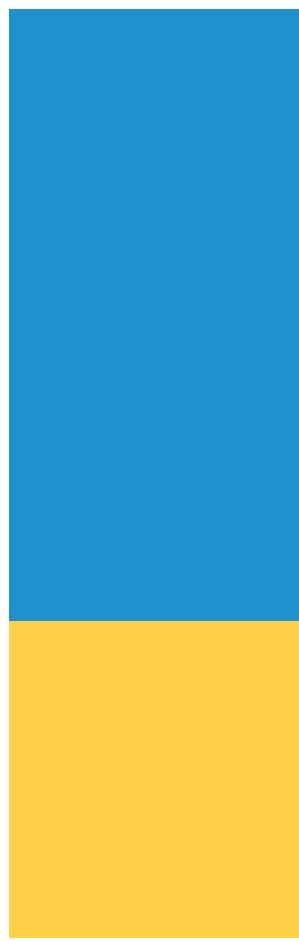




Conocimiento es criterio

XXIV CURSO DE POSTGRADO. Madrid 2018





Conocimiento es criterio

XXIV Curso Postgrado SEEP

Madrid, 16 de noviembre de 2018

JUNTA DIRECTIVA DE LA SEEP

Presidenta

Beatriz García Cuartero

Secretaría general

Marta Ferrer Lozano

Tesorero

Francisco Javier Arroyo Díez

Vocales

María Alija Merillas

Roque Cardona Hernández

Concepción Fernández Ramos

COMITÉ ORGANIZADOR DEL XXIV CURSO DE POSTGRADO

Coordinadora del Curso

María Alija Merillas

Endocrinología Pediátrica

Clínica Universitaria de Navarra

Madrid

Primera edición, noviembre 2018

- Depósito legal: B 25501-2018
- ISBN: 978-84-86671-94-5
- DOI: <https://doi.org/10.3266/Pulso.ed.XXIVCursoSEEP.Madrid.2018>

© 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.

Editado con la colaboración de Pfizer.

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, 1ª planta
28223 Pozuelo de Alarcón – Madrid
Telf.: +34 91 320 58 27

Calle 90 nº 16-18, 5ª 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

Conocimiento es criterio

XXIV Curso Postgrado SEEP

INAUGURACIÓN DEL CURSO

MÓDULO 1. Tumores hipofisarios: enfoque endocrinológico pre y post quirúrgico

Isabel González Casado

María Clemente León

CASOS CLÍNICOS

MÓDULO 2. Pseudohipoparatiroidismo: diagnóstico y tratamiento

Luis Castaño González

Ana Lucía Gómez Gila

CASOS CLÍNICOS

MÓDULO 3. El niño dismórfico

Pablo Lapunzina Badía

Jaime Sánchez del Pozo

CASOS CLÍNICOS

CLAUSURA Y ENTREGA DE DIPLOMAS

COORDINADORA DEL CURSO

María Alija Merillas
Endocrinología Pediátrica
Clínica Universitaria de Navarra
Madrid

Beatriz García Cuatero
Presidenta FSEEP

PONENTES DEL CURSO

Luis Castaño González

Hospital Universitario Cruces,
IIS Biocruces Bizkaia, UPV/EHU,
CIBERDEM, CIBERER

María Clemente León

Unidad de Endocrinología Pediátrica
Hospital Universitario Vall d'Hebron
Barcelona

Isabel González Casado

Servicio de Endocrinología Pediátrica
Hospital Universitario La Paz
Madrid

Pablo Lapunzina

INGEMM, Instituto de Genética Médica y
Molecular, Hospital Universitario
La Paz, Madrid. CIBERER
Centro de Investigación Biomédica
en Red de Enfermedades Raras, ISCIII
Madrid.

Ana Lucía Gómez Gila

Hospital Infantil
HHUU Virgen Rocío
Sevilla

Jaime Sánchez del Pozo

Sección de Endocrinología,
Nutrición y Dismorfología Infantil
Hospital 12 de Octubre
Madrid

PRESENTACIÓN 15

María Alija Merillas

PONENCIAS

Tumores hipofisarios. Enfoque endocrinológico prequirúrgico..... 17

Julio Guerrero-Fernández, Isabel González Casado

Tumores hipofisarios: tratamiento endocrinológico postquirúrgico..... 33

María Clemente León, Ariadna Campos Martorell, Diego Yeste Fernández

Pseudohipoparatiroidismo 43

Luis Castaño González, Ana Lucía Gómez Gila, Alejandro García Castaño,

Gustavo Pérez de Nanclares

Aspectos genéticos del niño dismórfico 59

Pablo Lapunzina

Aspectos endocrinológicos del niño dismórfico..... 71

Jaime Sánchez del Pozo, J. Cruz Rojo, L. Garzón Lorenzo, M. Martínez López

COMUNICACIONES

Comunicaciones de casos clínicos 99

ÍNDICE DE COMUNICACIONES

Pseudohipoparatiroidismo tipo 1, a propósito de un caso

M. Carmona Ruiz

Hipotiroidismo como síntoma de dismorfología *A.B. Ariza Jiménez*

Pseudohipoparatiroidismo tipo 1A: presentación de dos casos clínicos. manifestaciones clínicas al diagnóstico, curso evolutivo y enfoque terapéutico.

A. Faus Pérez

Talla baja en mujer con mosaicismo 47XX+mar/46XX

D.P. Terrádez Marco

El paciente dismórfico y su morbilidad asociada

L. Romero Moreno, L. Sentchordi Montané

Hipopituitarismo tras cirugía de astrocitoma pilocítico supraquiasmático

N. Espinosa Seguí, A. Bailen Vergara

Pseudohipoparatiroidismo tipo 1a con inusual correlación genotipo-fenotipo

E. Martín Campagne, C. Roa Llamazares, M.J. Ballester Herrera, E. Palomo Atance, A. Aguayo Calcena, L. Castaño González

Panhipopituitarismo secundario a coriocarcinoma

M. Sanz Fernández

Talla baja disarmónica y osteocondromas múltiples

L. Miñones Suárez, V. Díez Bayona, L. Troyas Fernández De Garayalde

Elevación de creatinfosfoquinasa como forma de presentación de pseudohipoparatiroidismo

C. Navarro Moreno, A.L. Gómez Gila

Raquitismo en la infancia, a propósito de un caso

N. López Andrés, P. Sevilla Ramos, M. Alija Merillas, F. Olalla Nadal

Pseudohipoparatiroidismo tipo 1A

A. Portela Liste, J.M. Rial Rodríguez, C. Diaz Martin

Talla baja y déficit de GH. No siempre es lo que parece

S. Álvarez Álvarez, B. Huidobro Fernández, I. Riaño Galán

Panhipopituitarismo secundario en paciente afecto de craneofaringioma prenatal

V.M. Padín Vázquez, L. Rey Cordo, J.L. Chamorro Martín

Tratamiento con análogos de GnRH en un caso de pseudohipoparatiroidismo

M. Álvarez Casaño, J.P. López Siguero

Paciente con holoprosencefalia y diabetes insípida

P. García Navas

Enfermedad de Cushing

R. Segovia Ortí, M. Caimari Jaume, C. Armero Bujaldón

Pubertad precoz central causada por osteolipoma en el tuber cinereum

B. Salomón Moreno, C. Bezanilla López

Alteración tiroidea en paciente con síndrome de primer y segundo arco branquial

V. Sánchez Escudero, A. Gonzaález Vergaz

Edema de papila como signo clínico inicial para el diagnóstico de un pseudohipoparatiroidismo. Una causa infrecuente de hipertensión intracraneal

J. Guarino Narváez, P. Salazar Oliva, A. Lechuga, R. Marín Iglesias

Tumor de células germinales supraselar y talla baja idiopática. A propósito de un caso

S. Muñoz Pérez, N. Álvarez Gil

Síndrome de Noonan con GH bioinactiva

M. Mora Sitja

Incidentaloma hipofisario: ¿casualidad o causalidad?

A.I. Valladares Díaz, A. Hernández Villarroel, M. Hernández Carbonell,

L. García Trevijano Cabetas

Respuesta trifásica de liberación de hormona antidiurética tras cirugía hipofisaria

M. Amat Bou

Adipsia en paciente post resección de craneofaringioma

G.E. Amenábar

Resistencia hormonal múltiple y talla baja disarmónica

L. Arciniegas, M. Clemente

Lactante con hipercrecimiento y alteración tiroidea ¿en qué debemos pensar?

A. Bailen Vergara, N. Espinosa Seguí, L. Ruiz

Una delección poco frecuente como causa de síndrome dismórfico

P. Salazar Oliva, J. Guarino Narváez, P. Martín-Mora Bermúdez, S. Luque Pérez,

J. Brioso Galiana, R. Marín Iglesias

Síncope como primera manifestación de pseudohipoparatiroidismo. Caso clínico

C. Armero Bujaldón, P. Cocostegui García, R. Segovia Ortí, M. Caimari Jaume,

A. Ramírez Arredondo

Diagnóstico y seguimiento en paciente con acondroplasia

N. Álvarez Gil

Panhipopituitarismo secundario a craneofaringioma

M.T. Sandino Martínez

Craneofaringioma

I. Lacort Peralta, M.D.C. De La Cámara Moráño

Expresividad variable de la mutación GNAS en una familia

R. Alcaide Jiménez, J.M. Martos Tello, A. Escribano Muñoz, M.J. Romero Egea

Macroadenoma secretor de hormona de crecimiento en un niño de 10 años de edad

P. Yesquen Salcedo

Panhipopituitarismo secundario a craneofaringioma

K. Alkadi Fernández, C. Naranjo González, L. Bertholt Zuber

Adolescente con stop en la velocidad de crecimiento y retraso puberal

C. Villalba Castaño, M. Mora Sitja

Talla baja y alteraciones óseas: "debe ser una acondroplasia..."

P. Ruiz Ocaña, A.M. Lechuga Sancho, N. Buero Fernández

Paciente con cuadro dismórfico: un puzzle multidisciplinar

N. Buero Fernández, P. Ruiz Ocaña, A.M. Lechuga Sancho

Retraso puberal secundario a hiperprolactinemia: un reto diagnóstico y terapéutico

L. Puente Ubierna, E. Ruiz García, M. Royo Gómez

Galactorrea en paciente adolescente

A. García Bermejo

Craneofaringioma: del diagnóstico al seguimiento postquirúrgico

L. Travieso Suárez, I. Riaño Galán

Adenoma hipofisario atípico extenso productor de GH

J. Dominguez Riscart, I. Gonzalez Casado

“Respetaré los logros científicos que con tanto esfuerzo han conseguido los médicos sobre cuyos pasos camino, y compartiré gustoso este conocimiento con aquellos que vengan detrás”

Juramento hipocrático (versión Louis Lasagna)

La Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica organiza este año la XXIV edición del Curso de Postgrado dirigido a los profesionales que inician su trayectoria en este apasionante campo.

Es un honor para nosotros organizar este curso, continuando la tradición iniciada por la Dra. Audi con aquella ya lejana primera edición impartida en Salamanca en mayo de 1995. Está en nuestro deber y juramento el difundir el conocimiento y compartirlo en nuestro entorno profesional, y así ha sido desde el inicio de la medicina. No cabe duda que en los últimos años, con la incorporación tanto de nuevas tecnologías como de nuevas disciplinas, la actualización del mismo se hace aún más necesaria.

Este año la temática se centrará en los tumores hipofisarios y su enfoque pre y postquirúrgico, el pseudohipoparatiroidismo: diagnóstico y tratamiento, y el abordaje del niño dismórfico.

Todo ello tratado con un enfoque eminentemente práctico, en un entorno que favorezca el aprendizaje entre seniors y juniors mediante el diálogo y discusión de casos clínicos, muchos de ellos vividos por los propios asistentes, lo que permitirá enriquecernos mutuamente varias generaciones de endocrinos infantiles.

Todo el contenido del mismo quedará reflejado en un libro, permitiendo de esta forma que el conocimiento se expanda a todos los profesionales interesados en la endocrinología pediátrica.

Finalmente queremos mostrar nuestro agradecimiento a todos los que hacen que este curso pueda llevarse a cabo: a los ponentes y colaboradores, a Pfizer (sin cuyo patrocinio no hubiera sido posible la edición del libro) y de manera muy especial a todos los asistentes al mismo.

Dra. María Alija Merillas

Tumores hipofisarios.

Enfoque endocrinológico prequirúrgico

Dr. Julio Guerrero-Fernández, Dra. Isabel González Casado

Servicio de Endocrinología Pediátrica, Hospital Universitario La Paz, Madrid

Los tumores del área selar-supraselar suponen el 10% del total de tumores intracraneales pediátricos. Cualquier tumoración de esta área incluye 3 posibles orígenes, el tumor de origen hipotalámico, el de localización infundibular (engrosamiento de tallo hipofisario) y el propiamente hipofisario.

Dado que, por un lado, tumores grandes de origen hipotalámico o hipofisario pueden ocupar el área selar o supraselar respectivamente y, por el otro, que el tallo hipofisario incluye tejido hipofisario en su región caudal, creemos necesario tratarlos conjuntamente desde un punto de vista etiológico y diagnóstico.

Introducción

El tumor selar/supraselar más frecuente (55-90% de esta área) es el craneofaringioma (6-13% de todos los intracraneales en la infancia), aunque son posibles muchas otras estirpes, como se muestra en la tabla 1. Éstos pueden ser benignos (craneofaringioma, adenomas hipofisarios, etc.), malignos (primarios -tumores de células germinales, sarcoma, cordoma, carcinoma- o metástasis), o no neoplásicos (hiperplasia hipofisaria, quistes - de la bolsa de Rathke,

aracnoideo, dermoide o de la *pars intermedia*- o abscesos).

Pese a la benignidad de muchas de las lesiones anteriormente mencionadas, la mayoría asocian una alta morbilidad por su proximidad a estructuras vitales, tanto que suelen diagnosticarse por alteraciones visuales o neurológicas por efecto masa y, menos frecuentemente, por asociar disfunción hipotalámica o hipofisaria (tabla 2).

Procedimiento diagnóstico

El enfoque prequirúrgico de toda lesión del área selar/supraselar exige estudio estructurado (Fig. 1) que debe incluir (A) una evaluación de la imagen en resonancia magnética, (B) una historia clínica y exploración física exhaustivas, seguidas de (C) un estudio analítico y oftalmológico. Por último (D), la sospecha diagnóstica inicial a partir de los resultados anteriores permitirá decidir la necesidad, o no, de terapia quirúrgica.

A. Diagnóstico inicial mediante imagen:

La evaluación de cualquier lesión selar/supraselar debe realizarse mediante resonancia magnética (RM) centrada en dicha

Tabla 1. Clasificación etiológica de los tumores del área selar-supraselar.

A. Tumores hipotalámicos o del área supraselar:

- Craneofaringioma
- Tumores germinales
- Hamartoma hipotalámico (incluida forma congénita o Sd. Pallister-Hall)
- Quiste aracnoideo
- Otros: glioma, meningioma, quiste dermoide/epidermoide, metástasis, histiocitosis (de Langerhans y Xantogranuloma juvenil), etc.

B. Tumores del tallo hipofisario (engrosamiento *infundibular*):

- Histiocitosis de células de Langerhans (o X)
- Tumores germinales
- Hipofisitis linfocítica
- Idiopática y anomalías congénitas (v.g. neurohipófisis ectópica).
- Otros excepcionales en la infancia: leucemia, linfoma, glioma, tuberculosis, neurosarcoïdosis, granulomatosis de Wegener, sífilis y metástasis.

C. Tumores del área selar:

- Tumores hipofisarios (*clasificación OMS 2017*):
 - 1) Adenomas hipofisarios (tabla 2):
 - Adenoma productor de prolactina (prolactinoma).
 - Adenoma productor de ACTH (enfermedad de Cushing).
 - Adenoma productor de GH (somatropinoma).
 - Adenoma productor de TSH (TSHoma).
 - Adenoma productor de FSH/LH (no funcionante).
 - Adenoma null-cell (no funcionante).
 - Adenomas dobles y plurihormonales.
 - 2) Craneofaringioma intraselar
 - 3) Otras extirpes de tumores hipofisarios más raras en la infancia:
 - Carcinoma hipofisario
 - Blastoma hipofisario
 - Tumores de la neurohipófisis: pituitoma, tumor de células granulosas de la silla turca, oncocitoma de células fusiformes y endodimoma selar.
 - Tumores neuronales y paraneuronales: gangliocitoma y adenoma-gangliocitoma mixto, paraganglioma y neuroblastoma.
 - Tumores estromales y parequimatosos: meningioma, schwannom, cordoma, tumor fibroso solitario/hemangiopericitoma.
 - Tumores hematolinfoides: leucemias y linfomas.
 - Tumor de células germinales: germinoma y no germinomas (tumor Yolk sac, carcinoma embrionario, coriocarcinoma, teratoma maduro e inmaduro, tumor mixto de células germinales).
- Hiperplasia hipofisaria:
 - Hiperplasia tirotrópica (por hipotiroidismo primario)
 - Hiperplasia adenotrópica (por insuficiencia suprarrenal primaria)
 - Hiperplasia gonadotrópica (por fallo gonadal)
 - Quistes: quiste de la bolsa de Rathke y quiste de la pars intermedia.
 - Otros excepcionales en la infancia: quiste dermoide y epidermoide, etc.

D. Otros tumores de localización próxima:

- Glioma de nervio óptico (asociado o no a neurofibromatosis tipo 1).
- Otros más raros: meningioma, glioma, quistes dermoides / epidermoides, etc.

Tabla 2. Clínica de los tumores del área selar-supraselar.

A. Clínica neurológica por efecto masa (*dilatación del diafragma selar, compresión de estructuras vecinas u oclusión del agujero de Monro con hidrocefalia*):

- a. *Alteraciones visuales por compresión o invasión del quiasma óptico*: papiledema, hemianopsias o cuadrantonopsias, amaurosis.
- b. *Signos y síntomas dependiente de la dilatación del diafragma selar y/o hidrocefalia*: cefalea, y náuseas y vómitos si dilatación ventricular.

B. Clínica endocrinológica:

a. *Déficit hormonal*. Posibilidades:

- i. *Déficit hormonal secundario a lesión compresiva* de la hipófisis, el tallo o el hipotálamo: déficit de GH, hipotiroidismo, insuficiencia suprarrenal central, pubertad retrasada o detenida, o diabetes insípida (poliuria, polidipsia y tendencia a hipernatremia).
- ii. *Déficit hormonal primario* como causa de hiperplasia hipofisaria compensatoria: hipotiroidismo primario o fallo gonadal.

b. *Hiperproducción hormonal* (adenoma hipofisario y otros tumores inductores de la secreción de hormona antidiurética - ADH):

- i. Síndrome de Cushing en el adenoma productor de ACTH: ganancia ponderal asociada a enlentecimiento de la velocidad de crecimiento, facies de luna llena, giba cervical, estrías, etc.
- ii. Síntomas dependientes de hiperprolactinemia en el prolactinoma: retraso puberal o amenorrea primaria/secundaria y galactorrea en la edad puberal. En niños en edad prepuberal no existen síntomas dependientes de este exceso hormonal.
- iii. Hipercrecimiento (gigantismo) con o sin signos de hiperinsulinismo en el adenoma productor de GH.
- iv. Hipertiroidismo en el adenoma productor de TSH (TSHoma): taquicardia, nerviosismo, temblor, etc.
- v. La pubertad precoz como expresión clínica de un adenoma productor de FSH/LH es excepcional ya que suelen ser tumores no secretores (adenoma no funcionante). Lo habitual son tumores de otra stirpe que induzcan una maduración del eje gonadotropo o, en varones, la producción de β -hCG).
- vi. Secreción inadecuada de ADH en algunos raros tumores hipotalámicos: hiponatremia con diuresis normal o reducida (a veces, poliuria).

C. Disfunción hipotalámica:

- a. Alteraciones de la temperatura: fiebre central o hipotermia.
- b. Alteraciones del apetito y control del metabolismo basal: anorexia, fallo de medro (caquexia diencefálica), o todo lo contrario, obesidad e incremento del apetito (habitualmente tras cirugía del área hipotalámica).
- c. Alteraciones del metabolismo hídrico: hipodipsia, adipisia.

D. Asintomático (incidentalomas)

región (resolución mínima de 2 Teslas con cortes finos, al menos 2 mm) y debe interpretarse por neurorradiólogos experimentados y en centros de referencia neuroquirúrgica.

En dicha valoración, son fundamentales los planos sagital y coronal, así como una evaluación en T1, T2 y secuencias *Flair*, con y sin la administración de contraste (en T1).

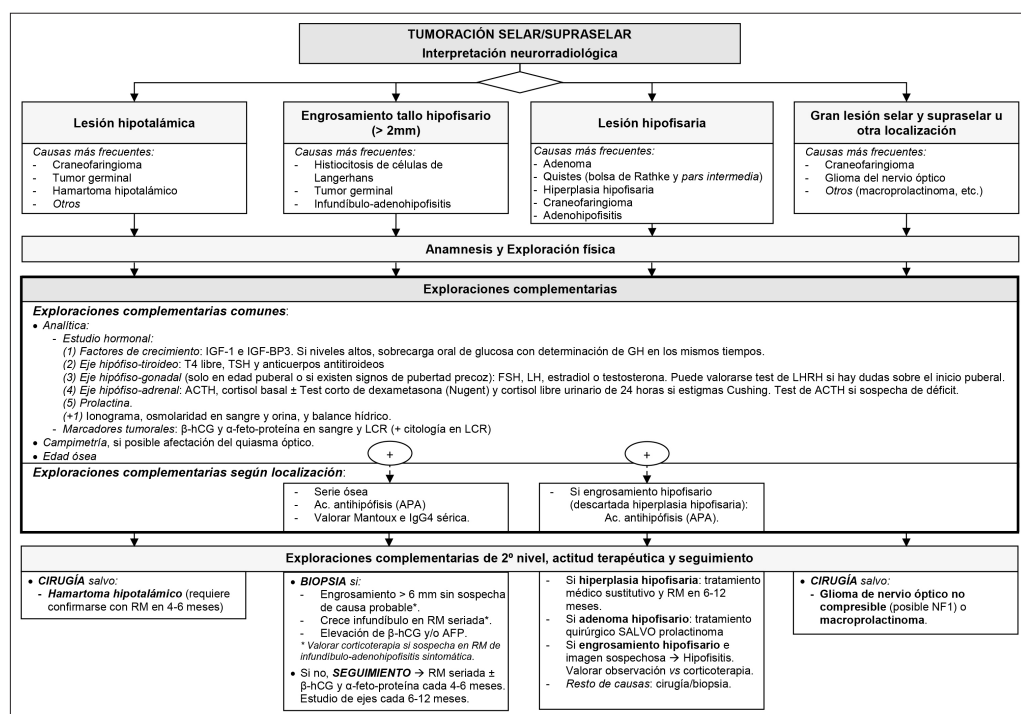


Figura 1. Algoritmo diagnóstico ante un tumor de la región selar-supraselar.

Así, según la localización, varían las causas y la interpretación de la imagen obtenida:

1. Localización hipotalámica: Entre las causas más frecuentes se encuentran el craneofaringioma y el tumor germinal, aunque esta localización es asiento de otras muchas estirpes neoplásicas a tener en cuenta, así como del hamartoma hipotalámico, un tumor no neoplásico.

2. Localización infundibular: La lesión que afecta exclusivamente a esta región suele nombrarse como “engrosamiento del tallo hipofisario” y hace referencia a incrementos en su grosor en cualquier parte de su longitud por encima de 2 mm en la infancia-adolescencia (3 mm en adultos).

Entre las causas más frecuentes se encuentran el tumor germinal y la histiocitosis

de células de Langerhans, seguido más lejos, de la infundibulo-hipofisitis. La imagen en RM de tales entidades es poco diferenciadora. Deben tenerse en cuenta las formas idiopáticas que no cambian de tamaño (o lo hacen lentamente), que pueden resultar ser variantes de la normalidad (quistes hipofisarios o neurohipofisis ectópica, esta última fácilmente diagnosticable) o formas larvadas de tumores germinales.

En la difícil diferenciación de estos engrosamientos del tallo, la morfología de los mismos podría ayudar algo (Fig. 2).

3. Localización hipofisaria: El tamaño de la hipófisis normal varía con la edad y la actividad hormonal, siendo máximo durante la pubertad y la gestación. De este modo, la altura máxima “razonable” de la hipófisis en niños menores de 12 años es de 6 mm, con

| | T1 | T2 | Realce con gadolinio (T1) | Otras características |
|--|-------------------------------|--------------------------|---------------------------|---|
| Histiocitosis de células de Langerhans | Iso o hipointenso y homogéneo | Hiperintenso y homogéneo | Sí | Homogéneo. Suele acompañarse de ausencia de señal de neurohipófisis. |
| Tumor germinal | Iso o hipointenso | Hiperintenso | Sí | No siempre homogéneo |
| Infundibulohipofisitis autoimmune | Isointenso y homogéneo | Hiperintenso y homogéneo | Sí, llamativamente. | Suele acompañarse de ausencia de señal de neurohipófisis. Si se afecta adenohipófisis, ésta aumenta de tamaño simétricamente. |

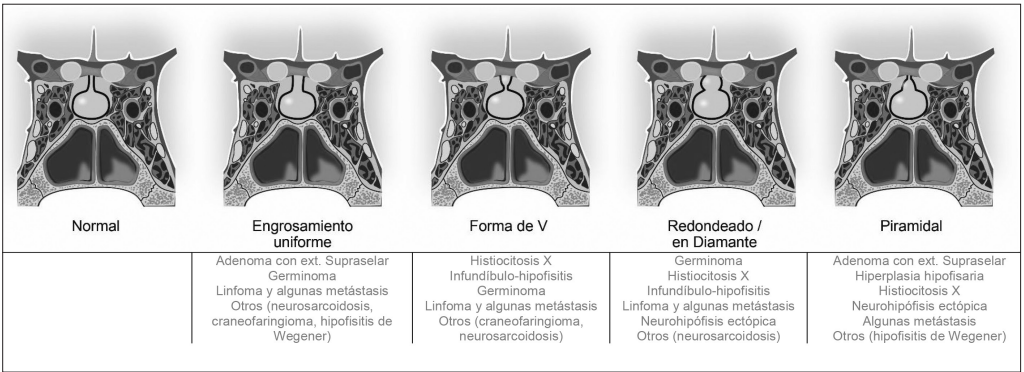


Figura 2. Tipos de engrosamiento de tallo y lesiones asociadas más frecuentes.

una superficie superior plana o ligeramente cóncava, mientras que en adolescentes puede llegar a 10 mm con una superficie superior convexa (más llamativa en las mujeres); posteriormente disminuye este tamaño (8 mm en varones jóvenes y 9 mm en mujeres), salvo en el embarazo que puede llegar a los 12 mm de altura.

