatías. El tratamiento con GH de la talla baja que conlleva solo está indicado si se cumplen los criterios estándar de una insuficiencia de la misma.



29 Displasia acromesomélica tipo Maroteaux

Amanda Fernández Menéndez.
Hospital Universitario La Paz.
Madrid.

Introducción:

La displasia acromesomélica de Maroteaux es una osteocondrodisplasia considerada enfermedad rara de herencia autosómica recesiva y comienzo postnatal.

Cursa con talla baja severa desproporcionada, acortamiento de los segmentos medial y distal de los huesos largos, con dedos cortos y anchos. Asocia dolicocefalia y acuñamiento vertebral con estrechamiento de la distancia interpedicular lumbar, con inteligencia normal.

Genéticamente se produce por mutaciones en el gen del receptor B del péptido natriurético (NPR2, 9p13,3).

Caso clínico:

Presentamos el caso de una paciente de 12 meses derivada por acortamiento de las extremidades superiores e inferiores. Asociaba puente nasal hundido con frente prominente, mano en tridente con dedos cortos y anchos y pies con falanges cortas. Como antecedentes personales, desde el tercer trimestre de gestación se objetivaban huesos largos cortos (fémur y húmero <p3), sin deformidades, con longitud al nacimiento de 46,5 cm (p2, -2,27 DE).

Presenta antecedentes de talla baja familiar (abuela materna talla 160 cm y paterna 150 cm).

En la serie ósea realizada se objetiva acortamiento de huesos largos, ensanchamiento metafisario, falanges cortas y protrusión de vértebra dorsolumbar.

Durante el seguimiento endocrinológico en nuestro centro, se objetivan tallas sucesivas por debajo del p1 (hasta -3,78 DE), con velocidad de crecimiento normal y ratio talla sentado/talla en p83 con longitud de miembros inferior a p1.

Se objetiva mutación en homocigosis c.2966G>A en el gen NPR2, causante de

displasia acromesomélica de Maroteaux, con padres portadores sanos.

Comentarios:

Las displasias acromesomélicas se caracterizan por talla baja severa y acortamiento desproporcionado de segmentos mediales y distales.

Existe interés de este caso en su diferenciación de otras displasias acromesomélicas descritas (Hunter y Grebe), así como señalar las implicaciones de NPR2 como regulador de la osificación encondral y crecimiento óseo y su implicación en casos de talla baja idiopática en la variante heterocigota.

30

Alendronato en la osteoporosis secundaria a enfermedad inflamatoria intestinal

*Carlota García Gijón
Hospital General de Ciudad Real.
Puertollano. Ciudad Real*

La disminución de la densidad mineral ósea (DMO) supone un hallazgo frecuente en la enfermedad inflamatoria intestinal. En población adulta el tratamiento combinado de bifosfonatos orales con el de la enfermedad de base incrementa la DMO. No existe la misma evidencia sobre su eficacia en edad pediátrica.

Niña de 11 años diagnosticada de enfermedad de Crohn, en tratamiento con aza-tioprina (2 mg/kg/día). Al diagnóstico presenta astenia, dolor abdominal y pérdida ponderal así como dolor muy intenso a nivel lumbar y en miembros inferiores, sin antecedente traumático. Como antecedentes personales destacan dos fisuras en miembros superiores, recientes, en relación a traumatismo de leve intensidad. En estudio inicial de metabolismo fosfocalcico

no se objetivan alteraciones: calcio 9,5mg/dl, fósforo 4,3mg/dl, 25-hidroxi-vitaminaD3 32ng/ml y paratohormona 24pg/ml. Continuando estudio de extensión se solicita una densitometría ósea por Dual energy X-ray absorptiometry (DXA-Hologic®) de columna lumbar (L2-L4) en la que se presenta un Z score corregido de (-3,35) para edad y sexo según valores de referencia de Yeste D et al. En base a la clínica, los antecedentes personales y resultados de la DMO comenzamos tratamiento con alendronato oral (10 mg/día), como medicamento off-label. Revisiones posteriores muestran mejoría de los síntomas digestivos, disminución del dolor óseo sin fracturas óseas y normalización de la DMO que permiten la retirada del tratamiento con alendronato a los 2 años de su inicio (Z score de DMO en L2-L4 de +0,73 para la edad y sexo de la paciente). No se han registrado efectos secundarios derivados del tratamiento ni se ha afectado los niveles del metabolismo fosfocalcico, mostrando una buena tolerancia al mismo.

Los bifosfonatos orales pueden mejorar la DMO así como la clínica en pacientes con osteoporosis secundaria a enfermedad de Crohn sin efectos adversos a corto plazo a pesar de la limitada experiencia en la edad pediátrica.