Entre las causas más frecuentes se encuentran:

- Adenoma hipofisario (tabla 3): no siempre fácilmente diferenciable de otras estirpes tumorales, si bien, los hallazgos hormonales pueden ser la clave en esta diferenciación salvo que sean no funcionantes.
- Sigue vigente la distinción según tamaño: *microadenoma* si tamaño ≤ 10 mm, y *macroadenoma* si > 10 mm (mayor riesgo de compresión

Tabla 3. Clasificación clínica de los adenomas hipofisarios.

| |
|---|
| <p>a) Adenoma productor de prolactina (prolactinoma): constituye el adenoma más frecuente en la infancia (50%), con claro predominio en la adolescencia y en el sexo femenino. Suelen ser microadenomas en adolescentes con síntomas de exceso hormonal (amenorrea, galactorrea), mientras que típicamente son macroprolactinomas en la infancia y en el sexo masculino, donde predomina la clínica neurológica (compresiva) por la ausencia de efecto del exceso de prolactina a estas edades. Aunque frecuentemente de presentación aislada, las formas genéticas no deben considerarse excepcionales (MEN1, Complejo Carney o FIPA). Plantea diagnóstico diferencial con otros tumores no prolactinomas que elevan la prolactina por interrupción del tallo hipofisario, siendo esencial una adecuada interpretación de los niveles de la misma en función del tamaño tumoral. Su tratamiento es médico (agonistas dopaminérgicos) con una tasa de éxitos muy alta que evita la cirugía en la inmensa mayor parte de los casos.</p> |
| <p>b) Adenoma productor de ACTH (enfermedad de Cushing): constituye la causa más frecuente de adenoma hipofisario antes de los 10 años de edad, y la 2ª causa en la adolescencia y, en general, a cualquier edad en pediatría (> 5 años). Presenta un pico máximo de incidencia entre los 11 y 15 años de edad, siendo excepcional antes de los 5 años. Rara vez son macroadenomas, por lo que la clínica es casi exclusivamente endocrinológica (síndrome de Cushing: enlentecimiento de la velocidad de crecimiento acompañado de ganancia ponderal, entre otros muchos), siendo habitual el retraso diagnóstico (media de 2 años). También es raro que formen parte de cuadros genéticos por lo que excepcionalmente se encuentran alteraciones moleculares en el estudio genético, con la salvedad de las raras formas familiares (habitualmente MEN1). Dado el escaso tamaño de estos tumores, el diagnóstico diferencial debe realizarse con tumores productores de cortisol (o ACTH/CRH) de otras localizaciones, por lo que un estudio exhaustivo mediante diversos tests es necesario para asegurar el origen adenotrope. En esta línea, debe tenerse en cuenta que un 5% de los mismos se realzan con gadolinio, al igual que el resto de la glándula, sin poder ser visualizados en RM, por lo que, de igual forma, la cateterización de senos petrosos en estos casos puede ser necesaria. Su tratamiento inicial es quirúrgico por vía transesfenoidal con una tasa de remisión inicial del 70-98% (50-98% a largo plazo); las recidivas suelen requerir de radioterapia, aunque muchos autores recomiendan, si es factible, reintentar la extirpación quirúrgica.</p> |
| <p>c) Adenoma productor de GH (somatotropinoma): solo representa el 5-15% de los adenomas hipofisarios en la infancia. Hasta en el 40% de los casos co-producen (no siempre secretan) TSH y/o prolactina. Clínicamente se manifiestan en forma de gigantismo (hipercrecimiento con incremento de la velocidad de crecimiento) ya que, a estas edades, las epífisis se encuentran abiertas. Esta circunstancia no excluye la posibilidad de que alguno de estos pacientes presente rasgos acromegaloideos (manos y pies grandes, prognatismo, etc.) por lo que el término más adecuado, desde el punto de vista clínico, es el de <i>acrogigantismo</i>. Pueden ser micro o, más frecuentemente, macroadenomas. En ausencia de un tumor claro en adenohipófisis, el gigantismo exige descartar tumores ectópicos productores de GH (<2%). Las alteraciones moleculares propias del síndrome de McCune-Albright o el Complejo Carney que cursan con acrogigantismo rara vez son adenomas si no, más bien, hiperplasias somatotropas. En esta misma línea, los raros casos de neurofibromatosis tipo 1 que cursan con hipersecreción de GH son por disregulación en la secreción de GHRH inducida, por ejemplo, por gliomas del nervio óptico.</p> |

El tratamiento es, de entrada, quirúrgico por vía transesfenoidal si la localización es exclusivamente selar. Cuando no es exitoso, deben emplearse, por orden de frecuencia, análogos de la somatostatina (lanreotido / pasireótido) \pm agonistas dopaminérgicos y pegvisomant; la radioterapia suele ser la última opción.

d) Adenoma no funcionante: poco frecuente en la infancia (4-6%).

Se trata de un adenoma productor, no secretor, de FSH y LH por lo que debutan, habitualmente, cuando son grandes en forma de clínica neurológica (afectación visual y cefaleas) y deficiencia hormonal: déficit de GH hasta en el 75%, deficiencia de gonadotropinas en el 40%, y/o deficiencia de TSH/ACTH en el 25%; la compresión del tallo da lugar a hiperprolactinemia en, tan solo, el 20% de los casos, y diabetes insípida en el 10-20%.

La terapia es quirúrgica, seguida de radioterapia si la extirpación no es completa.

e) Adenoma productor de TSH (TSHoma): excepcional en la infancia. Algunas veces co-secreta GH y prolactina.

Suelen ser macroadenomas por lo que la clínica suele ser neurológica (compresiva).

Debe diferenciarse del síndrome de resistencia hipofisaria a hormonas tiroideas mediante el test de TRH (el adenoma no responde elevando TSH) y la medición de subunidad alfa (elevada en el adenoma).

El tratamiento es, de entrada, quirúrgico; puede responder a la terapia utilizada en somatotropinomas en casos resistentes, aunque la radioterapia suele ser la terapia más efectiva en estos casos.

f) Adenoma productor de gonadotropinas: Consideradas anecdóticas las formas funcionantes en la infancia por lo que entran dentro del grupo de los no funcionantes.

de la vía óptica y de función hipofisaria).

- La administración de contraste con gadolinio resulta esencial en los microadenomas, ya que, sin su empleo, pasarían desapercibidos en su mayoría pues apenas se realzan con éste. De este modo, a diferencia del resto de la hipófisis que sí capta contraste, la menor captación de una zona sospechosa de tumoración podría corresponderse con un microadenoma.
- Respecto a los macroadenomas, otros tumores en esa localización pueden plantear diagnóstico diferencial con ellos como el craneofaringioma. Y es que, aunque los macroadenomas suelen ser sólidos y este último quístico, los ade-

nomas de larga evolución pueden crecer y presentar zonas quísticas por apoplejía (necrosis o hemorragia) intratumoral.

- Por último, novedades en el uso de ciertas técnicas como las secuencias precontraste eco de gradiente en resonancia magnética T1 (SPGR-RM), el PET con fluorodesoxiglucosa y la ecografía intraoperatoria transesfenoidal, podrían mejorar la detección de los adenomas y diferenciarlos de otras estirpes.
- Quistes de la bolsa de Rathke y de la *pars intermedia*. Fácilmente diferenciables de otras masas. El primero se ve en RM como una lesión quística, habitualmente brillante en T1, y menos brillante

o isointensa en T2; su tamaño habitual varía entre 0,6 cm a 3 cm, con una media en 0.8 cm. El segundo es milimétrico y podría considerarse, en algún caso, el paso previo a un quiste de la bolsa de Rathke cuando produce líquido.

- **Hiperplasia hipofisaria:** de fácil diagnóstico por el patrón hormonal. En RM se presenta como un abombamiento simétrico de la hipófisis que, además, suele extenderse supraselarmente.
- **Craneofaringioma:** su localización exclusiva a este nivel es menos frecuente (10%). Sus características en RM son similares a las descritas arriba, aunque su pequeño tamaño por estar localizado a este nivel plantea diagnóstico diferencial con el resto de masas aquí expuestas.

4. Localización selar-supraselar (gran lesión, a veces, de origen indeterminado) y **localizaciones próximas:** sus causas responden a cualquiera de las mencionadas anteriormente cuando rebasan su localización de origen, bien sea por su capacidad expansiva y/o largo tiempo de evolución, o bien a tumores de otras localizaciones (glioma del nervio óptico, cordoma, meningioma, etc.). Un signo guía que orienta al origen hipofisario de grandes masas es que son los que más ensanchan la silla turca. La estirpe más frecuente de estos grandes tumores es el craneofaringioma, aunque macroadenomas invasivos y tumores germinales también son causas posibles en la infancia.

B. Historia clínica y exploración física

Esenciales. En concreto, la primera debe incluir:

- **Antecedentes personales:** evolución de la estatura, comienzo y progresión

de la pubertad, edad de la menarquia, así como el antecedente de MEN1, síndrome de McCune-Albright o complejo Carney (tabla 4).

- **Antecedentes familiares:** afectos de neoplasia endocrina tipo 1 (MEN1 y 4) o presencia de adenomas hipofisarios en la familia - FIPA (mutaciones de los genes MEN1, CDKN1b y AIP respectivamente) (tabla 4).
- **Síntomas actuales** (tabla 2) mediante la evaluación clínica 5+1, esto es, de los 5 ejes adenohipofisarios y el neurohipofisario: tanto la deficiencia endocrina (hipotiroidismo, insuficiencia suprarrenal, descenso de velocidad de crecimiento, diabetes insípida, pubertad retrasada / amenorrea 1ª o 2ª) como el exceso hormonal dependiente de un adenoma (hipertiroidismo, galactorrea en la adolescente, hipercrecimiento u obesidad), un hamartoma hipotalámico (pubertad precoz) o un tumor de localización próxima (pubertad precoz). Todas estas disfunciones endocrinas pueden ser aisladas o en combinación (varias deficiencias, o uno de exceso con varias deficiencias).

La **exploración física** debe ser igualmente rigurosa:

- **Antropometría:** peso, talla, IMC y velocidad de crecimiento.
- Tensión arterial.
- Lesiones cutáneas: Mancha café con leche (síndrome de McCune-Albright) o lesiones similares a dermatitis seborreica (de tipo maculopapular, eritematosa con zonas descamativas) en cuero cabelludo, tronco y pliegues (histiocitosis de células de Langerhans).
- Evaluación exploratoria de los ejes 5+1: signos sugerentes de hipotiroidismo (piel seca, palidez cérea, bradipsiquia), déficit de GH (talla baja y acúmulo de grasa subcutánea a nivel abdominal), hipogonadismo (ausencia

Tabla 4. Entidades genéticas que cursan con adenomas hipofisarios.

| <i>Entidad</i> | <i>Alteración molecular</i> | <i>Manifestaciones clínicas</i> | <i>Hiperproducción hormonal de origen hipofisario más frecuente</i> |
|--|---|---|---|
| Complejo Carney | Mutación inactivadora en <i>PRKAR1A</i> (2p16) | Lengitinosis cutáneo-mucosa, mixoma cardíaco, tumores endocrinos y gonadales, etc. | Adenoma o hiperplasia productores de GH |
| MEN1 | Mutación inactivadora en <i>MEN1</i> (11q13.1) | Adolescentes con hiperparatiroidismo 1º, tumores hipofisarios y enteropancreáticos. | Prolactinoma (60%), seguido de adenoma productor de GH (20%), de ACTH o no funcionante (<15%) |
| MEN4 | Mutación inactivadora en <i>CDKN1B</i> (12p13.11) | Idem MEN1 | Similar a MEN1 |
| Síndrome de McCune-Albright | Mutación activadora en <i>GNAS</i> (20q13) | Displasia ósea fibrosa asociada a mancha café con leche en costa de Maine e hiperfunción endocrina | Hiperplasias hipofisarias productoras de GH ± prolactina. |
| Acrogigantismo ligado a X | Microduplicación de <i>GPR101</i> (Xq26.3) | Patrón de herencia ligado a X (afecta predominantemente a varones, pero no es exclusivo) | Adenoma o hiperplasia productores de GH |
| Familial isolated pituitary adenomas (FIPA) | Mutación inactivadora en <i>AIP</i> (11q13.3) | Representa 15% de las familias con tumores hipofisarios. Patrón de herencia dominante. El 50% cursan con adenomas productores de GH aislados, aunque es posible cualquier otra estirpe, incluso dentro de una misma familia | Adenoma (macroadenoma, habitualmente) productor de GH y, menos frecuentemente, cualquier otra estirpe |

de desarrollo, hábito eunucoide si larga evolución), enfermedad de Cushing (sobrepeso/obesidad, facies de luna llena, giba cervical, estrías rojo vino-

sas), exceso de prolactina en la mujer adolescente (galactorrea) y de pubertad precoz (excepcionalmente relacionado con adenoma productor de FSH/

LH, más frecuentemente relacionado con un hamartoma hipotalámico, un tumor de localización próxima o un tumor germinal en varones). Rara vez existirán signos de hipertiroidismo (temblor, taquicardia, diaforesis) o exceso de GH (rasgos acromegaloides en el adolescente).

- Por último, se requiere igualmente de una exploración neurológica y ocular (incluido campo visual).

C. Exploraciones complementarias iniciales

a) Exploraciones complementarias comunes a cualquier tipo de localización:

- (1) *Factores de crecimiento*: IGF-1 e IGF-BP3. Valorar sobrecarga oral de glucosa con determinación de GH (75 gr de dextrosa y tiempos: 0, 30, 60, 90 y 120') en caso de IGF-1 elevada y/o hipercrecimiento.
- (2) *Eje hipófiso-tiroideo*: T4 libre, TSH y anticuerpos antitiroideos
- (3) *Eje hipófiso-gonadal* (solo en edad puberal o si existen signos de pubertad precoz): FSH, LH, estradiol o testosterona. Puede valorarse test de si hay dudas sobre el inicio puberal. Un nivel de FSH, LH muy bajos con testosterona elevada en el varón son indicativos de posible tumor germinal productor de β -hCG (tumor germinal), incluso aun cuando los niveles plasmáticos de estos últimos sean normales.
- (4) *Eje hipófiso-adrenal*: ACTH, cortisol basal (8:00). Ante la sospecha de síndrome de Cushing: test corto de dexametasona (*Nugent*) y cortisol libre urinario de 24 horas, entre otros. Ante la sospecha de déficit, puede ser necesario un test de ACTH o, con la debida precaución, un test de hipoglucemia insulínica (discutido por muchos autores, dado su peligro).
- (5) *Prolactina*. Debe advertirse al labo-

ratorio de posible efecto Hook (si se sospecha prolactinoma) para evitar falso negativo.

- (+1) *Ionograma* y balance hídrico (ingresado o aportado por los padres).
- *Marcadores tumorales*: β -hCG y α -feto-proteína (AFP) en sangre y LCR al mismo tiempo, junto con citología de LCR. Casi la mitad de los tumores germinales la producen, con o sin la AFP. El punto de corte para el diagnóstico de tumores germinales (subtipo no germinomatoso) se ha situado en 50 mUI/mL para la β -hCG, y en 10 ng/mL (o el valor límite impuesto por el laboratorio) para la AFP, aunque técnicas ultrasensibles para el primero pueden mejorar la sensibilidad.
- *Campimetría*, si posible afectación del quiasma óptico.
- *Edad ósea*.

b) Exploraciones complementarias dirigidas según localización:

- **Engrosamiento de tallo hipofisario:**
 - *Serie ósea*, para detectar lesiones osteolíticas propias de histiocitosis X.
 - *Anticuerpos APA* (antihipófisis), poco sensibles (6-60% y poco específicos ya que aparecerán en otras patologías endocrinas (autoinmunes o no), así como en el 30% de las diabetes insípidas centrales idiopáticas y en el 25% de las no idiopáticas (familiares o secundarias a traumatismo, cirugía o tumor).
 - Otros estudios (en busca de causas poco frecuentes en pediatría): *Mantoux e IgG4 sérica* (patológico si IgG4 > 140 mg/dL), para descartar tuberculosis y la denominada, y recientemente descrita, enfermedad relacionada con

IgG4, respectivamente. También serología para sífilis en casos muy concretos.

- **Aumento de tamaño hipofisario** sin haberse constatado hiperproducción hormonal: anticuerpos antihipófisis (para descartar adenohipofisitis) e IgG4 sérica.

c) Aparte de lo estrictamente endocrinológico, se requiere siempre de una **evaluación por parte de un neurocirujano** y, en algunos casos, un **oncólogo**, por lo que estos pacientes deben remitirse siempre a unidades especializadas de centros de referencia.

D. Actitud ulterior según resultados de las exploraciones complementarias iniciales

Como se verá a continuación, la intervención neuroquirúrgica no es siempre necesaria. Y es que algunas pocas lesiones solo requieren seguimiento, mientras que otras solo terapia médica.

a) A nivel hipotalámico:

- La sospecha neurorradiológica de *hamartoma hipotalámico* (lesión bien delimitada en hipotálamo e isointensa en T1) requiere de una nueva resonancia magnética en 4-6 meses para comprobar que el tamaño no se modifica. En tal caso, puede establecerse dicho diagnóstico y hacerse un seguimiento de la imagen en RM que confirme la ausencia de cambios. Por tanto, realizado el diagnóstico seguro de hamartoma hipotalámico, no se requerirá de biopsia ni extirpación quirúrgica.
- La sospecha de *tumor germinal* hipotalámico por la positividad en los marcadores β -hCG y α -feto-proteína exige la biopsia tumoral para conocer subtipo de tumor germinal que orientará el tipo de quimioterapia y/o las dosis de radioterapia.

- Excluidas las causas anteriores, se requiere de extirpación neuroquirúrgica.

b) Engrosamiento de tallo hipofisario (> 2mm):

Salvo que existan datos clínicos claros de histiocitosis de células de Langerhans (lesiones cutáneas u óseas confirmadas: manejo oncológico), la **biopsia** será necesaria si:

- Infundíbulo de tamaño superior o igual a 6 mm*.
- Marcadores tumorales (β -hCG y/o AFP \rightarrow tumor germinal) positivos.
- Crecimiento del infundíbulo en RM seriadas (cada 4-6 meses inicialmente) *.

* *Alternativa* a la biopsia en estos casos sin causa clara, fundamentalmente si imagen sugerente de hipofisitis: observación. El empleo de corticoterapia es una opción en casos sospechosos de infundibulohipofisitis donde existan síntomas compresivos (vía óptica).

Tamaños inferiores a 6 mm en ausencia de sintomatología requieren revisión de marcadores tumorales (β -hCG y α -feto-proteína) y resonancia magnética cada 4-6 meses. Una ulterior positividad para marcadores tumorales hace muy probable un tumor germinal que requerirá terapia oncológica, mientras que, como se ha referido, un aumento del grosor en RMs sucesivas obligarán a una biopsia.

c) A nivel hipofisario:

- Un aumento importante del tamaño de la hipófisis con extensión supraselar plantea, de entrada, dos posibilidades:
 - La sospecha de *hiperplasia hipofisaria* (déficit hormonal primario con elevación muy importante

y compensatoria de la hormona adenohipofisaria) solo requiere de terapia médica sustitutiva. La normalización del tamaño hipofisario tras la normalización del eje afectado con tratamiento se alcanzará en 4-6-12 meses.

- *Adenohipofisitis* (con o sin APA). Puede existir deficiencia hormonal secundaria. Requerirá observación; el empleo de corticoterapia es una opción en casos donde existan síntomas compresivos (vía óptica).
- La sospecha de *adenoma hipofisario* viene dada por un incremento de una de las hormonas adenotropas (a veces GH, TSH y PRL cosecretan) y la correspondiente hormona efectora (tabla 3). El diagnóstico de confirmación, sobre todo adenomas no funcionantes, viene dado por la biopsia. En todos estos casos se requiere:
 - *Estudio molecular* dirigido (o mediante panel de secuenciación) (véase Fig. 3):
 - MEN1: *MEN1* (11q13.1). Fundamentalmente en prolactinomas (60%) y adenomas productores de GH; también adenomas no funcio-

nantes y los de ACTH. Se manifiestan como primer signo de MEN1 en el 10% de los casos familiares y hasta en el 25% de los esporádicos.

- MEN4: *CDKN1B* (12p13.11). Clínicamente similar a MEN1.
- Síndrome de McCune-Albright: *GNAS* (20q13.32). Fundamentalmente en hiperplasias hipofisarias productoras de GH ± prolactina.
- Complejo Carney: *PRKAR1A* (17q24.2). Fundamentalmente en adenomas productores de GH (hiperplasia multifocal), aunque de presentación en la época adulta.
- Acro gigantismo ligado a X: microduplicación de *GPR101* (Xq26.3)
- Casos familiares (o esporádicos) de adenoma hipofisario > *AIP* (11q13.2) responsable de casos de FIPA - *Familial Isolated Pituitary Adenoma*. Suelen aparecer antes de los 18 años en el 50% de los casos, y está presente hasta en el 15% de los adenomas pediátricos (20% si son macroadenomas). Son, fundamentalmente, productores de GH ± prolactina. No está claro si es conveniente el estudio molecular de este gen en los familiares, dado que se desconoce la penetrancia resultando muy difícil

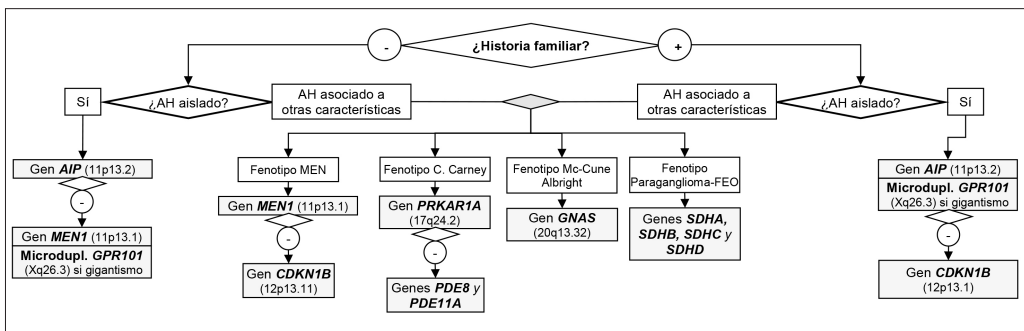


Figura 3. Algoritmo diagnóstico-molecular de los adenomas hipofisarios.

un consejo genético en los portadores y cuál debería ser la estrategia de seguimiento en tales casos.

Estos genes, pese a que la mayoría de los adenomas son esporádicos, deberían analizarse en todos los casos pediátricos, fundamentalmente ante su presencia en otros miembros de la familia, ante adenomas raros en la infancia (GH, TSH, no funcionantes) o macroadenomas.

• Tratamiento:

- Quirúrgico en los adenomas no productores (no funcionantes), productores de GH (acrogigantismo), de ACTH (enfermedad de Cushing) y de TSH (TSHoma).

- Médico en los prolactinomas si no han sangrado (riesgo de apoplejía hipofisaria). Valorar otras terapias en caso de recidiva.

- Radioterapia en casos determinados de recurrencia o presencia de restos.

• Otras lesiones posibles:

- Lesiones grandes y compatibles con craneofaringioma, quiste de la bolsa de Rathke, etc., requerirá de extirpación quirúrgica.
- Lesiones pequeñas pueden constituir, debido a la mejora en la resolución de la imagen, variantes de la normalidad como los quistes de la *pars intermedia*, aunque requiere un diagnóstico diferencial con adenomas de pequeño tama-

Tabla 5. Terapia glucocorticoidea de estrés para la cirugía del tumor del área selar/supraselar.

| |
|---|
| <p>• Día antes de la cirugía (noche):</p> <ul style="list-style-type: none"> - Hidrocortisona 30 mg/m²/dosis VO o IV en la noche (máx. 100 mg), antes de dormir. |
| <p>• Día de la cirugía:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Hidrocortisona 30 mg/m²/dosis (máx. 100 mg) IV a las 8:00 antes de la cirugía. - Hidrocortisona 100 mg/m²/dosis (máx. 100 mg) en el goteo IV al comienzo de la cirugía que debe repetirse cada 6 horas mientras dure la cirugía. - Hidrocortisona 30 mg/m²/dosis en la noche (máx. 100 mg IV), a las 21:00. |
| <p>• Días posteriores a la cirugía:</p> <ul style="list-style-type: none"> - 1º día: Hidrocortisona 25 mg/m²/dosis (máx. 100 mg) IV cada 8 horas. - 2º día: Hidrocortisona 20 mg/m²/dosis (máx. 100 mg) IV cada 8 horas. - 3º día: Hidrocortisona 15 mg/m²/dosis (máx. 100 mg) IV o VO cada 8 horas. - 4º día: Hidrocortisona 15 mg/m²/dosis (máx. 100 mg) VO o IV cada 12 horas. |
| <p>• Tratamiento ulterior de mantenimiento:</p> <ul style="list-style-type: none"> - A partir del 5º día valorar continuar con dosis sustitutiva de 6-8 mg/m²/día cada 8-12 horas VO (lo más aconsejable), o suspender si la probabilidad de daño hipotálamo-hipofisario es baja o muy baja. - La valoración de los ejes adenohipofisarios para una adecuada interpretación de la funcionalidad hipofisaria real requiere dejar pasar varias semanas (6 semanas mínimo). No obstante, en lo que respecta al eje adenotrofo, terapias prolongadas y con altas dosis de glucocorticoides (o enfermedad de Cushing) requieren una evaluación especial. |

ño y otros tumores. No requerirán terapia alguna de entrada, pero si seguimiento de RM en 4-6 meses para comprobar que no aumentan del tamaño.

d) Gran tumor selar-supraselar de origen indeterminado o tumores de localización próxima (glioma de nervio óptico no compresible):

Suelen requerir extirpación, si bien, los nervios de glioma óptico pequeños (fundamentalmente si forman parte de una NF1) pueden necesitar seguimiento antes de plantearse cirugía.

E. Terapia corticoidea de estrés para la cirugía del tumor del área selar-supraselar

Toda cirugía de la región selar-supraselar exige un **tratamiento corticoideo de estrés** que debe empezar antes de la cirugía, ser aplicado a dosis altas durante la misma, y continuar con él a dosis progresivamente más bajas durante un tiempo en función del riesgo estimado de daño hipotálamo-hipofisario. En ausencia de dicho tratamiento, un eventual daño hipofisario puede ser causa de una crisis adrenal y de hiponatremia mantenida. Existen multitud de pautas, aunque utilizamos la que se muestra en la tabla 5.

Referencias bibliográficas

1. Allix I, Rohmer V. Hypophysitis in 2014. *Ann Endocrinol (Paris)*. 2015;76(5):585–94.
2. Aranda López FI, Niveiro de Jaime M, Peiró Cabrera G, Alenda González C, Picó Alfonso A. Adenoma hipofisario: estudio de la actividad proliferativa con Ki-67. *Rev Española Patol [Internet]*. 2007;40(4):225–31. Disponible en: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S169988550770082X>.
3. Beckers A, Rostomyan L, Daly AF. Overview of genetic testing in patients with pituitary adenomas. *Ann Endocrinol (Paris)*. 2012;73(2):62–4.
4. Castaño L, Martínez de la Piscina I, Portillo N, Rica I. Adenomas hipofisarios: Impacto clínico de los hallazgos moleculares. *Rev Esp Endocrinol Pediatr [Internet]*. 2017;8:35–45. Available from: <http://www.endocrinologiapediatrica.org/revistas/P1-E22/P1-E22-S1078-A397.pdf>.
5. Di Muzio B, Gallard F. Pituitary MRI (an approach). *Radiopaedia*. Consultado el 15 de enero de 2018. En: <https://radiopaedia.org/articles/pituitary-mri-an-approach-1>.
6. García-García E, González-Aguilera B, Gros N, Romero-Lluch A, Jiménez-Varo I, Martínez-Ortega AJ, et al. Diagnóstico y tratamiento endocrinológico de las lesiones del área selar en la edad pediátrica. *Endocrinol y Nutr [Internet]*. SEEN; 2014;61(7):359–65.
7. Harrington MH, Casella SJ. Pituitary tumors in childhood. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes [Internet]*. 2012;19(1):63–7.
8. Honegger J, Buchfelder M, Schlaffer S, Droste M, Werner S, Strasburger C, et al. Treatment of Primary Hypophysitis in Germany. *J Clin Endocrinol Metab [Internet]*. 2015;100(9):3460–9. Available from: <https://academic.oup.com/jcem/article-lookup/doi/10.1210/jc.2015-2146>.
9. Jagannathan J, Dumont AS, Jane JA, Laws ER. Pediatric sellar tumors: diag-

- nostic procedures and management. *Neurosurg Focus* [Internet]. 2005; 18(6):1–5. Available from: <http://thejns.org/doi/10.3171/foc.2005.18.6.7>.
10. Jane JA. Management of pediatric sellar tumors. *Pediatr Endocrinol Rev*. 2008; 5(2): 720-6
 11. Karaca Z, Kelestimur F. The management of hypophysitis. *Minerva Endocrinol*. 2016;41(3):390–9.
 12. Segado-Arenas A, Flores-González JC, Rubio-Quiriones F, Hernández-González A, Quintero-Otero S, Ruiz-Ocaña P. Respuesta trifásica de liberación de hormona antidiurética: Una complicación poco frecuente tras cirugía hipofisaria en el niño. *Med Intensiva*. 2012;36(5):375–7.
 13. Segura Matutea S, Balaguer Gargalloa M, Cambra Lasaosaa FJ, Zambudio Serta S, Martín Rodrigo JM, Palomeque Ricoa A. Fluid and electrolyte disorders following surgery for brain tumors. *An Pediatr (Barc)* 2007;67:225-30.
 14. Shepard MJ, Elzoghby MA, Kiehna EN, Payne SC, Jane JA. Presentation and outcomes in surgically and conservatively managed pediatric Rathke cleft cysts. ©AANS *J Neurosurg Pediatr* [Internet]. 2017; Available from: <https://thejns.org/doi/abs/10.3171/2017.9.PEDS17400>.
 15. Takahashi Y. Autoimmune hypophysitis: New developments [Internet]. 1st ed. *Handbook of Clinical Neurology*. Elsevier B.V.; 2014. 417-422 p. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/B978-0-444-59602-4.00029-0>.
 16. Taylor M, Couto-Silva AC, Adan L, Trivin C, Sainte-Rose C, Zerah M, et al. Hypothalamic-pituitary lesions in pediatric patients: Endocrine symptoms often precede neuro-ophthalmic presenting symptoms. *J Pediatr*. 2012;161(5).

Tumores hipofisarios: tratamiento endocrinológico postquirúrgico

María Clemente León, Ariadna Campos Martorell, Diego Yeste Fernández
Unidad de Endocrinología Pediátrica, Hospital Universitario Vall d'Hebron

Introducción

Tras la cirugía de los tumores hipofisarios será necesario realizar una valoración hormonal de los posibles déficits hormonales secundarios a la cirugía. En el caso de los adenomas hipofisarios, además será necesaria una valoración de la persistencia/recurrencia de la hipersecreción hormonal especialmente en los macroadenomas secretores. Mención especial merece el craneofaringioma considerado un tumor histológicamente benigno pero que da lugar a una importante morbi-mortalidad. Otros tumores del SNC localizados cerca de la región hipotálamo-hipofisaria también se asocian a riesgo de disfunción hipotálamo-hipofisaria causada por la extensión del propio tumor, por la cirugía o por la radioterapia.

La disfunción hipotálamo-hipofisaria incluye seis endocrinopatías bien definidas: diabetes insípida central, pubertad precoz central, deficiencia de GH, deficiencia de LH/FSH, deficiencia de TSH y deficiencia de ACTH. Es importante un adecuado se-

guimiento postoperatorio de estos pacientes para diagnosticar y tratar adecuadamente dichas alteraciones.

La obesidad hipotalámica, de etiología multifactorial, es una complicación relativamente frecuente cuando se ve afectada el área hipotalámica. Es una obesidad grave, rápidamente progresiva y particularmente difícil de tratar.

En la evolución de la patología endocrina tras la cirugía podemos distinguir dos momentos: el postoperatorio inmediato (días) y las alteraciones endocrinas que puedan aparecer a lo largo de la evolución posterior (meses-años).

Postoperatorio inmediato

En la evaluación endocrinológica tras la cirugía de un tumor hipofisario deberemos considerar:

- Tratamiento de los déficits hormonales preoperatorios. En ocasiones será necesario reevaluarlos.

- Exploración física (incluyendo el estado puberal si no se ha realizado previamente). Tensión arterial y frecuencia cardiaca.
- Control de diuresis, electrolitos y glucemia: en el postoperatorio inmediato hay que realizar un control estricto de entradas de líquidos y de diuresis. Debe realizarse un control de glucosa e iones, osmolaridad plasmática y urinaria inmediatamente postoperatorio y cada 8-12 horas. Si se producen cambios rápidos en la natremia dichos controles deberán realizarse cada 4-6 horas. El peso diario, tan pronto como sea posible, ayudará a valorar el balance hídrico, aunque en los niños mayores es muy poco sensible.
- Determinación hormonal basal:
 - El cortisol en ayunas se evaluará cuando se suspenda la dexametasona, teniendo en cuenta su larga vida media. Hasta obtener el resultado administrar hidrocortisona a dosis sustitutivas una vez suspendida la dexametasona.
 - Control de T4 libre, TSH y prolactina entre 1-2 semanas postcirugía.
- Valoración de la persistencia de la hipersecreción hormonal tras la cirugía de macroadenomas secretores: bioquímica y clínica.

A continuación, se detallan las alteraciones endocrinológicas que pueden presentarse en este periodo.

Alteraciones hidroelectrolíticas: diabetes insípida y síndrome de secreción inadecuada de adh

Tras la cirugía puede producirse la clásica respuesta trifásica en la secreción de ADH:

1. Fase inicial de diabetes insípida (DI):

causada por el edema, se manifiesta dentro de las 24 horas postoperatorias y suele durar hasta 48 horas.

2. Fase sucesiva de regulación normal del balance hídrico o de secreción inadecuada de ADH (SIADH): suele durar de 1-14 días. El SIADH se piensa que es debido a una secreción incontrolada de la ADH contenida en los gránulos secretores, debida a la necrosis de neuronas productoras de ADH.
3. La tercera fase de DI permanente puede ocurrir especialmente después de un SIADH grave y prolongado.

Estas tres fases también pueden producirse independientemente.

Diabetes insípida

El diagnóstico de diabetes insípida lo realizaremos ante la presencia de hiperosmolaridad plasmática (>300 mosmol/L) junto con orina hipoosmolar (generalmente <300 mosmol/L) (ratio osmolaridad urinaria/plasmática <1), poliuria (>5 ml/kg/hora durante 2 horas consecutivas) e hipernatremia. Si el acceso a los líquidos está restringido (pacientes adípsicos, inconscientes o a dieta absoluta) existe riesgo de deshidratación hipernatrémica que puede llevar a oligoanuria paradójica. Si la poliuria es grave, las pérdidas urinarias de sodio pueden ser de entre 20-70 mmol/L.

Consideraciones:

- El tratamiento con hidrocortisona puede poner de manifiesto una diabetes insípida no evidenciada previamente. El cortisol inhibe la secreción de ADH y además tiene efecto en el riñón favoreciendo la eliminación de agua libre y por lo tanto la poliuria.
- Si se ha producido una sobrecarga de líquidos intraoperatoria, se generará una poliuria hipoosmolar en el postope-

ratorio inmediato que puede hacernos sospechar una diabetes insípida. La poliuria en este caso será transitoria.

Es fundamental valorar la **preservación de la sensación de sed** enseguida que el paciente esté consciente. La asociación de diabetes insípida con adipsia debido a la lesión de los osmoreceptores del hipotálamo anterior hará mucho más difícil el manejo de la diabetes insípida.

Tratamiento: el tratamiento inicial en el niño euvolémico puede realizarse con reposición de volumen o con la administración cuidadosa de desmopresina. La dosis inicial debe ser baja 5-10 microgramos intranasal (incluso 2,5 mcg en niños pequeños) o 50-100 mcg oral o 0,1-0,2 mcg sc/im. La dosis se ajustará en función de la respuesta clínica, no deberemos administrar la siguiente dosis hasta no confirmar la poliuria. Solo pautaremos la desmopresina de manera regular (cada 8, 12 ó 24 horas) cuando sospechemos una diabetes insípida permanente. En pacientes adípsicos se debe establecer una ingesta de líquidos fija y la desmopresina adecuada para lograr euvolemia y normonatremia.

Cuando existe poliuria en paciente euvolémico y normonatremico y antes de iniciar la desmopresina puede realizarse la reposición hídrica de la siguiente manera.

Iniciaremos el aporte de líquidos basal según el cálculo de volumen habitual (por peso o por superficie corporal) con aporte de sodio a 75 mEq/L y posteriormente ajustaremos según el balance hídrico. Considerando el aporte de líquidos = diuresis + pérdidas insensibles (300 mL/m²/día), el volumen de diuresis que supere el cálculo estimado de las necesidades basales-pérdidas insensibles se repondrá con el mismo volumen en forma de ClNa 0,45% cada 1-2 horas. Las pérdidas adicionales

de LCR deben reponerse con suero salino isotónico.

Síndrome de secreción inadecuada de ADH

El síndrome de secreción inadecuada de ADH (SIADH) se caracteriza bioquímicamente por la presencia de una osmolaridad plasmática baja con osmolaridad urinaria inadecuadamente elevada (ratio osmolaridad urinaria/plasmática >1,5), oliguria con orina concentrada, hiponatremia y pérdida urinaria de sodio (entre 20 mmol/L - 50 mmol/L). Se asocia a otros datos de hemodilución y de expansión del líquido extracelular como son el hematocrito bajo y la urea y el ácido úricos bajos.

El SIADH es transitorio y puede ocurrir de manera aislada o tras una fase inicial de diabetes insípida. En este último caso, observaremos una reducción de la diuresis con un aumento de la osmolaridad urinaria y posteriormente una disminución del sodio plasmático.

El tratamiento fundamental es la restricción hídrica, solo si el SIADH se prolonga se requerirá reponer el sodio. En caso de hiponatremia grave pueden administrarse furosemida o diuréticos osmóticos. La hiponatremia grave sintomática (convulsión/coma) requerirá la administración de suero salino hipertónico.

En caso de hiponatremia es fundamental realizar el diagnóstico diferencial con el síndrome pierde sal cerebral, especialmente si la hiponatremia no mejora con la restricción hídrica, aparece poliuria o existen signos clínicos de depleción de volumen.

Se han descrito como factores de riesgo para el desarrollo de SIADH la manipulación/ invasión tumoral de la hipófisis posterior, la existencia de una fístula de LCR y un IMC bajo².

Síndrome pierde sal cerebral

El síndrome pierde sal cerebral es debido a hipersecreción de péptido natriurético atrial o cerebral. Puede producirse como respuesta primaria (vía ADH directa) o secundaria (tras expansión de volumen) a un SIADH.

En la Tabla 1 se muestran datos que pueden ayudar al diagnóstico diferencial de ambas entidades.

El tratamiento consistirá en la reposición de líquidos y de sodio.

Deficiencia de ACTH

El cortisol en ayunas se evaluará cuando se suspenda la dexametasona, teniendo en cuenta su larga vida media. No hace falta una reducción progresiva de la dexametasona cuando ya no se busque su actividad antiinflamatoria, puede suspenderse y pasar directamente a hidrocortisona a dosis fisiológicas (8-10 mg/m²/día) si no existe estrés

concomitante. Aconsejamos su administración inicial cada 8 horas para más adelante pasar a cada 12 horas.

En caso de enfermedad grave/trauma hay que tener especial precaución con la combinación de hipocortisolismo y diabetes insípida. No debe administrarse la desmopresina hasta que se descarte hiponatremia dilucional por el déficit de cortisol o hasta que exista poliuria y la hidrocortisona se haya administrado.

Deficiencia de TSH

Observaremos una T4L baja con TSH normal o baja (ocasionalmente discretamente aumentada).

En general el hipotiroidismo central requiere menos dosis de levotiroxina que el periférico. Se aconseja iniciar el tratamiento con dosis entre 25-50 mcg/día. La dosificación posterior se realizará en función de

Tabla 1: Diagnóstico diferencial entre SIADH y síndrome pierde sal cerebral.

| | SIADH | Síndrome pierde sal cerebral |
|---|-------------------|------------------------------|
| Volemia | Alta | Baja |
| Signos de depleción de volumen y deshidratación | No | Sí |
| Natremia | Baja | Baja |
| Sodio en orina | Alto | Alto |
| Pérdida de sodio total | No | Muy altas |
| Diuresis | Generalmente baja | Muy altas |
| Ac. úrico en plasma | Bajo | Normal |

los niveles plasmáticos de T4L, que deben mantenerse en el tercio superior de los valores de referencia.

No administrar levotiroxina sin descartar déficit de ACTH asociado o sin tratamiento sustitutivo.

Hiperprolactinemia

Tras la cirugía cuando existe lesión de tallo hipofisario pueden observarse valores de prolactina aumentados al desaparecer el estímulo inhibitor de la dopamina. Esta hiperprolactinemia no da clínica y suele ser transitoria. Tendremos que tenerla en cuenta a la hora de valorar la persistencia de la secreción hormonal en caso de tumores productores de GH y prolactina.

Seguimiento

Durante el seguimiento buscaremos detectar la presencia de disfunción hipotálamo-hipofisaria secundaria a la cirugía y a la radioterapia en caso de que haya sido necesaria.

Efecto de la radioterapia

La lesión de las neuronas hipotálamicas productoras de GHRH, CRH, TRH, GnRH y dopamina parece ser la causa fundamental de la disfunción hipotálamo-hipofisaria tras la radioterapia. Además, dosis superiores a 40 Gy producen también una afectación hipofisaria. Hay que tener en cuenta la naturaleza progresiva de estos déficits (atrofia hipofisaria por falta de factores hipotalámicos estimuladores, fenómenos inflamatorios crónicos, gliosis y afectación vascular tras radioterapia). El eje más sensible a la radioterapia es el somatotropo, seguido del gonadotropo (Figura 1).

La radioterapia craneal incluye el tiroides en el campo de irradiación lo que hace que

deba tenerse en cuenta el riesgo de disfunción tiroidea, nódulos tiroideos y cáncer de tiroides a medio-largo plazo³. No existe consenso acerca del método adecuado de despistaje de nódulos tiroideos y de cáncer tras la exposición a radioterapia. La mayor sensibilidad de la ecografía supone también un mayor riesgo de PAAFS innecesarias y de angustia familiar. El diagnóstico por palpación tiroidea, aunque más tardío podría no modificar el pronóstico en estos pacientes^{4,5}. En nuestra unidad realizamos monitorización mediante ecografía tiroidea anual.

Las visitas de seguimiento tras la cirugía de los tumores hipofisarios deberán incluir:

- Anamnesis buscando clínica de déficits hormonales: hipoglucemia, poliuria-polidipsia, somnolencia, frialdad...
- Antropometría y exploración física completa incluido el estadio puberal. Valoración de la velocidad de crecimiento según el estadio madurativo. Seguimiento del peso en tumores con invasión de área hipotalámica.
- Determinación de LH/FSH, estradiol/testosterona, TSH y ACTH: el seguimiento de la posible hipofunción hormonal debe realizarse durante toda la vida en caso de dosis de radioterapia superior o igual a los 30 Gy o de cirugía en área hipotálamo-hipofisaria. Realizaremos determinación analítica anual salvo si sospecha clínica o déficit ya establecido.
- Ecografía tiroidea si radioterapia sobre área hipotálamo-hipofisaria.
- Valoración de persistencia/ recurrencia de hipersecreción hormonal tras cirugía de macroadenomas secretores: bioquímica y clínica.
- Revaloración de la necesidad de sustitución de las otras hormonas en el postoperatorio. La necesidad de reevaluación postoperatoria de los déficits

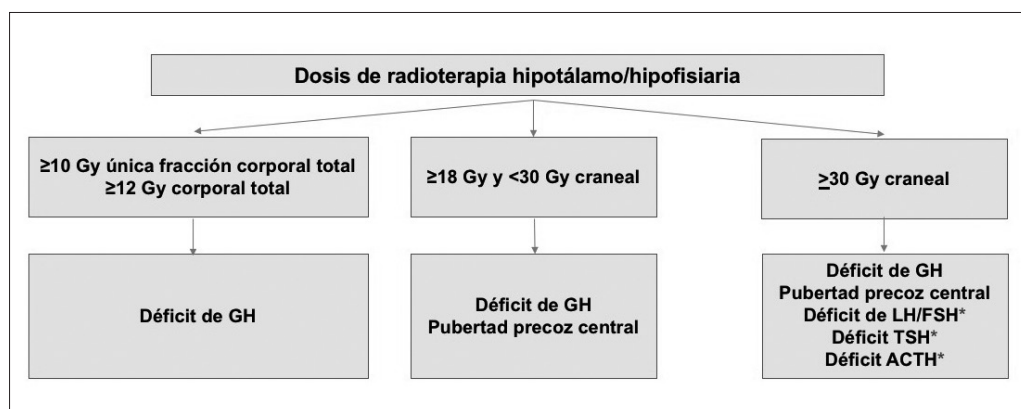


Figura 1: Efectos tardíos hipotálamo/hipofisarios de la radioterapia³.

*Las deficiencia de LH/FSH, TSH y ACTH, pueden aparecer después del tratamiento con radioterapia a dosis bajas con un seguimiento mas prolongado.

hormonales es aconsejada en la Guía de la Endocrine Society⁶. Dependiendo del tamaño de tumor, de la amplitud de la cirugía y de los datos bioquímicos en tratamiento esta reevaluación puede no ser necesaria.

Una vez establecido el tratamiento postoperatorio, se aconseja una valoración clínica y auxológica cada 6 meses (puede ser necesaria cada 4 meses en edad peripuberal). El control analítico para detectar nuevos déficits puede realizarse anualmente si no existe clínica.

El tratamiento hormonal sustitutivo no difiere del de los déficits hormonales de otras etiologías, pero a continuación mencionaremos las particularidades de alguna de las entidades:

Deficiencia de GH

El retardo de crecimiento con una de la velocidad de crecimiento patológica nos debe hacer pensar en el déficit de GH. Es fundamental la valoración de la velocidad de crecimiento en función del estadio madurativo puberal⁷.

En caso de tumores malignos al valorar la talla debe tenerse en cuenta el efecto de la irradiación espinal en el crecimiento vertebral. Especialmente en aquellos pacientes que han recibido dosis superiores a 20 Gy y a edades más precoces⁶. Es de utilidad el cálculo de la talla sentada basal y durante el seguimiento. Aquellos pacientes tratados con dosis más altas de radioterapia cráneo-espinal (por ejemplo 30 Gy para el meduloblastoma) son la que presentan pérdidas más significativas de talla.

Se recomienda no iniciar el tratamiento con GH en tumores malignos/craneofaringioma hasta 1 año libre de enfermedad. En caso de enfermedad crónica estable, puede ocurrir que los pacientes no vayan a ser considerados nunca libres de enfermedad (especialmente los tumores de la vía óptica), deberá discutirse con oncología e individualizar cada caso.

Las dosis de GH deben ser similares a las utilizadas en el déficit de GH de otras etiologías⁶.

A la hora de iniciar GH en un paciente oncológico hay que tener en cuenta el riesgo

de aparición de segunda neoplasia. Los diferentes estudios publicados no son concluyentes y no logran demostrar suficiente evidencia como para no aconsejar el tratamiento con GH. Se recomienda mantener niveles de IGF1 dentro de los límites de normalidad para edad, sexo y estadio puberal.

Pubertad precoz central (PPC)

Puede estar presente antes de la cirugía o aparecer a lo largo de la evolución como consecuencia de la radioterapia (también puede producirse por hipertensión endocraneal debida a complicaciones del tumor primario).

La PPC es una de las complicaciones endocrinológicas más frecuentes en niños con tumores originados cerca del hipotálamo o de la vía óptica. La prevalencia de PPC en estos pacientes se encuentra entre el 26-39%. La exposición a radioterapia sobre el área hipotálamo-hipofisaria se ha asociado a PPC con dosis que oscilan entre 20-50 Gy con una frecuencia entorno al 6,6%. Otros factores de riesgo a desarrollar PPC son hidrocefalia, menor edad en el momento de la radioterapia y sexo femenino y aumento del IMC en pacientes que han recibido radioterapia. La prevalencia de la PPC en supervivientes del cáncer infantil se estima en un 11,9% a 15,2%⁸.

A la hora de valorar el volumen testicular si existe antecedente de quimioterapia alquilante gonadotóxica, hay que tener en cuenta que la activación del eje hipotálamo-hipofisario puede no aumentar el volumen testicular (afectación de células de Sertoli y células germinales) y sí aumentar la producción de testosterona por las células de Leydig. Bioquímicamente observaremos gonadotrofinas aumentadas y testosterona alta.

Hipogonadismo hipogonadotropo

Deficiencia de LH/FSH que puede provocar una pubertad retrasada, una detención del desarrollo puberal o una amenorrea según el momento en el que se presente. Es fundamental valorar el eje hipotálamo-hipofisario-gonadal en todo paciente peripuberal con enlentecimiento de la velocidad de crecimiento.

Hipogonadismo hipergonadotropo

Secundario a quimioterapia gonadotóxica.

Obesidad hipotalámica

Es de difícil manejo y los diferentes fármacos ensayados han dado resultados poco satisfactorios por su escasa eficacia o sus efectos adversos.

En caso de tumores en los que se ve afectada el área hipotalámica es muy importante instaurar cambios en estilo de vida y recomendaciones dietéticas lo más precozmente posible^{9,10}.

Persistencia/ recurrencia de hipersecreción hormonal tras cirugía de macroadenomas secretores

Adenoma productor de GH

La primera línea de tratamiento de los tumores productores de GH es la cirugía transesfenoidal. Sin embargo, a diferencia de los tumores productores de ACTH, los tumores productores de GH son generalmente grandes e invasivos localmente. Además, los tumores de inicio en la infancia y adolescencia suelen ser más agresivos que los del adulto.

La cirugía puede ser curativa en caso de tumores pequeños y bien circunscritos, pero en tumores grandes y localmente invasivos la persistencia o recurrencia es frecuente,

por lo que se hace necesaria una terapia adyuvante como el tratamiento farmacológico y la radioterapia. La radioterapia puede ser necesaria, pero tiene un inicio de acción lento y riesgo de panhipopituitarismo por lo que de primera elección tras la cirugía será el tratamiento farmacológico.

Los análogos de la somatostatina constituyen la primera línea de tratamiento tras la cirugía¹¹. Los análogos de acción prolongada como lanreotida han demostrado ser eficaces en disminuir el tamaño tumoral y mejorar las alteraciones bioquímicas en pacientes con acromegalia, sin embargo, no todos los pacientes responden. La experiencia en niños es más limitada. Requiere una administración intramuscular cada 2 a 4 semanas. Los receptores de somatostatina SSR-2 y SSR-5 se expresan ampliamente por los adenomas productores de GH y prolactina. Lanreotida tiene una alta afinidad por los SSR-2 y 5 y una afinidad reducida por los SSR-1, 3 y 4. Pasireotida presenta afinidad sobre los receptores 1, 2, 3 y 5, su afinidad más amplia ha demostrado ser de utilidad en adultos, pero hay muy poca experiencia de su uso en niños.

No se han observado diferencias en la eficacia entre lanreotida y la formulación de octreótido de acción prolongada (octreótido-LAR).

Deberemos vigilar los efectos adversos como la esteatorrea, el aumento de los enzimas hepáticos y la supresión de la secreción de insulina que incrementa el riesgo de desarrollo de intolerancia a la glucosa.

Pegvisomant es un antagonista del receptor de la GH que ha demostrado ser eficaz en la normalización de los valores de IGF1 sin afectar al metabolismo glucídico. Se administra mediante inyección diaria. La experiencia en niños es también muy limitada¹². Se han descrito algunos casos de creci-

miento tumoral en pacientes con acromegalia y tratados con pegvisomant¹³. Se desconoce si el aumento del tamaño es debido a la desaparición del feedback negativo del IGF-1 o es una manifestación de la progresión espontánea de tumores más agresivos. En general se aconseja administrarlo asociado a análogos de la somatostatina y con un seguimiento del tamaño tumoral.

Adenoma productor de ACTH

La primera línea de tratamiento de los tumores productores de ACTH en niños y adolescentes es también la cirugía transesfenoidal.

Tras la cirugía los pacientes con hipocortisolemia requerirán tratamiento sustitutivo de la insuficiencia suprarrenal. Se aconseja realizar el seguimiento mediante un cortisol en ayunas o test de synacthen o hipoglucemia insulínica para valorar la posible recuperación del eje hipotálamo-hipofisario-adrenal durante el seguimiento. Se deberá suspender la hidrocortisona si la respuesta a estos test es normal.

La remisión tras la cirugía se define como valores de cortisol en ayunas inferiores a 5 mcg/dL (138 nmol/L) o cortisoluria inferior a 10-20 mcg/día (28-56 nmol/día) en los 7 días tras la cirugía. La recurrencia de la hipercortisolemia en pacientes pediátricos con tumores secretores de ACTH en general es baja, especialmente cuando los niveles de ACTH y de cortisol postoperatorios son indetectables. En 2 series pediátricas que utilizaron criterios más estrictos de remisión (cortisol <1 mcg/dL y 1,8 mcg/dL) encontraron porcentajes de remisión del 100 y 69% respectivamente. Los datos de seguimiento mostraron que la recurrencia era muy poco frecuente^{14,15}.