Metabolismo calcio-fósforo

31

Niña con talla baja y genu varo

*Andrea Raquel Orbe Játiva.
Hospital Universitario Infanta Leonor.
Madrid.*

Introducción:

El raquitismo hipofosfatémico ligado al X es una entidad que puede presentarse en la infancia con talla baja, hipofosfatemia, ele-

vación de fosfatasa alcalina y deformidad en miembros inferiores.

Caso:

Niña de 11 años remitida por talla baja. EF: Talla 141cm(-1,5 DE), acortamiento mesomélico de MMII y marcha de ánade, Tanner5. Antecedentes: Longitud al nacimiento -2,3DE. Pubertad precoz recibió tratamiento con análogos de GnRH durante un año, menarquia 10,5años. Hemiepifisiodesis femoral medial bilat.

eral mediante placas en 8 para corregir genu varo a los 8 años. Talla diana 153cm(-1,86 DE). Pruebas complementarios: EO: 14 años (EC 11 años). Screening general de talla baja: Normal. Destaca Ca 9,7 mg/dl, P 2,8 mg/dl, FAIC 506 U/l. Serie ósea: Genu varo. Evolución: Con los hallazgos descritos se solicita panel de secuenciación masiva (genes de displasias esqueléticas) confirmando la existencia de una mutación en heterocigosis en el exón 1, c.1180C>T(P.Gln394*) en el gen PHEX que predispone a un raquitismo hipofosfatémico ligado al X. Se amplía estudio y se inicia tratamiento con suplementos de fostato y calcitriol. Pendiente estudio familiar.

Conclusiones:

1-El seguimiento de los pacientes con pubertad precoz es importante ya que el adelanto de la maduración esquelética puede enmascarar una talla baja patológica. 2-Es conveniente descartar displasias esqueléticas en pacientes con talla baja y anomalías óseas. 3-La hipofosfatemia debe ser un parámetro a realizar en el estudio tanto de las anomalías de MMII como en la talla baja. 4-La secuenciación masiva mediante un panel de displasias esqueléticas ha permitido confirmar el diagnóstico.

32

Tetania neonatal 2^a a hipovitaminosis D materna

*Elena Ruiz García.
Parc Taulí Sabadell.
Sabadell. Barcelona.*

Neonato varón, hijo de padres consanguíneos de origen magrebí, sin otros antecedentes de interés. Fruto de séptima gestación, controlada, que cursa con diabetes gestacional. Parto por cesárea a las 38,6 semanas, APGAR correcto. Lactancia artificial exclusiva.

Consulta a los 6 días de vida al servicio de Urgencias por movimientos clónicos de extremidad superior e inferior izquierda de 5 minutos de duración aproximada, que se suceden de forma repetida. A su llegada presenta crisis clónica que cede con la administración de Fenobarbital, que se deja pautado.

En la exploración física destaca clonus de extremidades inferiores y exaltación de reflejos osteotendinosos, con signo de Chvostek positivo. Se realiza analítica de sangre donde se objetiva hipocalcemia (Ca total 6,9 mg/dL y Ca iónico 2,87 mg/dL) con fósforo en el límite alto de la normalidad, por lo que se inicia Gluconato cálcico endovenoso dejando un mantenimiento a 3mEq/kg/día.

En el estudio secundario se objetiva Vitamina D indetectable, discreta elevación de PTH (68 pg/mL) y fosfatasa alcalina (FA) normal. Se inicia posteriormente vitamina D oral (dosis inicial de 30.000UI y mantenimiento a 600UI/día) y aportes de Calcio oral (250mg/día), pudiendo suspender los aportes endovenosos a las 48h del inicio.

Radiografía esquelética sin signos de raquitismo y Ecografía cerebral normal. Se realiza estudio materno confirmando hipo-

vitaminosis D (<9ng/mL). Se da de alta a los 15 días de vida.

Presenta una buena evolución posterior, manteniéndose asintomático sin presentar nuevas crisis, con niveles correctos de Calcio y corrección de la hipovitaminosis.

33

Hipocalcemia neonatal secundaria a hiperparatiroidismo materno no diagnosticado

*Pilar Sevilla Ramos.
Hospital Universitario Guadalajara.
Guadalajara.*

Neonato de 26 días de vida, sin antecedentes perinatales de interés, que acudió a urgencias por presentar desde 48 horas antes, episodios autolimitados de desconexión del medio, lateralización cervical y desviación de la mirada. Lactancia materna exclusiva, con buena ganancia ponderal, no recibía suplemento con vitamina D.