En pacientes en los que la cirugía no es curativa existen varias posibilidades tera-

péuticas. La reintervención es la opción de elección si existe resto tumoral visible. Otras opciones son la radioterapia, el tratamiento médico y la adrenalectomía bilateral¹⁶. El tratamiento farmacológico consiste en inhibidores de la esteroidogénesis suprarrenal como el ketoconazol (a veces asociado a metirapona) y en el tratamiento dirigido a inhibir la actividad de la hipófisis como la cabergolina (presencia de receptores dopamina en adenoma productores de ACTH) y la pasireotida. En principio estos últimos son de elección si existe enfermedad persistente tras la cirugía.

La radioterapia, la radiocirugía o adrenalectomía bilateral son opciones terapéuticas en casos recurrentes. Antes de la radioterapia hay que asegurar el efecto del tratamiento farmacológico porque su eficacia no es inmediata.

Referencias bibliográficas

1. Craniopharyngioma. En Paediatric Endocrine Tumors. A Multi-Disciplinary Consensus Statement of Best Practice from a Working Group Convened Under the Auspices of the British Society of Paediatric Endocrinology & Diabetes. Helen A Spoudeas Editor 2005.
2. Saldarriaga C, Lyssikatos C, Belyavskaya E, Keil M, Chittiboina P, Sinaii N, Stratakis CA, Lodish M. Postoperative Diabetes Insipidus and Hyponatremia in Children after Transsphenoidal Surgery for Adrenocorticotropin Hormone and Growth Hormone Secreting Adenomas. *J Pediatr* 2018; 195: 169-174.
3. Francis GL, Waguespack SG, Bauer AJ, Angelos P, Benvenga S, Cerutti JM et al. Management Guidelines for Children with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *American Thyroid Association Guidelines Task Force. Thyroid* 2015; 25:716-59.
4. Hayashida N, Imaizumi M, Shimura H, Okubo N, Asari Y, Nigawara T et al. Investigation Committee for the Proportion of Thyroid Ultrasound Findings. *PLoS One* 2013; 8: e83220.
5. Tonorezos ES, Barnea D, Moskowitz CS, Chou JF, Sklar CA, Elkin EB et al. Screening for thyroid cancer in survivors of childhood and young adult cancer treated with neck radiation. *J Cancer Surviv* 2017; 11: 302-308.
6. Sklar C, Antal Z, Chemaitilly W, Cohen L, Follin C, Meacham L, Murad H. Hypothalamic-Pituitary and Growth Disorders in Survivors of Childhood Cancer: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2018; 103: 2761-2784.
7. Carrascosa A, Yeste D, Moreno-Galdó A, Gussinyé M, Ferrández A, Clemente M, Fernández-Cancio M. Crecimiento puberal de 1.453 niños sanos según la edad de inicio de la pubertad. Estudio longitudinal de Barcelona. *An Pediatr (Barc)* 2018; 89: 144-152.
8. Chemaitilly W, Merchant TE, Li Z, Barnes N, Armstrong GT, Ness KK et al. Central precocious puberty following the diagnosis and treatment of paediatric cancer and central nervous system tumours: presentation and long-term outcomes. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2016; 84:C361-371.
9. Rosenfeld A, Arrington D, Miller J, Olson M, Giesecking A, Etzl M, Harel B, Schembri A, Kaplan A. A review of childhood and adolescent craniopharyngiomas with particular attention to hypothalamic obesity. *Pediatr Neurol* 2014; 50: 4-10.

10. Haliloglu B, Bereket A. Hypothalamic obesity in children: pathophysiology to clinical management. *J Pediatr Endocr Met* 2015; 28: 503–513.
11. Giustina, A, Chanson P, Kleinberg D, Bronstein MD, Clemmons DR, Klibanski A et al. A consensus on the medical treatment of acromegaly *Nat. Rev. Endocrinol* 2014; 10: 243–248.
12. Treatment of pituitary gigantism with the growth hormone receptor antagonist pegvisomant. Goldenberg N, Racine MS, Thomas P, Degnan B, Chandler W, Barkan A. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93:2953-2956.
13. Mangupli R, Rostomyan L, Castermans E, Caberg JH, Camperos P, Krivoy J et al. Combined treatment with octreotide LAR and pegvisomant in patients with pituitary gigantism: clinical evaluation and genetic screening. *Pituitary* 2016; 19:507–514
14. Batista DL, Oldfield EH, Keil MF, Stratakis CA. Postoperative testing to predict recurrent Cushing disease in children. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94:2757–2765.
15. Storr HL, Alexandraki KI, Martin L, Isidori AM, Kaltsas GA, Monson JP et al. Comparisons in the epidemiology, diagnostic features and cure rate by transsphenoidal surgery between paediatric and adult-onset Cushing's disease. *Eur J Endocrinol.* 2011;164:667–674.
16. Nieman LK, Biller BM, Findling JW, Murad MH, Newell-Price J, Savage MO et al. Treatment of Cushing's Syndrome: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2015; 100: 2807–2831.

Pseudohipoparatiroidismo

Luis Castaño González¹, Ana Lucía Gómez Gila², Alejandro García Castaño¹, Gustavo Pérez de Nanclares¹

¹Hospital Universitario Cruces, IIS Biocruces Bizkaia, UPV/EHU, CIBERDEM,

²CIBERER y Hospital Infantil. HHUU Virgen Rocío. Sevilla

Introducción

El término de pseudohipoparatiroidismo (PHP) o el más reciente de iPPSD (del inglés, "*inactivating PTH/PTHrP Signalling Disorder*") engloba un grupo de enfermedades endocrinas poco frecuentes, caracterizadas por hipocalcemia, hiperfosfatemia y elevación de los valores de PTH, en ausencia de déficit de vitamina D, debido a una resistencia a esta hormona en sus tejidos diana, principalmente el túbulo renal proximal. Su prevalencia exacta es desconocida, estimándose en 0,8 por 100.000 habitantes. Los primeros casos fueron descritos por Albright en 1942, siendo la primera descripción de un síndrome de resistencia hormonal. La administración de PTH exógena a los pacientes afectados no demostraba un aumento del AMPc urinario, por lo que se sugirió que el defecto se encontraba a nivel del receptor de la PTH o post-receptor. Posteriormente, se ha sabido que esta resistencia hormonal está habitualmente causada por defectos en la subunidad α de la proteína G estimuladora (Gsa), una proteína de señalización esencial que actúa en la vía de la PTH y de otras

hormonas (TSH, glucagón, gonadotropinas, etc.).

Fisiológicamente la PTH ejerce su efecto a través de su unión a un receptor (PTH1R) acoplado a proteína G estimuladora (Gsa), codificada por el gen *GNAS* (dentro del *locus GNAS*, *Guanine Nucleotide binding protein Alpha Stimulating*, OMIM#139320), situado en 20q13.2-13.3, que activa la síntesis de adenilciclasa, con aumento del AMP cíclico (AMPc), y efecto a nivel del túbulo renal proximal.

Características moleculares del locus GNAS y de la proteína Gsa

El *locus GNAS*, es altamente complejo ya que genera diferentes transcritos (codificantes y no codificantes) mediante el uso de diferentes promotores y primeros exones, que se empalman a un grupo común de exones posteriores (exones 2-13), y que pueden ser traducidos a proteínas (proteínas Gsa, XLas, NESP55) o no (el transcrito iniciado a partir del exón A/B). La complejidad del *locus GNAS* aumenta al estar sometido al mecanismo de impronta, lo que

provoca que los transcritos resultantes se puedan expresar a partir del alelo materno, del paterno, o de ambos, en función del tejido del que se trate (figura 1).

Estructuralmente la proteína Gsa está codificada por el gen *GNAS*, formado por 13 exones, de los cuales el primer exón es específico para la proteína Gsa y los otros 12 exones (exón 2 a exón 13) son comunes

a varios transcritos. Una segunda proteína generada en este *locus* es XLas (*eXtra Large Gsa*). Está formada por otro exón 1 alternativo, situado a unas 35 kb antes del exón 1 de Gsa, que se une a los exones comunes 2 -13, dando un transcrito y una proteína con similares funciones que Gsa pero más larga y que se expresa fundamentalmente en tejido neuroendocrino. Una tercera proteína de este locus es NESP55 (*Neuroendo-*

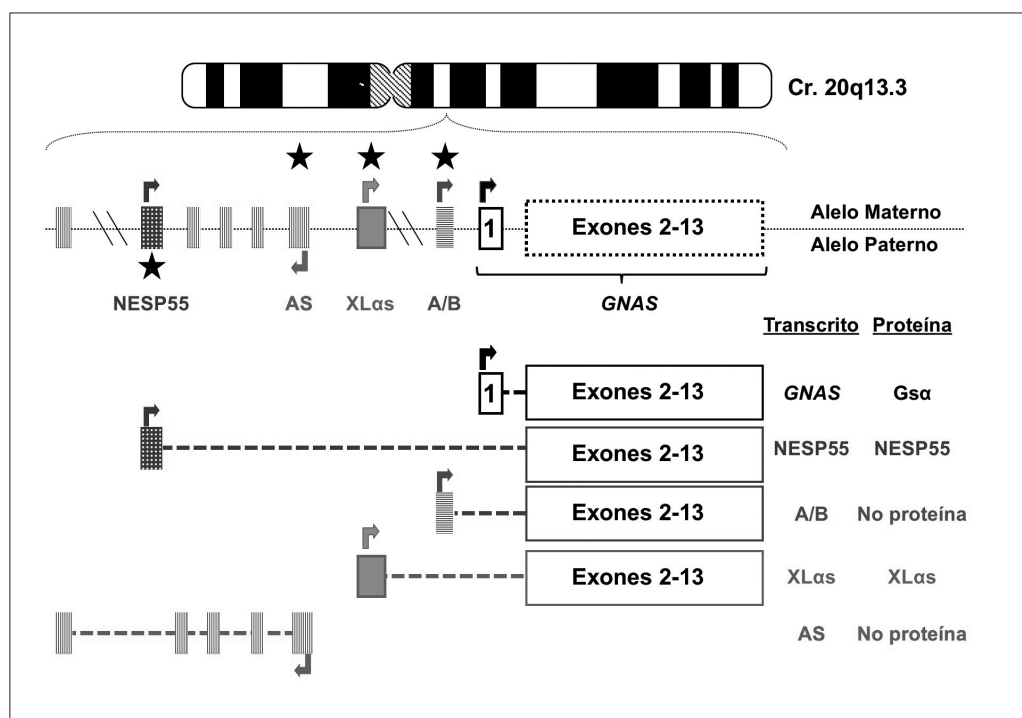


Figura 1. Estructura del locus *GNAS*.

Las cajas y las líneas verticales representan los exones. Entre los exones están los intrones (línea horizontal). Las flechas indican el punto de comienzo y el sentido de lectura de los principales transcritos. Cuatro de los transcritos (*GNAS*, *NESP55*, *A/B*, *XLas*) sólo difieren en el primer exón 1 alternativo, mientras que los exones 2-13 son comunes. En blanco, el exón 1 que al unirse a los exones comunes 2-13, codifica para la propia proteína *Gsa*; rectángulo de rayas horizontales, el exón *A/B*, que al unirse al resto de exones comunes genera un transcrito que no codifica para ninguna proteína; en gris, el exón *XLas*, que al unirse a los exones 2-13 codifica para una forma larga de proteína *Gsa* (*XLas*); rectángulo de topos, el exón codificante de *NESP55*. El rectángulo de rayas verticales, los cinco exones (antisentido) de *AS*. Las estrellas negras indican el tipo de imprinting (materno, en la parte superior; o paterno, en la parte inferior). El gen *GNAS* (proteína *Gsa*) es de expresión bialélica en la mayor parte de los tejidos.

crine Secretory Protein 55) codificada por otro primer exón alternativo más alejado (a 49 kb del exón 1 de *Gsa*) y que incluye además los exones comunes 2-13. Esta proteína es similar a la cromogranina que se expresa en los tejidos neuroendocrinos. Otro primer exón alternativo, llamado exón A/B o exón 1A, y situado próximo al exón 1 de *Gsa* (a 2,5 kb), se une con el resto de los exones comunes 2-13. En ese caso, debido a que no hay un comienzo consenso de traducción AUG en el exón A/B, se piensa que el transcrito resultante no es traducido. Por último, en este *locus* también se produce el transcrito antisentido *GNAS-AS1*, AS o *NESPas* cuyo primer exón está antes de *XLas* y tiene 5 exones que atraviesan *NESP55* (en dirección contraria o antisentido).

La mayoría de los genes del organismo funcionan a través de la expresión de sus dos alelos (materno y paterno). Sin embargo, algunos genes tienen uno de sus dos alelos inactivados (o metilados) o con fenómeno de *imprinting*; en este caso el individuo hereda de sus progenitores los 2 alelos, pero uno de ellos, el alelo metilado, no se expresa (está inactivo). Si la metilación afecta al alelo heredado de la madre hablamos de que ese gen sufre *imprinting* materno (en este caso, el individuo es normal solamente con la expresión génica del alelo paterno, ya que el alelo materno está inactivo), y viceversa, si el inactivo o metilado es el heredado del padre hablaríamos de *imprinting* paterno (en este caso, el individuo es normal solamente con la expresión génica del alelo materno).

Los diferentes genes del *locus GNAS* tienen diferentes patrones de metilación o *imprinting* (*differentially methylated regions* o DMR) y los diferentes transcritos resultantes (proteínas *Gsa*, *XLas*, *NESP55* y transcrito A/B y *NESPas*) están sometidos al menos en algún tejido a *imprinting* genético, según lo cual normalmente solo se expresa

un alelo (figura 2). Así, el transcrito que procede la unión del exón 1 con el resto de los exones comunes (2-13), que codifica para la propia proteína *Gsa* (gen *GNAS*), tiene expresión bialélica en la mayoría de los tejidos, pero en algunos tejidos (hipófisis, tiroides, gónadas y túbulo renal), tienen expresión monoalélica (la expresión del alelo paterno está silenciada y solo se expresa el alelo materno). También, el transcrito *NESP55* tiene metilado el alelo paterno por lo que *NESP55* sólo se expresa a partir del alelo materno. Por el contrario, los transcritos A/B y *NESPas* y la proteína *XLas* tienen *imprinting* materno (está metilado el alelo heredado de la madre) y sólo se expresa el alelo paterno. La impronta de estos genes está controlada al menos por dos regiones controladoras de impronta (*imprinting control regions*, ICRs); una localizada en el gen *syntaxina-16* (*syntaxin-16*, *STX16*), que controla el *imprinting* de A/B y otra localizada en una región que abarca los exones 3 y 4 de *GNAS-AS1* y que controla el *imprinting* de todo el *locus GNAS*. Según esto, el trastorno molecular, el cuadro clínico, y el patrón de herencia del PHP cuando es debido a trastornos de la proteína *Gsa* estará regido por este fenómeno de silenciamiento alélico o *imprinting*.

Etiología y Tipos de Pseudohipoparatiroidismo

Desde el punto de vista etiológico el PHP se ha asociado a defectos en el *locus GNAS* (PHP de tipo 1) o a posibles alteraciones posteriores (PHP de tipo 2). A su vez, el PHP de tipo 1 se ha subclasificado en PHP tipo 1A (PHP1A, OMIM#103580), que se asocia a mutaciones inactivantes en heterocigosis en el alelo materno del gen *GNAS* (si las mutaciones afectan al alelo paterno se manifiestan clínicamente como un pseudopseudohipoparatiroidismo, PPHP OMIM#612463), y PHP tipo 1B (PHP1B, OMIM#603233) que se asocia a alteracio-

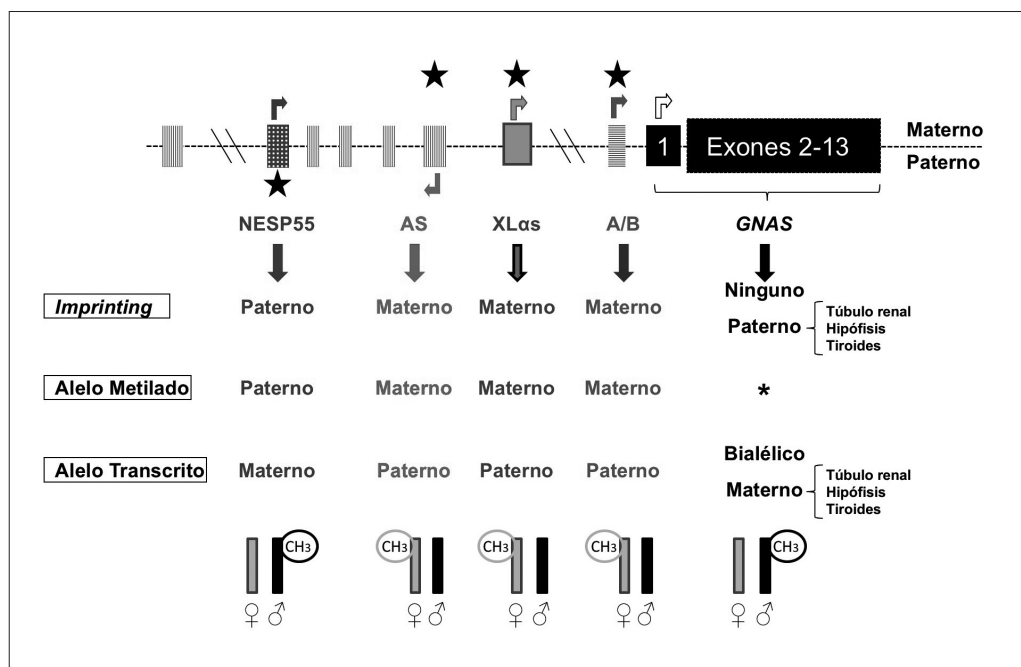


Figura 2. Patrones de *imprinting* del locus GNAS.

El transcrito NESP55 tiene *imprinting* paterno, mientras que XLas, A/B y AS presentan *imprinting* materno en todos los tejidos. Los transcritos de Gsa se expresan bialélicamente en la mayoría de los tejidos, presentando *imprinting* paterno (se expresa sólo el alelo materno) algunos tejidos como el túbulo renal proximal, tiroides, gónadas e hipófisis. * Se desconoce el mecanismo de *imprinting* del gen GNAS.

nes en la metilación en los diferentes transcritos del locus GNAS. También mutaciones en el alelo paterno del gen GNAS se han asociado a la heteroplasia ósea progresiva (POH) o al Osteoma Cutis. Menos definida es la causa del PHP de tipo 2 y estudios recientes le asocian a mutaciones en los genes PRKAR1A o PDE4D (también mutaciones en estos dos genes se han asociado a acrodisostosis) (Tabla 1).

Esta clasificación, basada fundamentalmente en fenotipos (Tabla 2), ha sido reevaluada recientemente debido a que hay superposición de las diferentes entidades entre sí y con otras próximas (como la POH, la acrodisostosis, la condrodispla-

sia letal tipo Blomstrand o el síndrome de Eiken, etc.), y se ha propuesto otra nomenclatura más fisiopatológica, basada en fenotipos y en factores etiológicos, y referida a la inactivación de la vía de señalización de la PTH o iPPSD (del inglés, "*inactivating PTH/PTHrP Signalling Disorder*") (Tabla 1). Los diferentes tipos de iPPSD se pueden asociar a mutaciones inactivantes en el receptor de la PTH (iPPSD1) que se asocian a condroplasia tipo Blomstrand o a síndrome de Eiken; a mutaciones inactivantes en el locus GNAS o en la proteína Gsα (iPPSD2) que se asocian a PHP1A, PHP1C, PPHP, osteodistrofia hereditaria de Albright, osteoma cutis o POH; a cambios en la metilación en el locus GNAS

Tabla 1. Genética de Pseudohipoparatiroidismo y otros fenotipos asociados

| Enfermedad | Nueva Nomenclatura Sugerida* | Herencia Alteración genética | Localización cromosómica | Gen |
|--|------------------------------|--|--------------------------|----------------------|
| Condroplasia tipo Blomstrand, síndrome de Eiken | iPPSD1 | AR | 3p21.31 | PTHr1 |
| Pseudohipoparatiroidismo tipo 1A y tipo 1C | iPPSD2 | AD si mutación inactivante en alelo materno | 20q13.32 | GNAS |
| Pseudopseudohipoparatiroidismo (PPHP) Osteodistrofia hereditaria de Albright (AHO) Osteoma cutis Heteroplasia ósea progresiva (POH) | iPPSD2 | AD si mutación inactivante en alelo paterno | 20q13.32 | GNAS |
| Pseudohipoparatiroidismo tipo 1B | iPPSD3 | Alteración en metilación Esporádico, o Herencia AD si asocia alteración en el gen STX16 o en locus GNAS | 20q13.32 | Locus GNAS STX16 |
| Pseudohipoparatiroidismo tipo 2 | iPPSD4 / iPPSD5 | AD | 17q24.2 5q11.2-q12.1 | PRKAR1A § PDE4D § |
| Acrodisostosis tipo 1 | iPPSD4 | AD | 17q24.2 | PRKAR1A |
| Acrodisostosis tipo 2 | iPPSD5 | AD | 5q11.2-q12.1 | PDE4D |
| Hipertensión y braquidactilia | iPPSD6 | AD | 12p12.2 | PDE3A |
| Futuros defectos moleculares | iPPSDn+1 | - | - | - |
| Osteodistrofia hereditaria de Albright (AHO)-Like | ---- | AD | 2q37.2 | ¿HDAC4? |
| Defecto molecular desconocido | iPPSDx | - | - | - |

AD, autosómico dominante; AR, autosómico recesivo.
 *Thiele S et al. Eur J Endocrinol. 2016, 175: 1-17.
 § El papel causal de PRKAR1A y PDE4D en el pseudohipoparatiroidismo tipo 2 es incierto.

Tabla 2. Fenotipos de pseudohipoparatiroidismo (PHP).

| | Fenotipo AHO* | Resistencia Hormonal | AMPc en orina | Ca en sangre | P en sangre | Infusión de PTH | | Actividad Gsa |
|-------|---------------|----------------------|---------------|--------------|-------------|-----------------|---------|---------------|
| | | | | | | AMPc | P orina | |
| PHP1A | SI | Múltiple | ↓ | ↓ | ↑ | ↓ | ↓ | ↓ |
| PHP1B | NO | PTH (TSH) | ↓ | ↓ | ↑ | ↓ | ↓ | N |
| PHP1C | SI | Múltiple | ↓ | ↓ | ↑ | ↓ | ↓ | N |
| PHP2 | NO | PTH | ↓ | ↓ | ↑ | ↑ | ↓ | N |
| PPHP# | SI | NO | N | N | N | ↑ | ↑ | N/↓ |

* AHO : osteodistrofia hereditaria de Albright
PPHP: pseudo-pseudoHipoparatiroidismo

(iPPSD3) asociado a PHP1B; a mutaciones en los genes *PRKAR1A* (iPPSD4), *PDE4D* (iPPSD5) o *PDE3A* (iPPSD6). Esta nueva clasificación no incluye el origen materno o paterno del alelo alterado, que en el *locus GNAS* es importante, debido al fenómeno de *imprinting* que lo regula, y deberá ser tenido en cuenta para un adecuado consejo genético.

Manifestaciones Clínicas y Diagnóstico

Los diferentes tipos de PHP y otros síndromes relacionados, pueden presentar síntomas y signos comunes y otros específicos, aunque presentan una variabilidad clínica/bioquímica incluso entre pacientes con la misma alteración genética y que pueden evolucionar a lo largo de la vida. Muchas de las manifestaciones clínicas del PHP están relacionadas con la hipocalcemia y con la resistencia a la PTH. Así la disminución del calcio iónico en plasma aumenta la excitabilidad neuromuscular que se expresa como tetania y se manifiesta por parestesias, calambres musculares, espasmos carpopedales, laringoespasma o crisis convulsivas (esta última es frecuente en la infancia), y por la presencia de los signos de Chvostek y Trousseau, etc.).

El PHP1A presenta un cuadro de resistencia multihormonal y un fenotipo de “Osteodistrofia Hereditaria de Albright” (AHO) (que puede incluir braquidactilia tipo E, osificación ectópica, facies redondeada con puente nasal deprimido, anomalías dentales, cuello corto, obesidad/sobrepeso troncular, talla baja, retraso intelectual leve, etc.). La braquidactilia tipo E se define como un acortamiento de los metacarpiños ocasionalmente acompañado de acortamiento de los metatarsianos (figuras 3 y 4). No es específica del PHP y se puede encontrar en otros síndromes no relacionados (como el síndrome de Turner o el síndrome tricornorinofalángico, etc.). Se desarrolla con el tiempo y puede no ser evidente en los primeros años de edad, salvo en la acrodisostosis. La osificación ectópica presente en algunos casos de PHP y en la POH afecta a tejidos blandos, fundamentalmente la dermis y grasa subcutánea, aunque puede presentarse en tejido conectivo, músculo, tendones y ligamentos; al igual que en el hipoparatiroidismo se presentan calcificaciones intracraneales (figura 5). Una variante de esta osificación ectópica es el Osteoma Cutis, que se desarrolla en la infancia temprana y asocia calcificaciones subcutáneas con calcio y fósforo normal.



Figura 3. Braquidactilia E en manos.

La RX muestra el acortamiento del 3° a 5° metacarpianos de ambas manos (flecha) y el acortamiento de la falange distal del 1 dedo en una niña con PHP1A.

La resistencia a la PTH, que no se manifiesta al nacimiento sino en la infancia temprana, se caracteriza por aumento de la PTH y aumento de fósforo sérico, seguido más tarde por la aparición de hipocalcemia y de déficit de 1,25OH vitamina D. La hipocalcemia y sus manifestaciones clínicas no suelen presentarse antes de los 3 años de edad, se asocia a una disminución en la excreción renal de calcio, por lo que la hipercalcemia es inicialmente rara y solo se manifiesta cuando el tratamiento normaliza la calcemia. La fosfaturia también es muy baja, así como la excreción de AMPc urinario. Otras resistencias hormonales, incluyen una resistencia a la TSH, que suele estar presente al nacimiento y a menudo es el primer signo que se detecta en un PHP, y requiere un diagnóstico diferencial con el hipotiroidismo congénito. También puede

detectarse resistencia a gonadotropinas con hipogonadismo parcial, o déficit de GH secundario a la resistencia a la GHRH, etc.

Los restantes subtipos de PHP presentan algunas de estas características. En el caso del PPHP se presenta solamente un fenotipo AHO sin resistencia hormonal. Esto es debido a que en condiciones normales el gen *GNAS* es expresado en todos los tejidos de forma bialélica (actividad 100%), excepto en algunos tejidos (túbulos renales, tiroides, hipófisis, gónadas etc.) que tienen fisiológicamente silenciado el alelo paterno y solo se expresa el alelo materno (actividad 50%). Cuando hay una mutación en el alelo materno, como es el caso del PHP1A, en aquellos tejidos que tienen expresión bialélica se expresa solamente el 50%, correspondiente al alelo paterno,



Figura 4. Braquidactilia E en pies

La imagen muestra, además del acortamiento de los metatarsianos (flecha), varias osificaciones ectópicas (flecha) en una niña con PHP1A.

de ahí el fenotipo AHO, y en aquellos tejidos con silenciamiento fisiológico paterno (por ej.: túbulo renal o tiroides, etc.), la actividad es 0% por la mutación en el alelo materno (dando resistencia hormonal característica del PHP1A). En contraste, en el caso de que la mutación esté en el alelo heredado del padre, en los tejidos de expresión bialélica existe solo el 50% (dando fenotipo AHO), pero en los de expresión fisiológica monoalélica materna se mantiene la actividad al 50% (ya que el alelo mutado paterno es el que fisiológicamente ya está silenciado), por lo que no hay resistencia hormonal (este es el caso del

PPHP) (figura 6). Un PPHP y un PHP1A, pueden aparecer en la misma familia en diferentes generaciones (en función que la mutación proceda en esa generación del alelo materno o paterno), pero nunca se presentan juntos en la misma generación (entre hermanos).

El PHP tipo 1B (PHP1B) se caracteriza por resistencia renal a la PTH con ausencia de fenotipo AHO y resistencia multihormonal más limitada que el PHP1A (hay casos descritos de moderada resistencia a TSH). Como en el PHP1A tiene también una menor respuesta en la producción de AMPc en

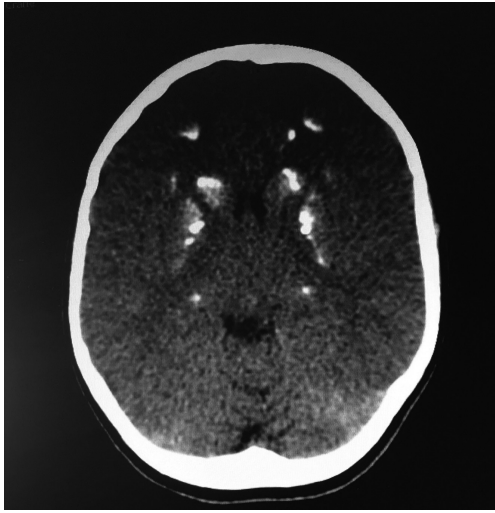


Figura 5. Calcificaciones intracraneales. La imagen de TAC muestra calcificaciones en ganglios basales y en parénquima cerebral en una adolescente con PHP1B.

respuesta a la administración de PTH, pero la actividad eritrocitaria de Gsa es normal o levemente baja. Recientemente, se ha descrito alguna familia con alteraciones en la metilación del locus *GNAS* (característico del PHP1B), asociada a fenotipo AHO y resistencia hormonal (característico de PHP1A), por lo que hoy en día se clasifican los pacientes como PHP1A o PHP1B utilizando el criterio del trastorno genético asociado, más que por el fenotipo (mutaciones inactivantes en gen *GNAS* para el PHP1A o alteraciones en la metilación en el *locus GNAS* para el PHP1B).

Los pacientes con PHP2 (OMIM#203330) también tienen hipocalcemia, hiperfosfate-mia y resistencia a la PTH, pero no presentan fenotipo AHO ni hay otras afectaciones hormonales.

Otras variantes clínicas relacionadas al PHP son:

- La heteroplasia ósea progresiva (POH, OMIM#166350), que se caracteriza por osificaciones ectópicas progresivas que afectan al tejido conectivo y al músculo, sin fenotipo AHO ni alteraciones en la PTH y como el PPHP se asocia a mutaciones en el alelo paterno del gen *GNAS*. El comienzo suele ser en la infancia, produciéndose una formación ósea heterotópica de manera progresiva en tejidos internos. La distribución de la osificación suele limitarse a dermatomas y de un solo lado.
- En el caso del Osteoma Cutis aislado, también asociado a mutaciones inactivantes en *GNAS* de origen paterno, se produce asimismo una osificación heterotópica sin alteración hormonal ni AHO, pero la formación de nódulos o placas se limita a la dermis y a tejidos subcutáneos, por lo que se considera la manifestación inicial de POH, o una forma limitada de la misma.
- La acrodisostosis tipo 1 y tipo 2 se caracterizan por severa braquidactilia y algunas características del fenotipo AHO. Se asocia con mutaciones en *PRKAR1A* (con resistencia a la PTH y a la TSH, pero sin hipocalcemia) (OMIM#101800, ACRDYS1) y con mutaciones en *PDE4D* (en las que la PTH es normal excepto en casos de déficit de vitamina D y tampoco presentan resistencia a la TSH) (OMIM#614613, ACRDYS2).
- El síndrome AHO-like (OMIM #600430) es una enfermedad rara (incidencia de 1:10.000) que cursa con un fenotipo similar al del PHP: braquidactilia, afectando a metacarpos y metatarsos, estatura baja, facies dismórfica y, en ocasiones, una discapacidad intelectual moderada. Sin embargo, existe presencia de grandes malformaciones

en un 30% de los pacientes: anomalías cardíacas, genitourinarias, gastrointestinales, del sistema nervioso central, etc., y ausencia de alteraciones en el metabolismo calcio/fósforo. El síndrome está causado por deleciones terminales en 2q37, de diferentes tamaños y afectando a diversos genes, lo que provoca la clínica variable que lo caracteriza.

En la nueva clasificación para un diagnóstico de iPPSD se requieren unos criterios mayores (resistencia a la PTH, osificación ectópica o braquidactilia tipo E) y unos criterios menores (resistencia a la TSH o a otras hormonas, retraso mental, retraso de crecimiento intrauterino y retraso de crecimiento postnatal, obesidad o sobrepeso, facies dismórfica, etc.). La resistencia a la PTH (descartado el déficit de vitamina D y la hipomagnesemia) o la osificación ectópica (descartada una fibrodisplasia osificante progresiva por mutaciones en el gen *ACVR1*) son muy específicas de iPPSD, mientras que la braquidactilia tipo E debe combinarse con al menos otro criterio mayor o al menos con dos menores.

El cuadro clínico, unido a los parámetros bioquímicos comentados previamente, y radiológicos característicos facilitarán el diagnóstico de los diferentes subtipos. No obstante, dada la gran variabilidad clínica, el diagnóstico genético permitirá definir el mecanismo fisiopatológico subyacente a los diferentes tipos de PHP y de otros síndromes relacionados (Tabla 1) y establecer un adecuado consejo genético.

Consejo Genético

Aunque hay mucha variabilidad intra e interfamiliar para una misma mutación, se

pueden determinar unas bases generales relativas al consejo genético.

1. Con respecto a las mutaciones en el gen *GNAS* los pacientes pueden transmitir el defecto en el 50% de los casos. Si éste es transmitido por la madre (alelo materno) se asocia a un cuadro clínico de PHP1A o de PHP1C. Si la mutación es transmitida por el padre (alelo paterno) se asocian a PPHP o a POH. Dependiendo del sexo del niño que herede la mutación, si es una niña y ella la transmite a la siguiente generación, se manifestará como un PHP1A o PHP1C, y si la hereda un varón y él la transmite a la generación siguiente se manifestará como un PPHP o un POH (independientemente de la enfermedad que ambos tengan) (figura 6).
2. Con respecto a las alteraciones en la metilación del *locus GNAS* solo se puede establecer riesgo de afectación en la generación siguiente en aquellos casos en que se conozca que hay una alteración en la metilación asociada a una deleción en otro lugar (por ejemplo, deleciones de *STX16* o de *NESP/AS*). Una vez que se ha identificado esa deleción asociada habrá que tener en cuenta en qué alelo (materno o paterno) está ese cambio asociado. Así, si la deleción de *STX16* o *NESP/AS* se hereda del padre (por una niña o por un varón) no habrá trastorno en la metilación en la generación que la hereda, pero si se ha heredado de la madre, se asociará a un defecto en la metilación y consecuentemente a un PHP1B.
3. Las mutaciones en *PRKAR1A* y en *PDE4D*, suelen ser de novo y se transmiten con herencia autosómica dominante, con lo que la mutación y la enfermedad se transmitirá al 50% de los hijos.

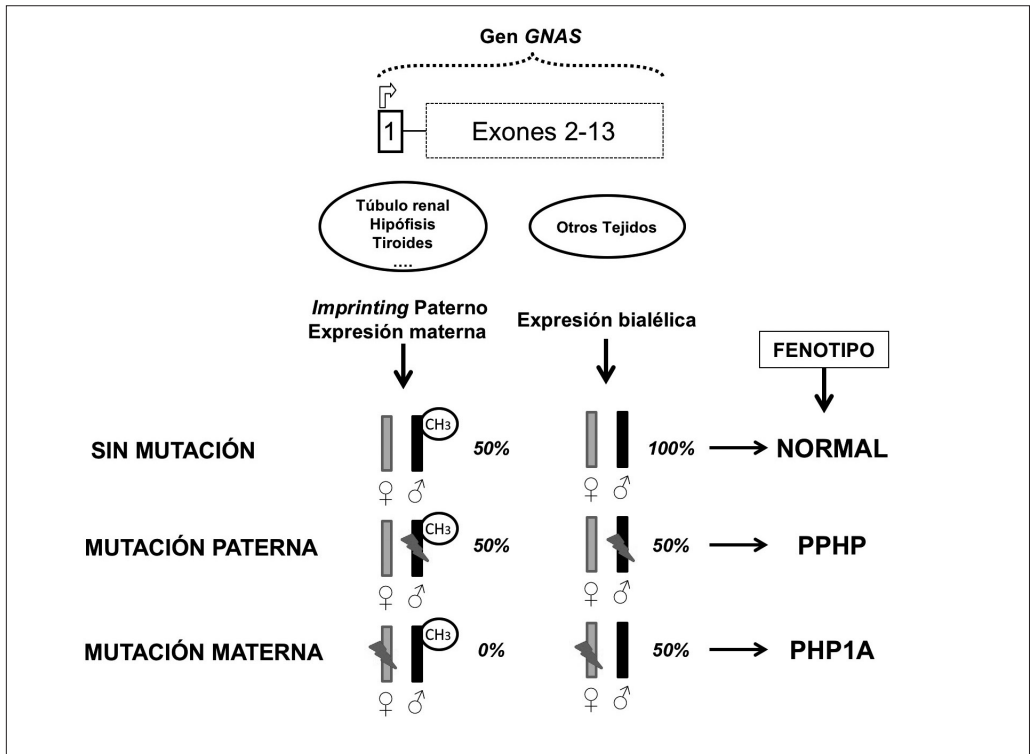


Figura 6. Expresión del gen GNAS.

En condiciones normales el gen GNAS es expresado en todos los tejidos de forma bialélica (actividad 100%), excepto en algunos tejidos (túbulos renales, tiroides, hipófisis, gónadas, etc.), que tienen fisiológicamente silenciado el alelo paterno y sólo se expresa el alelo materno (actividad 50%). Cuando hay una mutación en el alelo materno, como es el caso del PHP1A, en aquellos tejidos que tienen expresión bialélica se expresa solamente el 50% correspondiente al alelo paterno (de ahí el fenotipo AHO) y en aquellos tejidos con silenciamiento fisiológico paterno (p. e.: túbulo renal, tiroides, etc.), la actividad es 0% por la mutación en el alelo materno (dando la resistencia hormonal característica del PHP1A). En contraste, en el caso de la mutación heredada del alelo paterno, en los tejidos de expresión bialélica existe solo el 50% (dando fenotipo AHO), pero en los de expresión fisiológica monoalélica materna se mantiene la actividad al 50% (ya que el alelo mutado paterno es el que fisiológicamente ya está silenciado), por lo que no hay resistencia hormonal (este es el caso del pseudo-pseudohipoparatiroidismo).

En Resumen,

- El pseudohipoparatiroidismo (PHP) se asocia con alteraciones en el *locus* GNAS en 20q13.
- GNAS es un complejo *locus* impronta-

do, cuyo producto principal es la proteína Gsa.

- Mutaciones inactivantes en el gen GNAS provocan PHP1A, PHP1C cuando son transmitidas por la madre, o PPHP, y en algunos casos heteropla-

sia ósea progresiva (POH) cuando son transmitidas en el alelo paterno.

- Un segundo tipo de alteraciones que a veces se observan en los PHP, en aquellos pacientes que no tienen mutaciones en el gen *GNAS*, son las alteraciones en el patrón de metilación en el locus *GNAS* que se asocian a PHP1B. Estas pueden ser:
- Pérdida de metilación del exón 1A (exón A/B). En la mayoría de los casos la pérdida de metilación en este exón se ve acompañada de una delección en la región del gen *STX16* (situada antes del extremo 5' del gen) que es heredada de la madre.
- Pérdida en la metilación combinada de otros genes del locus *GNAS*. Algunos casos con pérdida de metilación combinada han presentado una delección (también heredada de la madre) en la región de *NESP55* y los dos promotores antisentido.
- El PHP1B se presenta sólo cuando la delección (bien en *STX16*, bien en *NESP55*) es heredada de una mujer. Al ocurrir la delección y ésta ser transmitida por una mujer, se acompañará de una pérdida en la metilación en la descendencia, que es la causa de la aparición de la enfermedad.

Tratamiento

El manejo de los pacientes con PHP y trastornos relacionados debe realizarse lo más precozmente posible, por parte de un equipo multidisciplinario. Va encaminado por un lado al manejo de las resistencias hormonales, y por otro a controlar las manifestaciones clínicas asociadas. El seguimiento clínico recomendado en estos pacientes se resume en la tabla 3.

Resistencia a PTH: El objetivo del tratamiento de la resistencia a la PTH incluye en mantenimiento de los niveles de calcio y

fósforo dentro de límites normales, evitando la aparición de hipercalcemia, con la reducción de los niveles de PTH que permitan los niveles séricos y urinarios de calcio.

Desde el diagnóstico y, si ello es posible, antes del inicio del tratamiento, deben monitorizarse los niveles de calcio, fósforo, vitamina D y PTH.

La hipocalcemia sintomática grave requiere corrección inmediata con sales de calcio intravenoso de acuerdo con las pautas generales de tratamiento. Se administrará un bolo intravenoso de gluconato cálcico al 10% a dosis de 1-2 ml/kg, diluido a 1/2 con suero glucosado o fisiológico, hasta un máximo de 20 ml (la dosis de calcio elemental es de 10-20 mg/kg, y 1 ml de gluconato cálcico al 10% contiene aproximadamente 9 mg de calcio elemental). Es importante una administración lenta (15-20 minutos), un control electrocardiográfico y no administrar junto a bicarbonato para evitar precipitación. Si no remonta se puede repetir a los 10 minutos hasta que cedan los síntomas.

El tratamiento a largo plazo de la hipocalcemia es similar a la del hipoparatiroidismo con metabolitos activos de la vitamina D (calcitriol) o análogos de la vitamina D (alfacalcidol). Inicialmente pueden asociarse suplementos de calcio oral, habitualmente carbonato cálcico, a dosis de 20-80 mg/kg/día de calcio elemento, sin sobrepasar 1 gr/día. El calcitriol es el metabolito activo más potente de la vitamina D y con menor vida media, lo cual reduce el riesgo de toxicidad. La dosis inicial es de 0,25 microgramos/día y la de mantenimiento de 0,04-0,1 µg/kg/día en dos tomas, hasta un máximo de 1-2 µg/día. Algunos autores recomiendan ajustar la dosis en función de la velocidad de crecimiento, con dosis más elevadas en períodos de aceleración del mismo como la pubertad. En caso de

Tabla 3. Resumen seguimiento PHP y trastornos relacionados.

| | 1-2 años | 2-6 años | 6-18 | Adultos |
|---|----------------|-----------------------------|-----------------------------|--------------------------|
| Apoyo familiar | * | * | * | * |
| Consejo genético | Al diagnóstico | Al diagnóstico | Al diagnóstico | Al diagnóstico |
| Evaluación médica | | | | |
| Talla | * | * | * | - |
| Peso/Índice Masa Corporal | * | * | * | * |
| Exploración testicular | * | * | Si no exploración previa | Si no exploración previa |
| Presión arterial | - | *a | * | * |
| Evaluación cognitiva | * | * | S | S |
| Evaluación psicosocial | - | * | S | S |
| Osificaciones ectópicas | * | * | * | S |
| Exploración dental | - | * | * | S |
| Edad ósea | - | Si deceleración crecimiento | Si deceleración crecimiento | - |
| Metabolismo fosfocálcico | * | * | * | * |
| Imagen renal | *b | *b | * | *b |
| Función tiroidea | * | * | * | * |
| Pubertad | - | - | * | - |
| Secreción GH | - | * | * | S |
| Glucemia y perfil lipídico | - | * | * | * |
| Fertilidad | - | - | S | s |
| GH : hormona de crecimiento S: según historia clínica y exploración física * = al diagnóstico y anualmente *a = anualmente con manguito apropiado *b = si hipercalcemia o nefrocalcinosis | | | | |

hipercalcemia, se suprime el tratamiento con vitamina D durante 3 o 6 días y, una vez normalizados los niveles de calcio, se reemprende con dosis menores (entre el 50 y 75% de la dosis inicial). Los niveles de fósforo se deben mantener dentro de rango normal. Se recomienda restringir la ingesta de alimentos con mayor aporte de fósforo como leche, huevos, quesos y pescado fundamentalmente. Salvo excepciones no son precisos otros quelantes del fósforo.

Durante el tratamiento, los niveles de PTH, calcio y fósforo deben controlarse cada 6 meses en pacientes asintomáticos y más frecuentemente cuando esté clínicamente indicado. En pacientes con hipercalcemia mantenida se recomienda seguimiento mediante pruebas de imagen, por el riesgo de aparición de nefrocalcinosis.

La hipocalcemia e hiperfosforemia crónicas pueden producir también alteraciones dentarias y oculares por lo que deben recomendarse revisiones periódicas.

Otras resistencias hormonales

La evaluación de la función tiroidea debe de hacerse inicialmente para el diagnóstico de la resistencia a la TSH. El tratamiento del hipotiroidismo e hipotiroidismo subclínico es similar al de cualquier otra etiología.

La exploración del estadio puberal de Tanner se realizará a intervalos regulares para controlar la progresión de la pubertad. Posteriormente debe recogerse la historia menstrual en las mujeres y la presencia de síntomas sugestivos de hipogonadismo en varones. La resistencia a gonadotropinas rara vez requiere intervención. Si ello fuera preciso, el manejo es similar al de cualquier otra forma de hipogonadismo.

Mención especial merece la resistencia a GHRH. En la actualidad no disponemos de

datos concluyentes que indiquen cuándo debe utilizarse tratamiento con hormona de crecimiento. De hecho, el impacto de la deficiencia de GH en la talla final es incierto, ya que la talla baja es el resultado de diferentes factores tanto locales en la placa de crecimiento como generales. Así, los pacientes con PPHP también tienen talla baja. La asociación de análogos de GnRH al tratamiento con hormona de crecimiento está siendo objeto de un ensayo clínico del que todavía no se han publicado resultados.

Tratamiento de las manifestaciones clínicas asociadas

No existen tratamientos específicos para las manifestaciones de la AHO. Es importante educar a la familia sobre un hábito dietético adecuado y un estilo de vida saludable. Habría que recomendar atención temprana para reforzar funciones cognitivas, así como apoyo psicológico si se dispone de él.

Se debe controlar periódicamente el peso, el índice de masa corporal y la presión arterial, al igual que la glucemia y el perfil lipídico. En los pacientes obesos se debe interrogar sobre síntomas sugestivos de apnea obstructiva del sueño tales como somnolencia diurna, falta de atención, ronquidos o sueño inquieto. Si existe sospecha clínica se debe solicitar polisomnografía.

Las osificaciones heterotópicas pueden no precisar tratamiento si no resultan molestas. La fisioterapia y el cuidado de la piel son importantes para prevenir la aparición y/o la progresión de las mismas. No se recomienda reseca por norma las osificaciones ya que suelen reproducirse, si bien aquellas que resulten especialmente dolorosas pueden ser extirpadas. Se han propuesto diversos tratamientos farmacológicos con antiinflamatorios no esteroideos, bifosfonatos o tiosulfatos en caso de recidiva de las

calcificaciones después de su extirpación quirúrgica.

Conclusiones

El PHP y los trastornos relacionados o el iPPSD (del inglés, “*inactivating PTH/PTHrP Signalling Disorder*”) engloban un grupo de enfermedades endocrinas poco frecuentes y todavía no completamente diferenciadas. La caracterización molecular de este grupo de trastornos que incluye defectos genéticos y epigenéticos, ha revelado la complejidad de estas enfermedades y ha conducido la necesidad de una nueva clasificación de las mismas, con un cambio en los criterios diagnósticos.

Las personas afectas de alguna de estas entidades pueden padecer un amplio rango de manifestaciones clínicas y complicaciones de aparición variable en el tiempo, desde el período neonatal hasta la edad adulta, que condicionan la necesidad de su manejo por parte de un equipo multidisciplinario de profesionales con experiencia en estas enfermedades. Recientemente se ha publicado la primera guía de consenso para el diagnóstico y seguimiento de estos pacientes, que probablemente constituye un punto de partida para avanzar en el conocimiento de su clasificación, diagnóstico y tratamiento.

Bibliografía

1. Amr Rafat Elhamamsy. Role of DNA methylation in imprinting disorders: an updated review. J Assist Reprod Genet 2017, 34: 549–562.
2. Bastepe M. GNAS mutations and heterotopic ossification. Bone 2018, 109: 80–85.
3. Bréhin AC, Colson C, et al. Loss of Methylation at GNAS Exon A/B Is Associated With Increased Intrauterine Growth. J Clin Endocrinol Metab. 2015, 100: E623–E631.
4. Castaño L, Pérez de Nanclares G, Aguayo A, Martínez de la Piscina I. Diagnóstico Molecular del Pseudohipoparatiroidismo. Rev. Esp. Endocrinol. Pediatr. 2016, 7 (Supl): 34-42.
5. Jean-Marcais N, Decamp M, Gerard M, Ribault V, Andrieux J, Kottler ML, Ples-sis G. The first familial case of inherited 2q37.3 interstitial deletion with isolated skeletal abnormalities including brachydactyly type E and short stature. Am J Med Genet. 2015, 167A: 185-189.
6. Lemos MC, Thakker RV. GNAS mutations in Pseudohypoparathyroidism type 1a and related disorders. Hum Mutat 2015, 36: 11-19.
7. Linglart A, Maupetit-Mehouas S, Silve C. GNAS -Related Loss-of-Function Disorders and the Role of Imprinting. Horm Res Paediatr 2013;79:119–129 DOI: 10.1159/000348516.
8. Mantovani G, Bastepe M, Monk D, de Sanctis L, Thiele S, Usardi A, et al. Diagnosis and management of pseudohypoparathyroidism and related disorders: First International Consensus Statement. Nat Rev Endocrinol 2018, 14: 476-500.
9. Mantovani G, Elli Francesca M. Multiple hormone resistance and alterations of G-protein-coupled receptors signaling. Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism 2018, 32: 141-154.
10. Thiele S, Mantovani G, Barlier A, Boldrin V, Bordogna P, De Sanctis L, et al. From pseudohypoparathyroidism to inacti-

- vating PTH/PTHrP signalling disorder (iPPSD), a novel classification proposed by the EuroPHP network. *Eur J Endocrinol* 2016, 175: 1-17.
11. Turan S. Current Nomenclature of Pseudohypoparathyroidism: Inactivating Parathyroid Hormone/Parathyroid Hormone-Related Protein Signaling Disorder. *J Clin Res Pediatr Endocrinol* 2017, 9 (Suppl 2):58-68.
 12. Turan S, Bastepe M. GNAS Spectrum of Disorders. *Curr Osteoporos Rep* 2015; 13:146-58.
 13. Turan S, Bastepe M. The GNAS complex locus and human diseases associated with loss-of-function mutations or epimutations within this imprinted gene. *Horm Res Paediatr* 2013, 80: 229-41.

Aspectos genéticos del niño dismórfico

Pablo Lapunzina

INGEMM, Instituto de Genética Médica y Molecular; Hospital Universitario La Paz, Madrid. CIBERER, Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Raras, ISCIII, Madrid.

Introducción

Fenotipo, penetrancia y expresividad

Se define fenotipo a las características, signos o propiedades observables de una persona, fruto de la interacción entre su genotipo y el ambiente en que éste está. Son las características físicas o bioquímicas observables de la expresión de uno o varios genes o el conjunto de rasgos clínicos de un individuo con un genotipo determinado. Por ejemplo, el hallazgo de inestabilidad de la marcha en un paciente, puede orientar al diagnóstico de algún tipo de ataxia en el paciente. El genotipo es la constitución genética de un organismo o célula; se refiere también al grupo específico de alelos heredados en un locus. Una fenocopia es un individuo o grupo de individuos de una población que, careciendo de un genotipo dado posee el mismo fenotipo que aquél que si posee dicho genotipo. Esto es, que expresa un carácter independientemente de su dotación de genes debido a la influencia de un factor del medio ambiente y que dicha expresión es compartida por otro tipo de individuos en los cuales el origen

es endógeno. El fenotipo puede ser normal o puede haber dismorfismo o dismorfias, que son las anomalías morfológicas o distintas al fenotipo normal, y que usualmente afectan a las estructuras vitales durante el desarrollo o establecen diferencias visibles o estéticas entre individuos. Se define síndrome, al conjunto de signos, síntomas o hallazgos que se encuentran juntos y no por azar, en un individuo. El concepto de síndrome no siempre está asociado a una causa genética; aunque la gran mayoría de los síndromes que se conocen tienen una base genética. Cuando hablamos de fenocopia, nos referimos a la modificación fenotípica (es decir de rasgos o hallazgos, signos y síntomas) no hereditaria, debida a causas ambientales, que imita a un fenotipo o síndrome producido por un genotipo específico. Por ejemplo, como ocurre con los pacientes con la pseudotrisomía 13; los pacientes presentan todos los hallazgos clínicos de la enfermedad, pero no tienen 3 cromosomas 13⁽¹⁾.

Se denomina penetrancia a la proporción de individuos portadores de un genotipo que muestran el fenotipo esperado, en unas

condiciones ambientales concretas. La mayoría de las veces este término se refiere a las patologías con herencia autosómica dominante. El concepto de penetrancia es un concepto poblacional y no individual, y responde a la pregunta de ¿Cuántos individuos que tienen este genotipo tienen (expresan) un fenotipo dado? Por ejemplo, si una población completa se estudia para la presencia de alteraciones del gen de Acondroplasia, se vería que todo aquel que tiene una mutación en el gen de esta enfermedad, presenta las características de la misma. Decimos entonces que la penetrancia es del 100%. Si sólo el 90 de los que tienen la alteración del genotipo presentasen las características clínicas (el fenotipo), diríamos que la penetrancia es del 90%⁽¹⁾.