La exploración física era normal, presentando durante la exploración una crisis de características similares de dos minutos de duración. Los estudios de laboratorio revelaron hipocalcemia severa con calcio total 6,4 mg/dL (8,8-10,8) y calcio iónico 0,68 mmol/L (1,15-1,29), hipomagnesemia 1,3 mg/dL (1,8-2,7) e hiperfosforemia 8,7 mg/dL (4,5-6,7). El resto de pruebas complementarias (hemograma, glucemia, función hepática, reactantes de fase aguda, gasometría, calcio en orina y función renal tubular) resultaron normales. Recibió perfusión continua de gluconato cálcico al 10% durante 48 horas con corrección progresiva de la cifra de calcio y fósforo, pasando posteriormente a suplementos orales de calcio y metabolitos activos de la vitamina D, inicialmente calcitriol sustituido posteriormente por alfacalcidiol.

Se realizó estudio de metabolismo fosfocalcico de la madre e hijo, obteniéndose en el recién nacido un valor inapropiadamente normal de PTH 55,8 pg/mL (15-88) y una 25-hidroxivitamina D de 3 ng/mL (20-50). El estudio de la madre reveló una hipercalcemia 10,7 mg/dL (8,5-10,5), PTH elevada de 353,7 pg/mL y 25-hidroxivitamina D de 5 ng/mL. Con estos hallazgos se llegó al diagnóstico materno de hiperparatiroidismo primario coexistente con hipovitaminosis D grave, como origen del cuadro clínico en el neonato.

Durante el ingreso la evolución fue favorable, no presentando nuevas crisis ni registrándose alteraciones electrocardiográficas, siendo dado de alta a los 36 días de vida. En el seguimiento ambulatorio, tanto el alfacalcidiol como el calcio oral pudieron ser suspendidos a las 6 y 10 semanas de vida, respectivamente, y el paciente ha permanecido normocalcémico desde entonces.

34

Episodios paroxísticos neonatales

*María Ruiz del Campo.
Hospital San Pedro.
Logroño. La Rioja.*

Neonato de 8 días de vida que ingresa por crisis tónicos-clónicas de repetición, generalizadas, con desviación de la mirada hacia la derecha y distonía cervical, de 5 minutos de duración

Antecedentes personales: Gestación espontánea. Serologías, control glucémico y ecografías normales. Madre portadora SGB: Cesárea programada en semana 39+3 semanas. Apgar: 9/10. pH 7,31. Exploración física al nacimiento normal con peso 3.583 g (p 75), talla 48,5 cm (p 25-50), PC 35 cm (75). Periodo perinatal normal,

fue alta a los 3 días de vida con lactancia materna exclusiva . Peso al alta 3.446g (-3,8%).

Antecedentes familiares: Madre 25 años. Origen pakistani. G2A0V2. Grupo sanguíneo: A Positivo. No antecedentes patológicos familiares. No consanguineidad.

Exploración física al ingreso: fontanela anterior normotensa 2x2 aprox. Tendencia a hipertensión e irritabilidad. ROT no exaltados. Reflejos primarios presentes. Pupilas normorreactivas. Resto exploración física por aparatos normal.

Pruebas complementarias:

Bioquímica sanguínea: glucemia, lactato, amonio, ionograma y gasometría normales. Anión gap = 13.

-Marcadores infecciosos (IL6: 4 pg/mL , PCR< 1 mg/L, hemocultivo; negativo

-Estudio LCR: bioquímica normal, cultivo y PCR virus neurotropos negativos.

-Tóxicos en orina : negativos.

-Eco transfontanelar y EEG: normal.

- Metabolismo fosfocalcico: Ca iónico: 3 mg/dL, Ca total 5,7 mg/dL, Mg: 1,3 mg/dL, vitamina D 8,7 ng/mL, PTHi 76 pg/mL.

-Estudio materno: Fosfatasa alcalina 189 U/L, Calcio 8,6 mg/dL, Fósforo 2,8 mg/dL, PTH intacta 272 pg/mL , 25-OH Vitamina D < 4 ng/mL.

Juicio clínico:

Convulsión neonatal secundaria a hipocalcemia por hipovitaminosis D de origen materno.

Evolución y tratamiento:

Vitamina D3 a dosis de 1.000 UI diarias y suplementos de calcio hasta 2.5 mEq/Kg día (inicialmente iv y posteriormente vo).

Al alta vitamina D3 1.000 UI diarias y calcio oral aporte total de 200 mg/Kg/dia. Evolución favorable y asintomática.

35

Osteomalacia del prematuro

Marta Carmona Ruiz.

Instituto Hispalense de Pediatría.

Gelves. Sevilla.