Se denomina expresividad a la variabilidad con la cual se modifican los posibles fenotipos expresados por un mismo genotipo, dependiendo de circunstancias ambientales o de interacción con otras regiones genómicas no alélicas. El concepto de expresividad es un concepto individual y no un concepto poblacional o de muchos individuos. El concepto de expresividad responde a la pregunta ¿Cuánto está este individuo de esta enfermedad (que tiene el genotipo afectado de una enfermedad dada)? ¿Está afectado poco, mucho, en forma moderada? La expresividad es relativa y se cataloga en leve, moderada, grave, muy grave, etc. Por ejemplo, si un individuo está afectado de Síndrome de Marfan, y sólo muestra unos pocos signos o síntomas de esta enfermedad o los signos o síntomas son muy sutiles o leves, decimos que la expresividad es leve. Si por el contrario el fenotipo es completo o los hallazgos son graves, decimos que la expresividad es grave (o a veces, sin intención de confundirlo con la penetrancia, se dice que la expresividad es completa, que expresa todos los signos/síntomas o hallazgos de dicha enfermedad)⁽¹⁾.

Estado de portador y riesgos

En cuanto a los riesgos de padecer, transmitir o tener una enfermedad, se denomina portador o carrier a la persona clínicamente sana que transmite una enfermedad, por poseer un alelo afectado. Suele aplicarse a individuos heterocigotos para un gen recesivo. El riesgo de recurrencia es la probabilidad de que un nuevo descendiente de una familia o pareja con un rasgo dado sufra ese mismo trastorno. Para trastornos que siguen una herencia mendeliana monogénica, se calcula aplicando los principios de la genética mendeliana y el análisis de Bayes. Para trastornos que no siguen una herencia mendeliana, se utiliza el riesgo empírico. El riesgo empírico es el riesgo de ocurrencia o de recurrencia que se calcula directamente a partir de los datos epidemiológicos de un trastorno hereditario⁽¹⁾.

Anamnesis y Genealogía

El primer paso de una correcta anamnesis en genética clínica y dismorfología es la realización de una genealogía completa. La realización de una genealogía completa se formaliza cuando se recoge la historia familiar, su composición, antecedentes, datos de relación o parentesco entre los componentes de la familia, etc. Los árboles genealógicos presentan la información de la familia en forma de un gráfico de fácil lectura. Los pedigrís de uso médico y especialmente en genética clínica utilizan un conjunto estandarizado de símbolos. Los cuadrados representan los varones y los círculos representan las mujeres. Si se desconoce el sexo de la persona se utiliza un rombo. Alguien con el fenotipo en cuestión está representado por un símbolo (en general más oscuro o sombreado) distintivo. Los heterocigotos, cuando son conocidos, se indican con una marca dentro de un símbolo o un símbolo a medio rellenar⁽¹⁾.

Identificamos cada generación con un número romano (I, II, III, y así en forma sucesiva), y cada persona dentro de la misma generación la identificamos con un número arábigo (1, 2, 3, y así sucesivamente). El individuo que es el sujeto de la consulta se identifica con una C, y el individuo afectado motivo de la consulta se denomina probando y se indica en el pedigrí por una flecha ⁽²⁾. Hay múltiples formas de hacer un pedigrí o genealogía. Las formas más comunes son las genealogías “dibujadas”, en las que se hace una gráfica de las relaciones familiares siguiendo recomendaciones internacionales, con formas geométricas, líneas y signos en mayor o menor medida consensuados de forma internacional. Por otra parte, también ha ganado muchos adeptos la realización de genealogías “tabuladas” donde se listan los individuos en una tabla, en la que también se establecen las relaciones entre éstos.

Las genealogías dibujadas son las más comunes y las que pueden realizarse en forma directa en las historias clínicas tradicionales en papel en una forma bastante rápida. En esta forma de hacer genealogías, se han establecidos por consenso que los individuos de sexo masculino se identifican con cuadrados y los de sexo femenino con círculos. A su vez, existe un amplio repertorio de signos y líneas de relación estandarizadas, que facilitan la identificación de las relaciones y de los parentescos, sin necesidad de mayores aclaraciones en el gráfico.

En las genealogías que se van a resguardar en la historia clínica debería incluir:

- nombre del consultante o probando;
- los nombres de la familia / iniciales de los familiares para la identificación, según corresponda;
- persona que da la información del árbol genealógico (persona que informa de los antecedentes familiares);

- fecha de realización / actualización de la información;
- el motivo de la realización del pedigrí (por ejemplo, ecografía anormal, cáncer familiar, retraso en el desarrollo, etc.);
- la ascendencia de ambos lados de la familia (etnia u origen geográfico, si corresponde).

Se podría incluir la siguiente información adicional y colocarla debajo del símbolo (o en el extremo inferior derecho):

- la edad; puede señalarse el año de nacimiento (por ejemplo, n.1989) y / o la muerte (por ejemplo, m. 2012);
- evaluación clínica o no;
- Número dentro del pedigrí (por ejemplo, I-1, I-2, I-3).

Se recomienda asimismo limitar la información de identificación a la mínima necesaria de forma de mantener la confidencialidad y la privacidad de cada individuo⁽¹⁾.

También existe la posibilidad de realizar genealogías tabuladas. Las genealogías tabuladas se utilizan para evitar la realización de genealogías con símbolos y para permitir la introducción de datos en genealogías computarizadas. La mayoría de los programas o softwares de genealogías permiten la importación de genealogías tabuladas. En las genealogías tabuladas, se establece una relación entre individuos a través de sus códigos. En el formulario de recogida de datos, se establecen las relaciones, fenotipos, género de las personas, etc. (Tabla 1).

En la tabla 1 se tabulan las características de una familia de 3 generaciones con epidermolisis bullosa autosómica recesiva, y en la figura 2 se ha realizado la genealogía tradicional. Como se puede observar, los individuos 001, 002, 005 y 008 en la genealo-

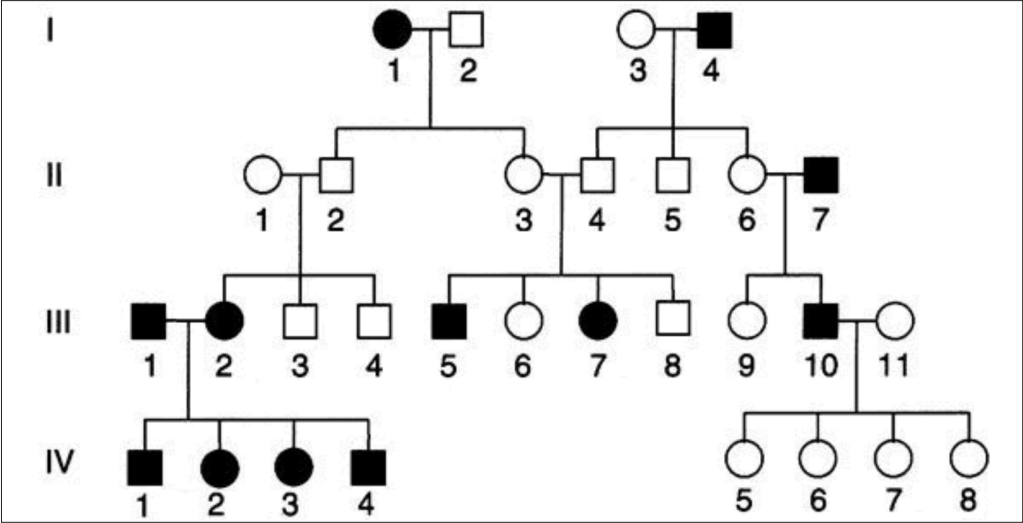


Figura 1. Ejemplo de una genealogía dibujada, donde se recogen los datos relevantes para el estudio del paciente y su familia. En oscuro, los pacientes que presentan el fenotipo, y en color claro, los pacientes que no lo presentan.

Tabla 1. Genealogía tabulada, con el código, las relaciones interfamiliares, el género y el fenotipo (afectado: 1, no afectado: 0). Modificado de referencia ⁽¹⁾.

| Código de individuo | Madre | Padre | Género | Fenotipo |
|---------------------|-------|-------|--------|----------|
| 001 | 005 | 006 | M | 1 |
| 002 | 005 | 006 | M | 1 |
| 003 | 005 | 006 | F | 0 |
| 004 | 005 | 006 | M | 0 |
| 005 | 007 | 008 | F | 1 |
| 006 | 009 | 010 | M | 0 |
| 007 | | | F | 0 |
| 008 | | | M | 1 |
| 009 | | | F | 0 |
| 010 | | | M | 0 |
| 011 | 009 | 010 | M | 0 |
| 012 | 007 | 008 | M | 0 |

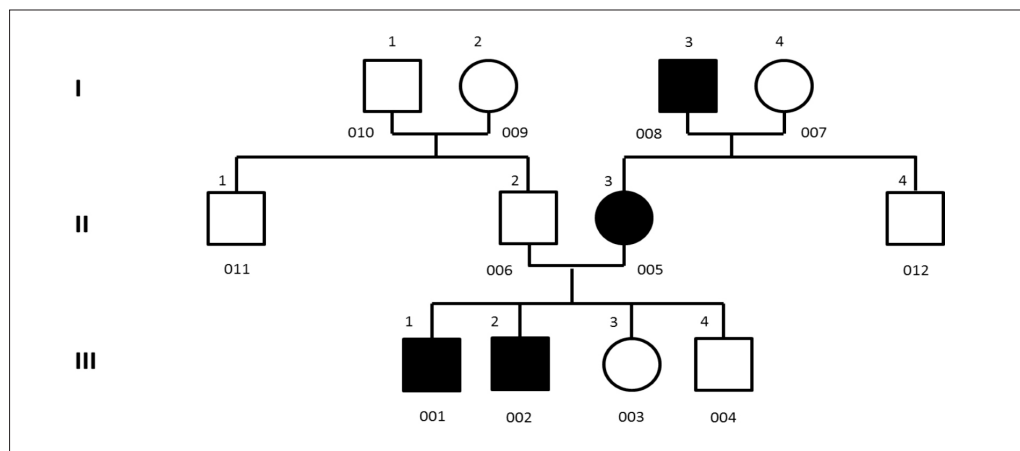


Figura 2. Geneología epidermolisis bullosa.

gía tabulada, corresponden a los III1, III2, III3 y I3 en la genealogía dibujada, todos afectados de Epidermolisis Bullosa, de herencia autosómico dominante clara. En este formato tabulado se establecen las relaciones de filiación (quien es hijo de quien y quien es padre de quien), el sexo del individuo (M: masculino, F: femenino) y si está afectado o no del rasgo o patología (1 afectado, 0 no afectado). En una genealogía tabulada se pueden incorporar más columnas según se requiera. Cuando se quiere establecer ligamiento genético con marcadores moleculares, se puede incorporar una columna con esta información para que los softwares de realización de pedigrís o los que establecen ligamientos puedan importar las tablas en forma directa⁽¹⁾.

Examen físico dismorfológico e historia clínica genética

Aspectos generales del examen físico dismorfológico

El examen físico y la historia clínica genética general consisten en una evaluación clínica dirigida, una exploración clínica general y otra específica (destinada a la

valoración de rasgos dismórficos y anomalías congénitas menores y mayores) y una serie de exámenes complementarios destinados al diagnóstico y estudio de las enfermedades genéticas. Este examen físico e historia genética pretende orientar hacia un diagnóstico específico para el individuo y consecuentemente su familia, un consejo genético, que valorará el grado de penetrancia y expresividad, el pronóstico, la gravedad, las complicaciones y las posibilidades de supervivencia del paciente que padece la enfermedad; orientará hacia el manejo, seguimiento y tratamiento del paciente dependiendo de la edad de aparición del trastorno y las posibilidades reproductivas del paciente⁽¹⁾.

El motivo de consulta orienta rápidamente al clínico hacia un grupo de enfermedades, un grupo de signos y síntomas y una exploración dirigida más específica y detallada. Frecuentemente el motivo de consulta no es un “diagnóstico” como tal, sino un hallazgo, un signo o un síntoma. Los signos y síntomas pueden ser clínicos (hepatomegalia, pliegues cutáneos anormales, macrocefalia, acortamiento de miembros, etc.), radiológicos o de imágenes (ausen-

cia de cuerpo calloso, periostitis, situs inversus, "signo de limón", etc.) o de laboratorio (hipoglucemia, hipercolesterolemia, fosfatasa alcalina disminuida, etc.). Con el motivo de consulta, y los datos obtenidos de la historia clínica completa (antecedentes personales y familiares, genealogía y examen físico) se construye una hipótesis diagnóstica, un plan de estudios o de seguimiento y unos diagnósticos diferenciales, presuntivos y definitivos.

La historia clínica genética se recoge de forma similar a una historia clínica de consultas de pediatría o clínica médica, pero con algunas peculiaridades en las que se debe incidir. Eminentemente están enfocadas a recabar datos genealógicos en forma exhaustiva y a un examen físico dirigido a una antropometría ampliada y a la búsqueda de anomalías congénitas menores y mayores.

Antecedentes personales y familiares

Es necesario completar la historia de antecedentes personales y familiares para poder dimensionar y ponderar correctamente el motivo de consulta y realizar el asesoramiento genético mediante una anamnesis dirigida. Se debe seguir una sistemática ordenada que tenga en cuenta los datos relevantes tanto de la historia parental como de la de los familiares directos; la historia gestacional y del parto; los antecedentes del periodo neonatal y la historia evolutiva del paciente⁽³⁾.

1. Historia de los padres y de los familiares directos.

Además de los datos que se han recogido en el árbol genealógico, se debe considerar una serie de datos acerca de los padres y familiares tales como: 1) edad de los padres en el momento de la concepción del probando: algunas

cromosomopatías por no disyunción y algunas enfermedades autosómicas dominantes están en relación con la edad materna avanzada o con padres de edad avanzada, respectivamente; 2) ocupación y hábitos de los padres: esta información sirve para descartar la posible actuación de teratógenos conocidos tales como radiaciones, agentes químicos, tolueno, pesticidas, consumo de drogas, medicaciones, etc.; 3) salud general de los padres: esto sirve para conocer posibles enfermedades crónicas tales como alcoholismo, epilepsia, diabetes mellitus, etc., que puedan precisar medicación con efecto teratógeno o que por sí mismas puedan producir una embriofetopatía; 4) historia y evolución de embarazos anteriores: se debe conocer la historia de subfertilidad, abortos de repetición, muertes perinatales o encefalopatías en hijos previos ya que esto nos puede orientar a trastornos cromosómicos, errores innatos del metabolismo, displasias óseas de evolución letal, etc.

2. Historia gestacional y del parto.

Esta historia es de gran importancia especialmente en el caso de que el recién nacido presente ciertas anomalías congénitas. Hay que consignar en la historia del embarazo los factores maternos y los fetales. Entre los factores maternos que se deben tener siempre presentes y hay que considerar, cabe destacar los siguientes: nutrición materna, ganancia de peso durante el embarazo, edad gestacional, posible exposición a teratógenos, infección por agentes del grupo TORCH, complicaciones del embarazo (enfermedades crónicas maternas, isoinmunización Rh, metrorragias, pérdida de líquido amniótico, etc.). Entre los factores fe-

tales se debe considerar cómo fue el crecimiento fetal durante la gestación, cuándo se iniciaron los primeros movimientos fetales, la intensidad de estos movimientos, las anomalías congénitas, etc. En la historia del parto algunos datos pueden ser críticos, sobre todo en pacientes que padecen trastornos del sistema nervioso central, tales como los déficits motores y mentales, y los auditivos y visuales que pueden formar parte de un síndrome o pueden estar causados por hipoxemia, sangrado o traumatismo durante el proceso del parto. Por este motivo es fundamental disponer de información respecto al trabajo de parto, duración, posibles distocias, sufrimiento fetal, necesidad de reanimación, valoración neonatal, test de Apgar, medidas del recién nacido (peso, longitud, perímetro cefálico), exploración neonatal, etc.

3. Periodo neonatal.

Hay que indagar siempre sobre el estado de salud del neonato durante las primeras semanas de vida. En muchas ocasiones algunas anomalías presentan ciertos signos a esta edad que ya pueden ser orientadoras o significativas (las cardiopatías congénitas o los errores innatos del metabolismo). Por ello, debe valorarse si existieron problemas de alimentación; si el bebé se cansaba interrumpiendo espontáneamente las tomas; si presentaba cianosis; cómo fueron las ganancias ponderales; si presentaba tras unos días o semanas normales trastornos neurológicos o bioquímicos tales como convulsiones, apatía, acidosis metabólica, polipnea, olores especiales del sudor, pañales, orina, etc., o si existieron complicaciones infecciosas, hipoglucemia, hipercalcemia, etc.

4. Historia de la evolución del paciente.

Por último, es muy importante obtener la información del paciente que consulta desde su infancia. En este apartado se debe recoger la salud general, el crecimiento y desarrollo físico y motor, el comportamiento y la personalidad. También se debe conocer la existencia de posibles enfermedades anteriores y la ingesta de medicamentos.

Evaluación clínica y examen físico general detallado

Tras la realización del árbol genealógico es necesario completar la historia familiar. Para ello, debe seguirse una sistemática ordenada con el fin de evitar omisiones que podrían ser importantes para el diagnóstico y posterior consejo genético. El examen clínico completo tiene cuatro características esenciales en genética clínica⁽³⁾:

1. La exploración debe ser estrictamente ordenada.

La exploración física se inicia por una valoración del aspecto general (estado general, color, nutrición, etc.). Posteriormente, se sugiere continuar con una descripción de la cabeza y la cara. Después, valorar sucesivamente cuello, tórax, abdomen, genitales externos, extremidades y, finalmente, con la exploración neurológica básica y de la piel.

2. La exploración debe ir acompañada de una definición precisa de los términos y hallazgos fenotípicos (que son aquellas características físicas que no están dentro del rango normal de los individuos sanos normales).

Actualmente, se utiliza en la mayoría de los centros del mundo la codificación mediante el uso de HPO (Human Phenotype Ontology)⁽⁴⁾.

3. Se ha de realizar una evaluación antropométrica que puede ser básica o completa.

La evaluación básica consta de la medición de la talla, el peso y el perímetro cefálico. La evaluación completa incluye parámetros antropométricos adicionales, que son muy específicos y se aplican cuando se pretende realizar mediciones concretas en segmentos corporales específicos. El rango normal de cada medida varía con la edad y sexo. Habitualmente todas las medidas están aproximadamente situadas en el mismo percentil. Cuando esto no es así, significa que esa medida puede indicar una anomalía o variante; si la altura y el perímetro cefálico están situados en el percentil 10, pero la distancia interpupilar está situada en el percentil 90, se puede decir que existe un hipertelorismo relativo, aunque la medida actual de esa distancia interpupilar esté dentro del rango normal.

4. La impresión clínica (datos cualitativos) puede en ocasiones ser sustentada con la solicitud de estudios de laboratorio o de imágenes que ayuden a confirmar o descartar diagnósticos.

5. Antropometría completa.

La medición de cualquier parámetro biológico es de suma importancia en la evaluación del crecimiento y desarrollo de los pacientes y es imprescindible en algunos casos para la toma de decisiones diagnósticas y terapéuticas. Se denomina normal a aquel parámetro, proceso o medición que está dentro de rangos habituales para la persona o población testada, es decir, para su edad y sexo. Los tres parámetros básicos que deben medirse en una consulta son el peso, la talla y el perímetro cefálico⁽⁵⁾.

5.1. El peso.

El peso es una variable antropométrica de extrema utilidad en la evaluación clínica y en el seguimiento de los pacientes. Debe utilizarse una balanza adecuada para cada rango etario. Preferiblemente, los lactantes deben pesarse desnudos, y los niños mayores y adolescentes con ropa interior. La medición en dos oportunidades aumenta la exactitud de la misma.

5.2. La longitud o talla.

La longitud o talla es la distancia existente entre el vértex (parte más alta de la bóveda craneal) y la planta de los pies. Para la medición de la longitud corporal en niños menores de 3 años, es aconsejable utilizar la posición supina, con las caderas y rodillas en extensión máxima. Se debe utilizar un pediómetro o una cinta reglada. Para niños mayores de 3 años, se sugiere medir con un estadiómetro de pared o un tallímetro convencional. Se coloca al paciente con la vista al frente y la cabeza recta⁽⁵⁾. La talla sentada es la distancia entre el vértex y las nalgas. En los lactantes debe medirse con un tablero de medición de talla o con un estadiómetro. En los niños mayores con una silla-tablero graduado. La cabeza, las nalgas y el dorso deben estar en contacto con el plano vertical, y los ojos han de quedar alineados hacia el frente. Es de gran utilidad para diferenciar en las alteraciones en la talla (tallas bajas o tallas altas) las características de las proporciones corporales. En las tallas bajas, comparando los percentiles de esta con los de la talla de pie se pueden sospechar alteraciones del tronco o de los miembros, dependiendo de si se encuentra disminuida o aumentada. En general, la talla sentado del adulto es de apro-

ximadamente el 52% de la talla total en el varón y del 53% de la talla total en la mujer⁽⁵⁾.

5.3. La velocidad de crecimiento.

Es un parámetro de gran utilidad en la práctica clínica, ya que permite tabular o graficar la evolución de la longitud/talla de un paciente. Se mide en cm/mes o cm/año, y preferiblemente debe tomarse en intervalos relativamente largos de tiempo en la edad infantil (al menos cada 6 meses). Se calcula restando a la medida (en cm) en el tiempo 2 la medida (en cm) en el tiempo 1 (entre ambas mediciones deben transcurrir al menos 6 meses) y dividiendo este resultado entre el tiempo transcurrido (en años).

5.4. El perímetro cefálico.

El perímetro cefálico considera el crecimiento global del cráneo y sus estructuras internas y es un parámetro de crecimiento básico de la práctica clínica. Debe medirse con una cinta métrica flexible considerando el punto más prominente de la región posterior del cráneo (opistocranium), en la circunferencia mayor que se obtenga. Para la medición, el paciente puede estar sentado o acostado en la camilla. Se denomina microcefalia cuando el perímetro cefálico está por debajo de $-2,5$ SD de la media poblacional y macrocefalia cuando está $+2,5$ SD por encima de la media poblacional. No obstante, el cráneo debe evaluarse en el contexto del tamaño corporal, y en función de las características familiares. Así, un cráneo puede ser considerado como microcefálico para su edad, pero relativamente normocéfalo para el tamaño corporal total de un niño. A pesar de que la microcefalia, sobre todo cuando es importante, muchas veces coexiste

con un cerebro pequeño (micrencefalia) y trastornos neurológicos, desde el punto de vista conceptual es erróneo emplear ambos términos como sinónimos. La forma del cráneo es también muy importante en la evaluación antropométrica. Los huesos del cráneo se mantienen unidos a través de suturas, las cuales le permiten crecer y modelarse. Las craneosinostosis afectan a entre 1 y 2,5 de cada 1.000 nacimientos. La sinostosis implica una malformación congénita del desarrollo. Hay más de 70 síndromes y patologías en las que puede haber craneosinostosis⁽⁶⁾. Cuando hay sinostosis precoz o asimétrica de suturas craneanas se aplica la Ley de Virchow: el cráneo crece en el sentido de la sutura que se cierra precozmente⁽⁷⁾.

5.5. La superficie corporal.

La superficie corporal se utiliza en muchas ocasiones para determinar la dosis de medicaciones (quimioterápicos, corticosteroides). Los métodos usados con más frecuencia son el nomograma de West-Boyd⁽⁸⁾ y la fórmula de Mosteller⁽⁹⁾. Desde que un niño nace hasta que llega a la adultez, el peso corporal se incrementa entre 15 y 25 veces. Por el contrario, la superficie corporal solo se incrementa aproximadamente 9 veces desde el nacimiento hasta la edad adulta. Las diferencias en el metabolismo basal para personas de igual sexo y edad varían ampliamente según la superficie corporal. Estas diferencias radican principalmente en la cantidad de tejido adiposo, que contribuye en pequeña medida con la actividad metabólica. Es por ello que para la determinación de niveles sanguíneos de drogas o cálculos de parámetros metabólicos se prefiere utilizar la superficie corporal.

Examen físico dismorfológico

Una vez realizada la exploración clínica, se deben hacer otras consideraciones: En pacientes con rasgos dismórficos múltiples es necesario considerar la posibilidad de un síndrome, una asociación o una secuencia genética. Los más frecuentes son los síndromes. Un síndrome es la ocurrencia no al azar en un mismo individuo de dos o más anomalías que están relacionadas etiológicamente. La mayoría de los síndromes tienen muchos hallazgos, algunos de los cuales son patognomónicos (por ejemplo, el fenómeno miotónico en la distrofia miotónica de Steinert), y otros son inespecíficos tales como la talla corta o el paladar elevado que pueden presentarse en pacientes con discapacidad intelectual de cualquier etiología. Por otra parte, el patrón de rasgos dismórficos y de otros hallazgos es más importante que un signo aislado. Además, algunos rasgos dismórficos están relacionados con la edad, por lo que los pacientes deben ser evaluados periódicamente.

La historia clínica y la exploración física pueden indicarnos un diagnóstico o la necesidad de exploraciones complementarias. A veces por la historia clínica y la exploración física se puede tener ya una orientación diagnóstica. También puede ser de utilidad la exploración física de determinados miembros de la familia del paciente, que pueden ayudar a definir si algunos hallazgos son parte del cuadro clínico o no. Otras veces, los individuos afectados han fallecido o no pueden ser evaluados, por lo que la obtención de datos y el análisis de las fotografías de estos pueden ser de utilidad. Por ello, siempre se debe intentar que la familia aporte información adicional con informes de diversos especialistas o conseguir información de historias clínicas de centros hospitalarios donde el paciente hubiera sido valorado previamente.

En ocasiones, un único signo, síntoma o dato puede llevar a la sospecha del diagnóstico de un paciente (antecedente de teratogéno, brida amniótica, ciertas tumoraciones, manchas de la piel, etc.). Otras veces, se debe intentar buscar la relación entre los diferentes signos y síntomas para identificar el mecanismo patogénico y la causa del defecto (secuencia de oligoamnios: falta de líquido amniótico, hipoplasia pulmonar, deformidades esqueléticas, facies de Potter, etc.). La dismorfología es muy amplia, y con frecuencia aparecen nuevos síndromes y enfermedades previamente no descritas. Es virtualmente imposible el conocimiento de todos los síndromes y enfermedades genéticas. Para ello es muy importante conocer el manejo de diversos catálogos y bases de datos que pueden ayudarlos a conocer diversas entidades, así como la ayuda de bases de datos, programas y software de genética clínica y dismorfología tales como el POSSUM y el LDDb. Entre las bases de datos, probablemente las de mayor utilidad son las de London Dysmorphology Database y London Neurogenetics Database. Esta última permite no solo una revisión de los diferentes síndromes (incluye imágenes y citas bibliográficas), sino también la posibilidad de realizar determinados diagnósticos diferenciales a partir de determinados hallazgos importantes en el paciente.

Fotografía médica

La fotoantropometría es la técnica por la cual se realizan mediciones en fotografías de frente y perfil intentando comparar parámetros faciales a través de índices específicos. Los más utilizados entre más de 18 índices descritos ⁽¹⁰⁾ son la relación o el índice; ancho de la fisura palpebral/distancia bizigomática, ancho de la boca/distancia bizigomática, distancia intercantal interna/distancia bizigomática y distancia interalar/distancia bizigomática ⁽¹⁰⁾ ⁽¹¹⁾. Estos índices indirectos de medición son útiles cuando

no se puede examinar personalmente a los pacientes bien porque ya hayan fallecido o bien porque no están disponibles físicamente por lejanía. Así mismo, resultan de utilidad para la reconstrucción facial de niños desaparecidos y perdidos. De ningún modo reemplazan la semiología y medición directa, pero pueden ayudar en la definición sindrómica de un niño o adulto o bien en la definición de un parámetro específico observado en algún miembro de la familia y corroborado en otro a través de la fotografía. Existen en la actualidad varios paquetes informáticos de tratamiento de imágenes que pueden utilizarse, pero que básicamente realizan cálculos a partir de mediciones verticales y horizontales en la cara. La técnica fotoantropométrica que aquí se describe fue descrita en 1984 por Stengel-Rutkowski y colaboradores⁽¹⁰⁾, quienes sugieren tomar fotografías de la cara de frente y perfil a más de 1,5 metros de distancia. Los 18 parámetros tomados surgen de las relaciones entre mediciones en el plano vertical y en el plano horizontal y algunas combinaciones de ellas. Algunas relaciones se mantienen constantes a lo largo de la vida, otras en cambio varían con el crecimiento del niño. Para el diagnóstico y seguimiento de los pacientes en dismorfología es fundamental la obtención de fotografías. Ello nos permite comparar con otros pacientes, revisar la exploración escrita y observar cómo evolucionan determinados rasgos del paciente. Actualmente, se utiliza tanto la fotografía clásica (2D) como la fotografía tridimensional (3D) para objetivar los cambios físicos y antropométricos en los pacientes⁽¹³⁾. Para estos, también hay disponible software y aplicaciones que pueden facilitar el diagnóstico clínico y dismorfológico (por ejemplo, Face2Gene (www.face2gene.com), etc.). Estas aplicaciones pueden utilizarse tanto en un ordenador como en smartphones, y aunque son muy útiles, la información que proveen debe ser analizada y valorada por expertos.

Sistemas de codificación de signos y síntomas

La codificación mediante HPO (*Human Phenotype Ontology*: www.human-phenotype-ontology.org) proporciona un conjunto de más de 11.000 códigos o términos que describen las anomalías fenotípicas humanas. Esto permite la interoperabilidad de signos y síntomas humanos y su interrelación con fenotipos en organismos modelo como el ratón y el pez cebra. La base de datos actualizada de HPO proporciona anotaciones de más de 7.300 síndromes hereditarios humanos enumerados en OMIM, Orphanet y Decipher. Varios proyectos a gran escala en todo el mundo ya utilizan los códigos HPO para describir información del fenotipo en sus conjuntos de datos. Todos los datos y documentación sobre el proyecto HPO se pueden encontrar online, así también como una traducción al castellano de todos los códigos de signos y síntomas.

Impresión diagnóstica y diagnóstico

Un completo examen físico habitualmente concluye con una presunción diagnóstica o un diagnóstico claro e inequívoco. Para confirmar o descartar un diagnóstico presuntivo, con frecuencia es necesario solicitar exploraciones complementarias, de laboratorio o de imágenes. Estos pueden incluir pruebas genómicas, genética o epigenéticas (cariotipo en sangre y otros tejidos, análisis bioquímicos de sangre y orina y de cultivos celulares, estudios radiológicos, estudios moleculares, etc.). Los diagnósticos también pueden y deben codificarse para facilitar la explotación de datos en bases de datos de pacientes. Lo habitual es el uso de la CIE (Clasificación Internacional de Enfermedades, o IDC en sus siglas en inglés). Actualmente se están haciendo esfuerzos internacionales para incluir a las más de 7.000 enfermedades raras dentro de la CIE. Es probable que en

las próximas actualizaciones de la CIE contengan un anexo que incluya las enfermedades raras de base genética ^(5,13).

Bibliografía

1. Audí L, Pérez de Nanclares G, Lapunzina P. Genética para Endocrinólogos. 2018. Editorial Síntesis-ISBN 978-84-9171-207-7.
2. Bennett RL, French KS, Resta RG, Doyle DL. Standardized human pedigree nomenclature: update and assessment of the recommendations of the National Society of Genetic Counselors. *J Genet Couns*. 2008 Oct;17(5):424-33.
3. Delgado Rubio A, Galan E, Guillén E, Lapunzina P, Penchaszadeh V, Romeo CM, Emaldi A. Asesoramiento genético en la Práctica Médica. 2012. Editorial Panamericana. ISBN-978-84-9835-384-6.
4. Köhler S, Doelken SC, Mungall CJ, Bauer S, Firth HV, Bailleul-Forestier I, Black GC, Brown DL, Brudno M, Campbell J, FitzPatrick DR, Eppig JT, Jackson AP, Freson K, Girdea M, Helbig I, Hurst JA, Jähn J, Jackson LG, Kelly AM, Ledbetter DH, Mansour S, Martin CL, Moss C, Mumford A, Ouwehand WH, Park SM, Riggs ER, Scott RH, Sisodiya S, Van Vooren S, Wapner RJ, Wilkie AO, Wright CF, Vulto-van Silfhout AT, de Leeuw N, de Vries BB, Washington NL, Smith CL, Westerfield M, Schofield P, Ruef BJ, Gkoutos GV, Haendel M, Smedley D, Lewis SE, Robinson PN. The Human Phenotype Ontology project: linking molecular biology and disease through phenotype data. *Nucleic Acids Res*. 2014 Jan;42(Database issue):D966-74.
5. Lapunzina P, Aiello H. Manual de antropometría normal y patológica: fetal, neonatal, niños y adultos. 2002. Editorial: MASSON. ISBN: 9788445811221.
6. Rohan AJ, Golombek SG, Rosenthal AD (1999): Children with deformed skulls. *Contemp Pediatr* 16:47-73.
7. Peralta Serrano A, García Caballero C, Lassaletta Garbayo L, Gracia Bouthelie R, Oliver Iguacel A, Quero Jimenez J (1984): Atlas de Pediatría. Editorial Médica Internacional, Madrid, pp 117.
8. Boyd E (1935): The growth of the surface area of the human body. Minneapolis; University of Minnesota Press.
9. Mosteller RD (1987): Simplified calculation of body surface area. *N Engl J Med* 317:1098.
10. Stengel-Rutkowski S, Schimanek P, Wernheimer A (1984). Anthropometric definitions of dysmorphic facial signs. *Hum Genet* 67:272-95.
11. Butler MC, Brunschwig A, Miller LK, Hagerman RJ (1992): Standards for selected anthropometric measurements in males with the fragile X syndrome. *Pediatrics* 89:1059-62.
12. Hammond P, Hutton TJ, Allanson JE, Campbell LE, Hennekam RC, Holden S, Patton MA, Shaw A, Temple IK, Trotter M, Murphy KC, Winter RM. 3D analysis of facial morphology. *Am J Med Genet A*. 2004 May 1;126A(4):339-48.
13. Smith DW. An approach to clinical dysmorphism. *J Pediatr* 1977;91:690-692.

Aspectos endocrinológicos del niño dismórfico

J Sánchez del Pozo, J Cruz Rojo, L. Garzón Lorenzo, M. Martínez López

Sección de Endocrinología, Nutrición y Dismorfología Infantil. Hospital 12 de Octubre. Madrid

Generalidades

La dismorfología y genética clínica es una rama muy nueva de la medicina que se ha desarrollado a finales del siglo XX, con la eclosión de las técnicas genéticas y que ha guardado una estrecha relación con la neurología y la endocrinología infantil, por la alta frecuencia con la que estos pacientes presentan discapacidad, hipoprecimiento o hipogonadismo. Consideramos al niño dismórfico como aquel portador de Malformaciones mayores o menores que pueden tener un origen común en general de causa genética. Aproximadamente, el 60% de las malformaciones o dismorfias mayores se presentan como malformaciones aisladas y un 40% como malformaciones asociadas.

Dentro de las malformaciones asociadas están las malformaciones complejas donde incluimos secuencias: que es un patrón de malformaciones múltiples derivados de una anomalía o malformación primaria presumida o conocida. Los defectos de campos de desarrollo: Alteraciones de unidades embrionarias (campos de desarrollo) en las

que las estructuras derivadas de ellas están sincronizadas temporal y espacialmente. Un porcentaje importante de este grupo tienen un síndrome entendido como patrón de anomalías múltiples que se cree patológicamente relacionado y que no representa una secuencia o un defecto de campo de desarrollo; otro grupo de niños, sobre todo con malformaciones de línea media, tienen una asociación entendida como la incidencia de malformaciones múltiples no aleatorias en dos o más individuos que no son secuencia, ni defectos de campos de desarrollo, ni síndromes.

De estos patrones malformativos múltiples aproximadamente un 25-30% de ellos son multigénicos secundarios a cromosomopatías detectadas tanto mediante cariotipo, arrays o sondas de microdelección. Un 20-25% de los pacientes con malformaciones múltiples son debidas a síndromes malformativos específicos por alteraciones monogénicas; detectadas por secuenciación de Sanger o por estudios de secuenciación masiva (exoma) paneles genéticos; o estudios de disomía.

Aspectos generales endocrinológicos

Dado que es frecuente en el niño dismórfico la presencia de alteraciones endocrinológicas (Tabla 1) las más frecuentes los hipocrecimientos y los hipogonadismos.

Es importante ante todo niño que consulta por un problema endocrinológico; realizar un despistaje exhaustivo de malformaciones que nos oriente a un diagnóstico sintromático específico. Pero también en determinadas malformaciones que pueden asociarse a defectos endocrinológicos debemos realizar una monitorización clínica y analítica para descartar o confirmar alteraciones endocrinológicas.

Hipocrecimiento

El crecimiento está comandado por el eje hipotálamo-hipofisario-hepático (IGF1); La IGF1 se une a proteínas transportadoras y a la sustancia ácido-lábil (ALS); La IGF1

va actuar sobre receptores presentes en diversos tejidos van a estimular el crecimiento; aunque la talla está condicionada por el crecimiento esquelético y la acción de la IGF1 se sitúa en cartílagos de crecimiento de huesos largos; y debe darse conjuntamente con la acción de otras hormonas (tiroides, PTH, hormonas sexuales, etc.. para promocionar el crecimiento; pero el crecimiento también va a depender de la información genética de las diversas vías genéticas involucrados en la división y diferenciación celular (vía RAS-MAPK, complejo BAF, CREBP, NIPBL, otros...)

Los defectos de crecimiento pueden ser postnatales o prenatales; aproximadamente el 40% de los patrones malformativos incluidos en base de datos POSSUM (2017) cursan con hipocrecimiento postnatal y un 10% con hipocrecimiento prenatal.

Entre las causas de hipocrecimiento postnatal recogidas en dicha base de datos

Tabla 1. Número de patrones malformativos que se asocian con patologías endocrinológicas.

| Trastornos endocrinológicos | POSSUM 2012 | POSSUM 2017 |
|-----------------------------|-------------|-------------|
| Hipocrecimiento postnatal | 1330 (44%) | 1552 (39%) |
| Hipocrecimiento prenatal | 378 (12.5%) | 411 (10.5%) |
| Defectos hipofisarios | 83 (2.8%) | 91 (2.3%) |
| Hipercrecimiento | 74 (2.5%) | 143 (3.6%) |
| Hipogonadismos | 258 (8.6%) | 281 (7.2%)- |
| Patología tiroidea | 108 (3.6%) | 129 (3.3%) |
| Patología paratiroidea | 34 (1.1%) | 28 (0.7%) |
| Patología adrenal | 47 (1.5%) | 48 (1.2%) |
| Diabetes mellitus | 92 (3%) | 101 (2.6%) |
| Obesidad | 120 (4%) | 128 (3.3%) |
| TOTAL | 3000-3100 | 3915 |

Tabla 2. Talla final media de varones en algunos síndromes malformativos en relación con estándares de crecimiento 2008.

| | | |
|--------------------------------------|----------|---------|
| Síndrome de Down | 156,0 cm | -3,2 DE |
| Síndrome de Williams | 163,0 cm | -2,1 DE |
| Síndrome de Rubinstein-Taybi | 153,0 cm | -3,8 DE |
| Síndrome de Cornelia de Lange | 150,0 cm | -4,2 DE |
| Síndrome de Noonan | 160,0 cm | -2,5 DE |
| Síndrome de Silver-Russell | 149,5 cm | -4,3 DE |
| Síndrome de Bloom | 151,0 cm | -4,0 DE |
| Acondroplasia | 131,0 cm | -7,2 DE |

375 corresponden a cromosomopatías y 1179 a síndromes genéticos. Por tanto, alteraciones en desarrollo psicomotor asociados a malformaciones mayores y a hipocrecimiento aumenta la probabilidad que estemos ante un síndrome cromosómico; o un síndrome genético.

La talla final de muchos de estos síndromes se sitúa por debajo de la talla genética con frecuencia (Tabla 2). La ralentización del crecimiento en estas entidades no deficitarias de GH, se sitúa en primeros años y en el estirón puberal (Figura 1).

En todas las niñas con talla baja de causa no aclarada dado que aproximadamente 1/3 de la población Turner pueden no tener un fenotipo característico se debe realizar un cariotipo para descartar esta posibilidad.

Los defectos en línea media que afectan al área craneofacial pueden asociarse con mayor frecuencia a déficits de hormona de crecimiento (GH). En tabla 3 se especifican diversos grupos que pueden manifestarse como déficits de GH.

Otra causa frecuente de hipocrecimiento es el grupo de displasias óseas, originadas

por alteraciones estructurales del crecimiento y modelado óseo; bien por alteración en la proteína principal de la matriz ósea o cartilaginosa que es el colágeno; o bien por alteración en la actividad osteoblástica u osteoclástica o factores de crecimiento y morfogenéticos implicados en el desarrollo (Figura 2); las alteraciones de genes que regulan todos estos procesos darán lugar a las distintas displasias óseas; en la clínica debutaran con talla corta, habitualmente desproporcionada o con deformidades esqueléticas de columna y/o miembros o con fracturas patológicas. Respecto al estudio en este grupo en la historia clínica, se debe investigar la presencia de antecedentes familiares en tres generaciones (indagar presencia de osteoartritis precoz, prótesis de cadera, tallas muy bajas).

Recoger los datos somatométricos del recién nacido; la presencia de fracturas patológicas, dolor articular, contracturas y/o limitación al movimiento. Valorar retrasos de desarrollo psicomotor. En la exploración se realizará medición completa que incluye además de Peso, Talla y perímetro craneal. La braza y el segmento inferior; y si los miembros son cortos se evaluará si la cortedad es rizomiélica, mesomiélica o acromiélica.

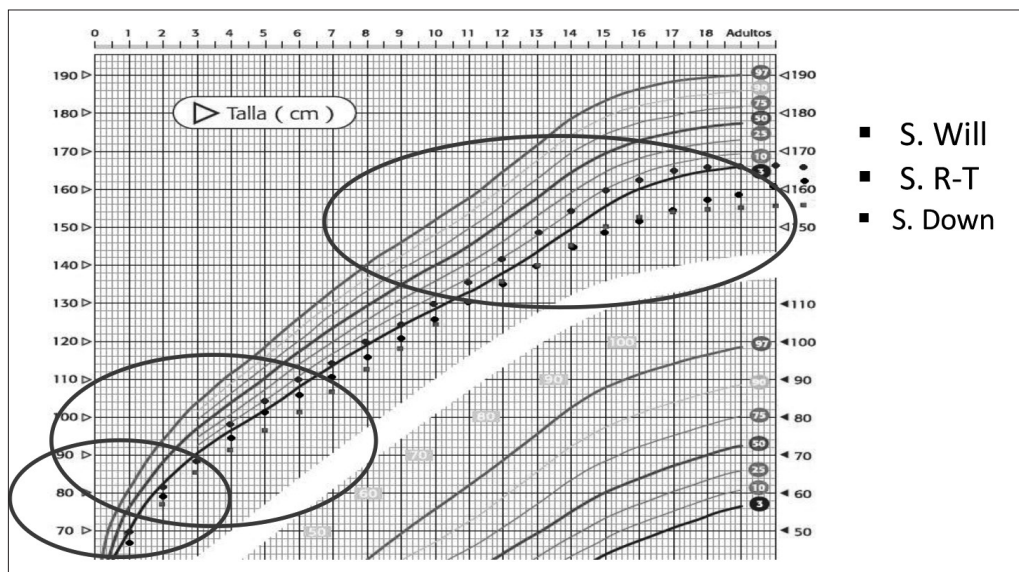


Figura 1. Crecimiento en P50 de Sd. Williams, Rubinstein-Taybi y Down en relación con población general.

Valorar la actitud de la marcha: la presencia de incurvaciones de huesos largos; la presencia de talipes (pies equino-varos) deformidades de Madelung; asimetrías, contracturas o hiperlaxitudes articulares. Valoración de las manos, dedos (braquidactilias, camptodactilia); alteraciones del pulgar. Es importante descartar otras malformaciones (ojos [cataratas, miopía, desprendimiento de retina]), hendiduras palatinas, anomalías dentarias; cardiopatías. Realizar examen neurológico. Entre estas entidades habrá que descartar enfermedades de depósito.

El diagnóstico ha de basarse en datos clínicos y radiológicos que deberán confirmarse con estudio genético si está disponible: Las displasias podrán clasificarse según la zona de hueso que se afecte en:

- Epifisaria, metafisaria, diafisaria, craneal, espondilar.

- Rizomiélica (segmento proximal de miembros), mesomiélica (medio) y acromiélica (distal).

Entre las displasias óseas señalaremos la alteración del gen SHOX, dado que está incluido entre las indicaciones de tratamiento con GH: de un 2-15% de niños con Talla baja idiopática pueden tener alteraciones en gen SHOX; es característico un hipocrecimiento con cortedad de miembros; mas en el segmento mesomiélico, asociado a deformidad de Madelung,

Un grupo significativo de hipocrecimiento en población sindrómica es el crecimiento intrauterino retardado que puede ser asimétrico (de causa materno placentaria), suelen tener crecimiento recuperador tras el nacimiento; y el simétrico: con igual afectación de los tres parámetros (peso, talla y perímetro craneal) que suele ser de causa fetal; muchos de ellos son precoces y son de tipo genético; no suelen tener cre-

Tabla 3. Malformaciones y síndromes asociados a déficit de Hormona de crecimiento.

| Disgenesia hipofisaria |
|--|
| Agenesia/hipoplasia Hipófisis ectópica/silla turca vacía |
| Malformaciones del SNC y de línea media asociados a déficit GH |
| Anencefalia/ Holoprosencefalia Anoftalmia/microftalmia Labio leporino con o/sin hendidura palatina Incisivo central único Encefalocele transesfenoidal Hendidura facial media Aplasia cutánea medio facial y otras Otras malformaciones |
| Síndromes asociados a déficit de GH |
| Síndromes con anomalías de línea media |
| Displasia septo-óptica: Agenesia septum pellucidum, hipoplasia n.ópticos, Síndrome EEC: ectrodactilia, displasia ectodérmica, labio leporino Síndrome de Aarskog: facio-digito-genital Síndrome de Rieger: oculares, dentarias Asociación CHARGE Síndrome de Pallister-Hall: hamartoma hipotalámico, polidactilia postaxial, ano imperforado, hipospadias |
| Síndromes con roturas cromosómicas y defectos inmunes |
| Anemia de Fanconi Síndrome de Bloom Ataxia-telangiectasia |
| Síndromes con anomalías hipotálamo-hipofisarias |
| Síndrome de Prader-Willi Síndrome de Bardet-Biedl Síndrome de Kearns-Sayre |
| Cromosomopatías |
| Deleciones intersticiales del cromosoma 14,15,18, 20 |

cimiento recuperador, y deben incluirse como equivalente malformativo; podemos considerar tres grandes grupos: debidos a alteraciones cromosómicas; los debidos a procesos disruptivos: tóxicos (alcohol fetal,

tabaco fetal), fármacos antiepilépticos (valproato fetal, difenil-hidantoína fetal) o infecciosos (CMW fetal, Rubéola fetal, etc.) y los debidos a procesos sindrómicos genéticos (Tabla 4).

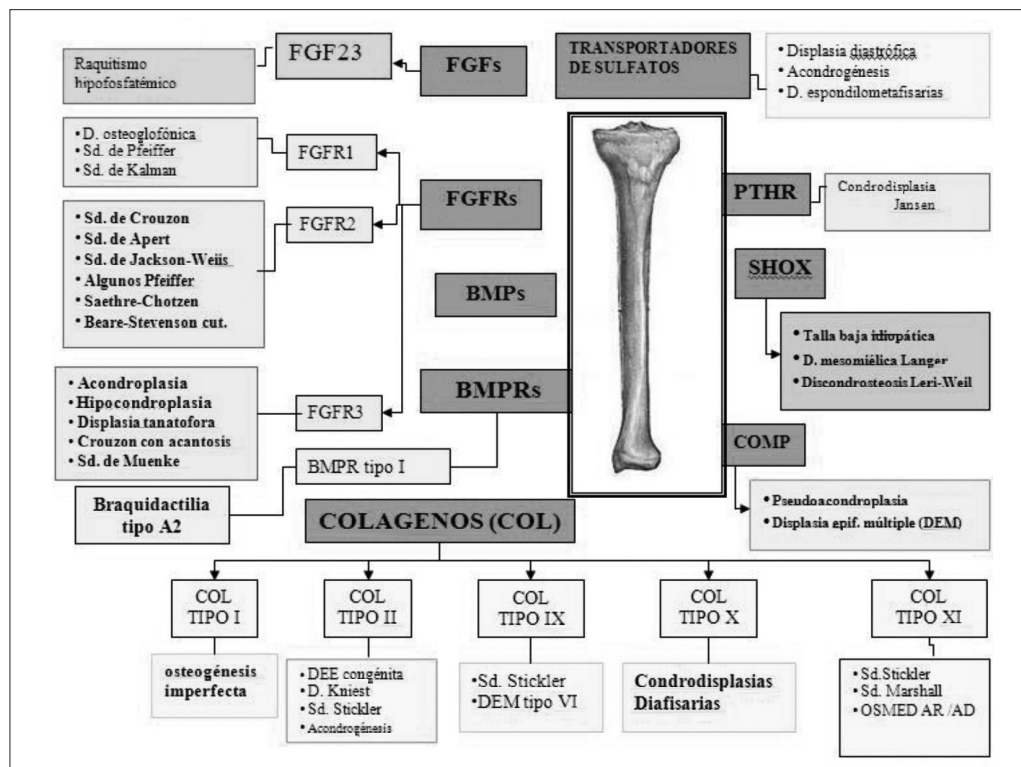


Figura 2. Talla baja y displasia ósea.

Debemos también tener en cuenta que además del componente genético del hipocrecimiento hay múltiples causas adquiridas que pueden originar o acentuar los retrasos de crecimiento en población sindrómica; muchos pacientes sindrómicos tienen cardiopatías severas que ocasionan un fallo de medro y retraso de crecimiento; asimismo en los pacientes con retraso mental grave pueden tener reflujo gastroesofágico severo y trastornos de succión-deglución que puede comprometer el estado nutricional y afectar al crecimiento estatural.

Hipercrecimiento

Los síndromes con hipercrecimiento pueden ser de origen prenatal o postnatal. La importancia de estos síndromes estriba

en el riesgo que tienen muchas de estas entidades para desarrollar tumores en su evolución y en la asociación de muchas de ellas con retraso mental. En tabla 5 se recogen diversas entidades que cursan con hipercrecimiento; la delineación diagnóstica se basará en la dismorfia principal que acompaña a este rasgo (macrocefalia, macroglosia, hábito marfanoide, etc.).

Patología gonadal asociada a síndromes dismórficos

La segunda causa más frecuente de patología endocrinológica en la población sindrómica, tras los problemas de crecimiento son las alteraciones gonadales. En este grupo incluimos principalmente a los hipogonadismos. Los hipogonadismos se

Tabla 4. Retraso de crecimiento prenatal.

| |
|---|
| Sin estigmas malformativos |
| Con mínimos estigmas malformativos |
| Infecciones prenatales (To.R.C.H.). Tóxicos: alcohol, anticonvulsivantes |
| Con estigmas malformativos |
| Síndromes específicos: |
| Silver-Russell Sekel Brachman-De Lange Smith-Lemli-Opitz |
| Cromosomopatías |

van a presentar en el varón como micropene o criptorquidia; y en ambos sexos como pubertades retrasadas o muy lentamente progresivas¹⁶. Entre los hipogonadismos hipergonadotropos debemos considerar en la población femenina el síndrome de Turner y en la masculina los síndromes de Klinefelter y variantes; en todos los retrasos puberales se solicitará cariotipo. El hipogonadismo hipergonadotropo también se asocia a múltiples síndromes malformativos entre ellos están las rasopatías (síndrome de Noonan y otros) Las causas, tanto de hipogonadismos hipogonadotropos (hipotálamo-hipofisarias) como hipergonadotropos (gonadales) se exponen en la Tabla 6. Los genes implicados en Hipogonadismo hipogonadotropo así como los perfiles clínicos asociados se exponen en tabla 7.

Pubertad precoz

La pubertad precoz puede deberse a lesiones congénitas malformativas entre las que se incluyen: quistes aracnoideos, hidrocefalia, hamartomas hipotalámicos, mielomeningoceles, quistes supraselares, etc.; en la Tabla 5 se incluyen malformaciones y síndromes que pueden manifestarse como pubertad precoz. Entre los síndromes que pueden manifestarse como pu-

bertad precoz periférica está el síndrome de McCune-Albright, que presenta la tríada de manchas café con leche, displasia fibrosa polioestótica y alteraciones hormonales; la más frecuente es la pubertad precoz periférica; pero también puede manifestarse con Hipertiroidismo, acromegalia o síndrome de Cushing.

Disgenesia gonadal

La disgenesia gonadal es otra causa patológica frecuente en síndromes dismórficos; este grupo de síndromes van a manifestarse con Genitales ambiguos; algunos de los síndromes que pueden manifestarse con disgenesia se expresan en la Tabla 6.