Presentamos el caso de un lactante de 2 meses y 19 días derivado a nuestras consultas de Endocrinología Pediátrica por sospecha de osteomalacia del prematuro.

De los antecedentes familiares destacar que la madre, de 32 años de edad, tenía un déficit de vitamina D detectada en un analítica rutinaria de empresa. La gestación fue con FIV y cursó con preeclampsia grave. Parto fue por cesárea urgente por SPBF a las 29 semanas. Maduración pulmonar completa. Apgar 5/8/9. El peso fue de 1.020 g (p3): Longitud de 36 cm (p3), con perímetro cefálico de 26,5 cm (p3). Entre otras complicaciones se diagnóstico de osteomalacia del prematuro. Esta última entidad se sospechó debido a la analítica realizada por protocolo de prematuridad en la que la fosfatasa alcalina era de 1.550 UI/l, la vitamina 25 OH D 11,1 ng/ml, con calcio y fósforo normales. Por otra parte los niveles de tirosina en sangre eran elevados (800-1000 µmol/L)

Tras 64 días de ingreso el paciente es dado de alta con oxígeno domiciliario, tratamiento con vitamina D3, calcio, fósforo y alimentación con fórmula exenta de tirosina y fenilalanina.

En la primera revisión en consulta estado físico era bueno con una exploración normal. En esta visita se constata una leve mejoría de la hiperfosfatemia respecto a los valores del alta; posteriormente sí se objetiva una reducción progresiva de la misma. Los valores de calcio y de fósforo siempre se mantuvieron dentro de la normalidad. (ver tabla).

	Alta neonatal	1º visita	2 semanas	5 semanas	7 semanas
Fosfatasa alcalina (UI/l)	1550	1266	1528	980	967
Calcio (mg/dl)	9	8.3	9.4	9.3	9.7
Fosforo (mg/dl)	5	4.5	6.5	6	6.3
Vitamina OH25 (nm/l)	11.1		35.4		
PTH (pg/ml)					75.7

La osteomalacia es un tipo de raquitismo, relativamente frecuente en recién nacidos con peso < 1.000g, que se produce en presencia de escaso o nulo crecimiento lineal provocada por un déficit de calcio y fósforo y/o vitamina D. La prevención y el tratamiento consisten asegurar un adecuado aporte de los mismos.

36

Hipocalcemia neonatal como forma de presentación de hiperparatiroidismo materno

Ana Portela Liste

Hospital Universitario Nuestra Señora de Candelaria.

Santa Cruz de Tenerife.

Caso clínico

Neonato mujer de 9 días de vida que ingresa en Unidad de Cuidados Intensivos por realización de 5 episodios consistentes en movimientos clónicos, limitados a miembro superior derecho, fijación de la mirada y parpadeo. Aproximadamente de un minuto de duración, ceden de manera espontánea, con somnolencia posterior.

Antecedentes personales:

- Gestación controlada, sin incidencias. Recién nacido a término, de peso adecuado.
- Ingreso al nacimiento en Unidad de Neo-

natos durante 7 días por sepsis neonatal precoz. En controles analíticos realizados, presenta calcemia en rango de normalidad.

Antecedentes familiares:

- Madre con diabetes gestacional.

Evolución:

Al ingreso se realiza gasometría venosa, objetivándose calcio iónico de 0,65 mmol/l, resto normal, administrándose bolo endovenoso de gluconato cálcico. En bioquímica sanguínea se confirma hipocalcemia (5,5 mg/dl) e hipomagnesemia (0,9 mg/dl), por lo que se inicia reposición endovenosa de calcio y magnesio.

Tras 48 horas en UCIP, no presenta nuevos episodios comitiales, con normalización de niveles de ambos iones, por lo que se traslada a Cuidados Medios Neonatales para continuación de tratamiento.

Dentro del estudio realizado, en control analítico materno se objetiva elevación de PTH y Calcio, siendo las demás pruebas realizadas en la paciente (niveles de P, PTH, ecografía transfontanelar, punción lumbar y electroencefalograma) normales.

No realiza más crisis durante el ingreso, comprobándose niveles normales de Ca (9 mg/dl; iónico: 1,2 mmol/l), P (7,9 mg/dl), Mg (1,7 mg/dl) y PTH (21,2 pg/ml) previo al alta.

Se mantiene tratamiento con Ca y Mg orales, y se realiza seguimiento en Consultas de Endocrinología Pediátrica, siendo dado de alta posteriormente tras comprobarse niveles adecuados de PTH, Ca, P y Mg, tras retirada de tratamiento.

Se remite a la madre a Consultas Externas de Endocrinología pero no es posible realizar seguimiento puesto que no acude a dichas consultas.



Trabajando juntos por un mundo más sano