Patología tiroidea asociada a síndromes dismórficos

El hipotiroidismo primario congénito (HTC) puede acompañar a diferentes síndromes asociados a hipoacusia neurosensorial (síndrome de Pendred, síndrome de Alstrom), a atresia de coanas (CHARGE, Bamforth-Lazarus), a displasia ectodérmica; a cardiopatías congénitas (mutaciones en NKX2-5, síndrome de Williams, síndrome de Ohdo variante SBBYS), a alteraciones cerebrales (síndrome cerebro-pulmón-ti-

Tabla 5. Hipercrecimiento.

| |
|---|
| 1. Asociado a hiperinsulinismo |
| Hijo de madre diabética Nesidioblastosis Síndrome de Wiedeman-Beckwith Síndrome de Perlman |
| 2. Hipercrecimiento postnatal |
| a. Síndromes cromosómicos |
| Síndrome de Klinefelter (47 XXY) y variantes Trisomía XXX Varón 47 XYY Otras: trisomía 8 mosaico.//8 p+ Síndrome X frágil |
| b. Síndromes con hábito marfanoide |
| Síndrome de Marfan Aracnodactilia contractural de Beals Homocistinuria |
| c. Síndromes con macroglosia |
| Síndrome de Beckwith-Wiedemann Síndrome de Simpson-Golabi-Behmel |
| d. Síndromes con macrocefalia |
| Síndrome de Sotos o Gigantismo cerebral Síndrome de Weaver Síndrome de Bannayan-Riley-Ruvalcaba |
| e. Otros síndromes |
| Síndrome de Partington Neurofibromatosis tipo I |
| 3. Síndromes con hipercrecimiento prenatal |
| Síndrome de Marshall-Smith Síndrome de Elejalde Síndrome de Nevo Otros asociados con hipercrecimiento postnatal |

roides (mutaciones en NKX2-1); síndrome tiro-cerebro-renal); a diabetes mellitus neonatal (síndrome NDH) o a otros síndromes como el de obesidad-colitis-hipotiroidismo-

hipertrofia cardíaca-retraso en el desarrollo. Existen además síndromes de hipotiroidismo congénito de causa periférica como el síndrome de Allan-Herndon-Dudley por

Tabla 6. Síndromes asociados a patología gonadal.

| |
|---|
| Pubertad precoz |
| Malformaciones |
| <ul style="list-style-type: none"> • Hidrocefalia • Microcefalias • Craneosinostosis |
| Lesiones tumorales |
| <ul style="list-style-type: none"> • Hamartomas • Gliomas |
| Síndromes con hamartoma |
| <ul style="list-style-type: none"> • Síndrome de Pallister-Hall • Síndrome de Aicardi • Esclerosis tuberosa |
| Síndromes con gliomas |
| <ul style="list-style-type: none"> • Neurofibromatosis tipo I |
| Hipogonadismos |
| Defectos congénitos asociados a hipogonadismo hipogonadotrofo: |
| <ul style="list-style-type: none"> • Panhipopituitarismo • Déficit de gonadotropinas + Anosmia (síndrome de Kallmann) • Déficit de gonadotropinas por alteración receptor GnRH • Deficiencia aislada de LH • Deficiencia aislada e idiopática de gonadotropinas • Deficiencia de gonadotropinas asociada a hipoplasia suprarrenal congénita ligada al cromosoma X (alteración DAX-1) |
| Defectos congénitos asociados a hipogonadismo hipergonadotrofo |
| <ul style="list-style-type: none"> • Varón: <ul style="list-style-type: none"> - Síndrome de Klinefelter y Variantes - Anorquia • Mujer: <ul style="list-style-type: none"> - Síndrome de Turner y variantes - Disgenesia gonadal pura 46 XX o 46XY - Disgenesia gonadal mixta - Resistencia primaria del ovario • Ambos: <ul style="list-style-type: none"> - Alteraciones congénitas receptores de gonadotropinas - Déficit de biosíntesis y acción periférica de estrógenos - Déficit de biosíntesis y acción periférica andrógenos |

| |
|--|
| Síndromes asociados a hipogonadismos |
| <ul style="list-style-type: none"> • Síndrome de Prader-Willi. Hipogonadismo hipogonadotropo • Síndrome de Bardet-Biedl. Hipogonadismo hipogonadotropo • Síndrome de Cohen. Hipogonadismo hipogonadotropo • Síndrome de Alstrom. Hipogonadismo hipogonadotropo • Síndrome de Noonan. Hipogonadismo hiper-/hipogonadotropo • Síndrome de Smith-Lemli-Opitz. Hipogonadismo hipergonadotropo • Distrofia miotónica de Steinert. Hipogonadismo hipergonadotropo • Síndrome de Werner. Hipogonadismo hipergonadotropo |
| Disgenesias gonadales |
| <ul style="list-style-type: none"> • Síndromes de Smith-Lemli-Opitz • Displasia Campomélica (SOX9 y genes relacionados con SRY y 17q23-ter) • WAGR • Síndrome de Dennis-Drash/síndrome de Frasier • Insensibilidad completa o parcial a los andrógenos por mutaciones en el receptor de andrógenos |

alteración en el transporte de las hormonas tiroideas (MCT8). Es obligado evaluar la función tiroidea siempre que nos encontremos con estas patologías (Tabla 8).

La patología tiroidea autoinmune (tiroiditis linfocitaria) acompaña a un gran número de cromosopatías, debido probablemente a una alteración del equilibrio inmunológico que produce mayor predisposición a enfermedades autoinmunes. Muy frecuente en el síndrome de Down, así como en el síndrome de Turner y otros.

Patología paratiroidea asociada a síndromes dismórficos

El hipoparatiroidismo puede encontrarse en los síndromes de microdelección del cromosoma 22q (CATCH 22) y los síndromes relacionados con esta delección como el velo-cardio-facial y el síndrome de Di-George,

que pueden asociar a un fenotipo peculiar, cardiopatía (defectos cono-troncales, defectos septales), inmunodeficiencia (celular) e hipocalcemia (hipoparatiroidismo). El hipoparatiroidismo también puede asociarse a otras situaciones como la asociación CHARGE, a linfedema congénito y a diversos síndromes como el de Kenny-Caffey, Sanjad-Sakati, la displasia del hueso grácil, el síndrome HDR o Barakat, el nanismo de Mulibrey, así como a enfermedades mitocondriales (síndrome de Kearns-Sayre, síndrome MELAS, síndrome de déficit de proteína mitocondrial trifuncional) y al síndrome poliglandular autoinmune tipo 1. También podemos incluir en este grupo a los pseudohipoparatiroidismos, entre ellos el tipo IA u osteodistrofia hereditaria de Albright, y la acrodísostosis con resistencias hormonales que presentan un fenotipo característico asociado a hipocalcemia con elevación de PTH. (Tabla 9).

Tabla 7. Genes implicados en hipogonadismo hipogonadotropo.

| Table 1 Genes implicated in CHH | | | | | | | | | | | | | | | | |
|-----------------------------------|--------|-----|----------------|-----|--------------|------|-----------------------|----|--------|----|------|------|-----|-------|-----|---|
| Gene | OMIM | CTO | CHH phenotypes | | | | Overlapping syndromes | | | | | | | | | |
| | | | KS | CHH | CHH reversal | CPHD | CPHD + SOD | WS | CHARGE | HS | SHFM | D-WS | MGS | PEPNS | GHS | |
| KAL1 (ANOS1) | 300836 | ✓ | ✓ | × | ✓ | × | × | × | × | × | × | × | × | × | × | × |
| SEMA3A | 614897 | ✓ | ✓ | × | × | × | × | × | × | × | × | × | × | × | × | × |
| SOX10 | 602229 | × | ✓ | × | × | × | × | ✓ | × | × | × | × | × | × | × | × |
| OL14RD | 606807 | ✓ | ✓ | × | × | × | × | × | × | × | × | × | × | × | × | × |
| HESX1 | 182230 | × | ✓ | × | × | ✓ | ✓ | × | × | × | × | × | × | × | × | × |
| FEZF1 | 613301 | × | ✓ | × | × | × | × | × | × | × | × | × | × | × | × | × |
| FGFR1 | 147950 | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | × | × | ✓ | ✓ | × | × | × | × | × |
| FGF8 | 612702 | ✓ | ✓ | ✓ | × | ✓ | × | × | × | × | × | × | × | × | × | × |
| CHD7 | 612370 | × | ✓ | ✓ | ✓ | × | × | × | ✓ | × | × | × | × | × | × | × |
| FGF17 | 603725 | ✓ | ✓ | ✓ | × | × | × | × | × | × | × | ✓ | × | × | × | × |
| HS6ST1 | 614880 | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | × | × | × | × | × | × | × | × | × | × | × |
| PROK2 | 610628 | ✓ | ✓ | ✓ | × | × | × | × | × | × | × | × | × | × | × | × |
| PROKR2 | 147950 | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | × | × | × | × | × | × | ✓ | × | × | × |
| SEMA7A | 607961 | ✓ | ✓ | ✓ | × | × | × | × | × | × | × | × | × | × | × | × |
| WDR11 | 614858 | ✓ | ✓ | ✓ | × | ✓ | × | × | × | × | × | × | × | × | × | × |
| NSMF | 614838 | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | × | × | × | × | × | × | × | × | × | × | × |
| AXL | 109135 | × | ✓ | ✓ | × | × | × | × | × | × | × | × | × | × | × | × |
| GNRH1 | 614841 | × | × | ✓ | × | × | × | × | × | × | × | × | × | × | × | × |
| GNRHR | 146110 | ✓ | × | ✓ | ✓ | × | × | × | × | × | × | × | × | × | × | × |
| KISS1 | 614842 | × | × | ✓ | × | × | × | × | × | × | × | × | × | × | × | × |
| KISS1R | 614837 | ✓ | × | ✓ | × | × | × | × | × | × | × | × | × | × | × | × |
| TAC3 | 614839 | ✓ | × | ✓ | ✓ | × | × | × | × | × | × | × | × | × | × | × |
| TACR3 | 614840 | ✓ | × | ✓ | ✓ | × | × | × | × | × | × | × | × | × | × | × |
| LEP | 614962 | × | × | ✓ | × | × | × | × | × | × | × | × | × | × | × | × |
| LEPR | 614963 | × | × | ✓ | × | × | × | × | × | × | × | × | × | × | × | × |
| PCSK1 | 162150 | × | × | ✓ | × | × | × | × | × | × | × | × | × | × | × | × |
| DMXL2 | 616113 | × | × | ✓ | × | × | × | × | × | × | × | × | × | ✓ | × | × |
| RNF216 | 609948 | × | × | ✓ | × | × | × | × | × | × | × | × | × | × | × | ✓ |
| OTUD4 | 611744 | × | × | ✓ | × | × | × | × | × | × | × | × | × | × | × | ✓ |
| PNPLA6 | 603197 | × | × | ✓ | × | × | × | × | × | × | × | × | × | × | × | ✓ |
| NROB1 | 300200 | × | × | ✓ | × | × | × | × | × | × | × | × | × | × | × | × |

Abbreviations: CHH, congenital hypogonadotropic hypogonadism; CHARGE, coloboma, heart defects, atresia of choanas, retardation of growth and/or development, genital and/or urinary defects, ear anomalies or deafness; CPHD, combined pituitary hormone deficiency; CTO, contributes to oligogenicity; D-WS, Dandy-Walker syndrome; GHS, Gordon Holmes syndrome; HS, Hartsfield syndrome; KS, Kallmann syndrome; MGS, Morning Glory syndrome; OMIM, online Mendelian inheritance in man; PEPNS, polyendocrine deficiencies and polyneuropathies; SHFM, split-hand/foot malformation; SOD, septo-optic dysplasia; WS, Waardenburg syndrome.

Abreviaturas: **CHH**: hipogonadismo hipogonadotropo congénito. **CHARGE**: Coloboma Hdefectos cardiacos Atresia de coanas Retraso de crecimiento y desarrollo **G**-Defectos genitales y/o urinarios **E** defectos de pabellón auricular e hipoacusia. **CHPD**: Deficiencia Combinada de Hormonas Pituitarias **CTO** Contribuye a Oligogenicidad **D-WS**: Dandy-Walker Syndrome. **GHS**: Gordon-Holmes Syndrome. **HS**: Hartsfield Síndrome **KS**, Kallmann Syndrome; **MGS**, Morning Glory Syndrome; **OMIM**, online Mendelian inheritance in man; **PEPNS**, polyendocrine deficiencies and polyneuropathies; **SHFM**, split-hand/foot malformation; **SOD**, septo-optic dysplasia; **WS**, Waardenburg syndrome.

Ulrich Boehm, Pierre-Marc Bouloux, Mehul T. Dattani, Nicolas de Roux, Catherine Dodé, Leo Dunkel, Andrew A. Dwyer, Paolo Giacobini, Jean-Pierre Hardein, Anders Juul, Mohamad Maghnie, Nelly Pitteloud, Vincent Prevot, Taneli Raivio, Manuel Tena-Sempere, Richard Quinton and Jacques Young "European Consensus Statement on congenital hypogonadotropic hypogonadism. Pathogenesis, diagnosis and treatment" *Nature Reviews. Endocrinology*. Vol.11. Septiembre 2015; Pags. 547-5.

Tabla 8. Síndromes asociados a patología tiroidea.

| 1. Síndromes con hipoacusia neurosensorial |
|---|
| <ul style="list-style-type: none"> • Síndrome de Alstrom • Síndrome de Pendred |
| 2. Síndromes con anomalías en línea media (atresia coanal/anomalías nasales) |
| <ul style="list-style-type: none"> • Síndrome de Johanson-Blizzard • Asociación CHARGE • Síndrome de Bamforth-Lazarus • Atresia coanas, hipotelia/atelia/tiroides pequeño/ausente |
| 3. Síndromes con displasia ectodérmica |
| <ul style="list-style-type: none"> • Displasia ectodérmica tipo Fryns-Soekarman |
| 4. Síndromes con afectación cerebral |
| <ul style="list-style-type: none"> • Síndrome tiro-cerebro-renal • Síndrome cerebro-pulmón-tiroides |
| 5. Síndromes con cardiopatía congénita |
| <ul style="list-style-type: none"> • Mutaciones en NKX2-5 • Síndrome de Williams • Síndrome de Say-Barber-Biesecker-Young-Simpson/Síndrome de Odho variante SBBYS |
| 6. Síndromes con diabetes mellitus neonatal |
| <ul style="list-style-type: none"> • Síndrome ND |

Patología suprarrenal asociada a síndromes dismórficos

La patología suprarrenal se asocia a un grupo de entidades genéticas, pudiendo manifestarse como insuficiencia suprarrenal en síndrome de Allgrove, adrenoleucodistrofia y alteración en el gen DAX, situado en el brazo corto del cromosoma X; puede dar lugar a un síndrome de delección de genes contiguos (Hipoplasia suprarrenal, enfermedad de Duchenne, déficit de Glicerol-Kinasa) o asociación de alteración del gen DAX e hipogonadismo hipogonadotrofo. Otras entidades pueden manifestarse con feocromocitoma (neurofibromatosis tipo I,

el síndrome de Von-Hippel-Lindau) (Tabla 10).

Diabetes asociada a síndromes dismórficos

Hay varios tipos de diabetes que pueden acompañar a los síndromes dismórficos. Un tipo de diabetes secundaria asociado con resistencia a la insulina que puede verse en los síndromes de lipodistrofia generalizada (síndrome de Berardinelli-Seip; síndrome de Kobberling-Dunnigan); asociado a síndromes progeroides como el síndrome de Werner; o en otros síndromes con alteración en el receptor

Tabla 9. Síndromes asociados a patología paratiroidea.

| |
|--|
| 1. Síndromes con hipoparatiroidismo: |
| <ul style="list-style-type: none"> • CATCH 22: <ul style="list-style-type: none"> - Síndrome de Di George - Velo-Cardio-Facial • Asociación CHARGE • Síndrome de linfedema-hipoparatiroidismo • Nanismo de Mulibrey • Síndrome de Kenny-Cafey • Displasia de hueso grácil • Síndrome de Sanjad-Sakati • Síndrome HDR (hipoparatiroidismo, sordera neurosensorial y displasia renal) o Barakat • Enfermedades mitocondriales (síndrome de Kearns-Sayre, síndrome MELAS, síndrome de déficit de proteína mitocondrial trifuncional) • Síndrome poliglandular autoinune tipo 1 |
| 2. Síndromes con pseudohipoparatiroidismo (P-HPT) |
| <ul style="list-style-type: none"> • P-HPT Tipo I a y c: osteodistrofia hereditaria de Albright • Acrodisóstosis con resistencias hormonales |

Tabla 10. Síndromes asociados a patología suprarrenal.

| |
|---|
| 1. Insuficiencia suprarrenal: |
| <ul style="list-style-type: none"> • Síndrome de Allgrove (acalasia-suprarrenal hipoplasia-alácrima) • Adrenoleucodistrofia (insuficiencia suprarrenal-lesiones sustancia Blanca) • Síndrome de genes contiguos cromosoma Xp • Hipoplasia suprarrenal e hipogonadismo hipogonadotropo |
| 2. Feocromocitoma: |
| <ul style="list-style-type: none"> • Enfermedad de von -Hippel-Lindau • Neurofibromatosis tipo I |

de insulina, como el leprechaunismo o el síndrome de Rabson-Mendenhall; en síndromes asociados con obesidad, hipogonadismo y retraso mental como el Prader-Willi, el síndrome de Bardet-Biedl; el síndrome de Alstrom y en otros síndromes como el síndrome de Ataxia-Telangiectasia, distrofia miotónica. La diabetes insulínica puede asociarse con

diabetes insípida, atrofia óptica y sordera como en el DIDMOAD y puede acompañar también a las enfermedades mitocondriales como Enfermedad de Kearns-Sayre (Tabla 11). En los casos de pacientes que presentan diabetes-plus (diabetes con algún otro rasgo), se debe orientar el estudio genético según el síntoma o signo asociados ¹⁵:

Tabla 11. Síndromes asociados a diabetes *mellitus*.

| |
|--|
| 1. Diabetes insulinoresistente o asociada a hiperinsulinismo |
| • Síndromes con alteración en receptor de insulina |
| - Leprechaunismo - Síndrome de Rabson-Mendenhall |
| • Síndromes asociados a lipodistrofia |
| - Síndrome de Berardinelli-Seip - Síndrome de Kobblerling-Dunningan |
| • Síndromes asociados a síndromes progeroides |
| - Síndrome de Werner |
| • Síndromes asociados a obesidad e hipogonadismo |
| (ver Obesidad asociada a síndromes) |
| • Otros síndromes |
| - Ataxia-telangiectasia - Distrofia miotónica de Steinert |
| 2. Diabetes mitocondrial: |
| - Enfermedad de Kearns-Sayre |
| 3. Diabetes mellitus insulino dependiente: |
| - DIDMOAD - Diabetes Plus (ver texto) |

- *Discapacidad:* KCNJ11, ABCC8, EIF2AK3, GLIS3, NEUROD1, PTF1A, PAX6, IER3IP1, MNX1, NKX2-2, 6q24 abnormalities, GATA6
- *Diarrea o Insuficiencia del páncreas exocrino:* GATA6, GATA4, NEUROG3, FOXP3, PDX1, PTF1A, RFX6, GLIS3, HNF1B, EIF2AK3, LRBA, IL2RA, STAT1, STAT3
- *Disfunción tiroidea:* GLIS3, FOXP3, EIF2AK3, IL2RA, GATA6.
- *Diabetes intermitente:* anomalías de la región 6q24, ZFP57, KCNJ11, ABCC8, INS, HNF1B, SLC2A2, SLC19A2
- *Historia familiar de diabetes:*
 - En ambos padres o ramas familiares: GCK, PDX1, NEUROD1, PTF1A, RFX6, WFS1, INS (mutaciones recesivas "aguas arriba" de la región codificante o deleciones)
 - Un progenitor: ABCC8, KCNJ11, INS, HNF1B, GCK, duplicaciones de la región 6q24 heredados por vía paterna, GATA6.
- *Disfunción renal:* HNF1B (malformaciones renales o quistes), GLIS3 (quistes), EIF2AK3 (fallo renal agudo), SLC2A2 (disfunción tubular con glucosuria y fosfatúria), WFS1 (diabetes insípida).

Tabla 12. Síndromes asociados a Obesidad.

| Obesidad asociada a síndromes malformativos |
|--|
| <ol style="list-style-type: none"> 1. Síndrome de Prader-Willi 2. Síndrome de Bardet-Biedl 3. Síndrome de Cohen 4. Síndrome de Carpenter 5. Síndrome de Alstrom 6. Osteodistrofia de Albright 7. Síndrome de Borjesson-Forsman-Lehman |

- *Disfunción hepática:* EIF2AK3 (fallo hepático recurrente), SLC2A2 (hepatomegalia sin fallo renal), RFX6 (hipoplasia biliar con atresia intestinal y malformaciones), GLIS3 (fibrosis hepática en algunos casos), GATA6 (defectos hepatobiliares como agenesia vesícula biliar y atresia biliar).
- *Anomalías esqueléticas:* EIF2AK3 (displasia epifisaria que puede ser sólo un hallazgo radiológico), GLIS3 (osteopenia con elevación de la fosfatasa alcalina), PTF1A (contracturas en flexión de brazos o piernas), SLC2A2 (raquitismo hipofosfatémico).
- *Afectación visual:* PAX6 (aniridia y microftalmía), NEUROD1, WFS1 (atrofia óptica pasada la edad pediátrica), PTF1A (hipoplasia del nervio óptico), GLIS3 (glaucoma congénito), NKX2-2 (ceguera cortical). Sordera: WS1, SLC19A2, NEUROD1, GLIS3, NKX2-2.
- *Anemia megaloblástica u otros trastornos hematológicos:* SLC19A2, FOXP3, LRBA
- *Fenómenos autoinmunes:* FOXP3, LRBA, IL2RA, STAT1, STAT3, AIRE.
- *Talla baja:* FOXP3, STAT1, STAT3, MNX1, NKX2-2, SLC19A2.

Obesidad asociada a síndromes dismórficos

Hay un grupo de síndromes malformativos que pueden asociarse a obesidad, hipogonadismo y retraso mental (Tabla 12).

La obesidad es una causa adquirida que acompaña a múltiples síndromes polimalformativos, y es debida a la suma de varios factores como la limitación al ejercicio físico que pueden tener, la medicación anticonvulsivante (ácido valproico) o la medicación para los trastornos de conducta (risperidona) que muchos utilizan; así como la dificultad para el control del apetito que estos pacientes suelen presentar.

Bibliografía

1. Goodman Richard M, Gorlin Robert J, The Malformed infant and child an illustrated guide. Ed. Oxford university press; 1983.
2. Cohen MM. The child with múltiple defects. Ed. Oxford university press; 1997.

3. Base de Datos de Enfermedades Raras ORPHANET: https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Education_AboutRareDiseases.php?lng=EN
4. Firth Helen V, Hurt Jane A. Oxford desk reference. Clinical genetics. Ed. Oxford University Press; 2003.
5. Barrionuevo Porras JL, Sánchez del pozo J, Gallego Gómez ME, Lledó Viera G. Aspectos endocrinológicos de los síndromes dismórficos. Endocrinología Pediátrica y del adolescente; 1994.
6. Bermejo Sánchez E, Martínez Frías ML. Vigilancia epidemiológica de anomalías congénitas en España en el periodo 1980-1999. Boletín del ECEMC. Revista de Dismorfología y Sindromología. 2000;IV(5):27-98.
7. Bermejo Sánchez E, Martínez-Frías ML. Vigilancia epidemiológica de anomalías congénitas en España en los últimos 21 años (Periodo 1980-2000). Boletín del ECEMC: Revista de Dismorfología y Epidemiología. Número especial: 25 años (1976-2001) Pág. 47-119.
8. Buyse ML, Dover MA (eds.). Birth Defects Encyclopedia. The Center for Birth Defects Information Services, Inc. Blackwell Scientific Publications; 1990.
9. Jorde LB; Carey JC; Bamshad MJ. "Medical Genetics" Ed. Elsevier. 5ª Edición. 2016.
10. Argente Oliver J, Carrascosa Lezcano A, García Broutheliet R, Rodríguez Hierro F. Tratado de Endocrinología pediátrica y del adolescente, 2.ª ed. Ediciones Doyma.
11. Pombo Arias M. Tratado de Endocrinología pediátrica, 4.ª ed. Ed. MacGraw-Hill.
12. Bankier A, Rose CM, Aymé S, Chemke J, Danks DM, Donnai D et al. POSSUM Web. Murdoch Childrens Research Institute, Royal Children's Hospital, Melbourne, Australia. 1984-2004 Murdoch Childrens Research Institute: www.possuim.net.au.
13. 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/>.
14. 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.
15. 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.
16. Ulrich Boehm, Pierre-Marc Bouloux, Mehul T. Dattani, Nicolas de Roux, Catherine Dodé, Leo Dunkel, Andrew A. Dwyer, Paolo Giacobini, Jean-Pierre Hardelin, Anders Juul, Mohamad Maghnie, Nelly Pitteloud, Vincent Prevot, Taneli Raitio, Manuel Tena-Sempere, Richard Quinton and Jacques Young "European Consensus Statement on congenital hypogonadotropic hypogonadism. Pathogenesis, diagnosis and treatment" Nature Reviews. Endocrinology. Vol.11. Septiembre 2015; Pags. 547-564.

17. Guerrero Fernández J., González Casado I. Barreda Bonis A.C., Itza Martín N., Mora palma C., Salamanca Fresno L. "Manual de diagnóstico y terapéutica en Endocrinología pediátrica" v1.0.
18. Lisa R. Letourneau, Siri Atma W. Greeley. Congenital Diabetes: Comprehensive Genetic Testing Allows for Improved Diagnosis and Treatment of Diabetes and Other Associated Features. Curr Diab Rep (2018) 18: 4.

Resumen de síndromes asociados a patología endocrinológica

| Síndrome | Criterios clínicos mayores | Patología endocrinológica | Alteración genética |
|--|---|--|---------------------------|
| Aarskog facio-digito-genital, síndrome de | Facio - (hipertelorismo, nariz corta); digito-(braquidactilia, defectos en dedos cisne) -genital (criptorquidia, escoto en chal). | Talla baja. Pubertad retrasada. | Gen FGD1. Xp11.21 |
| Acondroplasia | Macrocefalia. Puente nasal deprimido. Hipoplasia malar. Nanismo de miembros cortos. | Talla baja. | Gen FGFR3 4p16.3 |
| Adrenoleucodistrofia | Insuficiencia suprarrenal primaria. Enfermedad neurológica degenerativa. Ácidos grasos de cadena larga elevados. | Insuficiencia suprarrenal primaria. | Gen ALD1 Xq28 |
| Aicardi, síndrome de | Agnesia cuerpo calloso. Espasmos infantiles. Convulsiones. Corioretinopatía, Microftamia. Polimicrogiria. Retraso mental. | Talla baja postnatal. Pubertad precoz. | Dominante ligado a X Xp22 |
| Agnesia pancreática y cerebelosa | Microcefalia. Hipoplasia nervios ópticos. Artrogriposis. Convulsiones. Diabetes. | Diabetes neonatal. | PTF1A 10p12.2 |
| Agnesia pancreática y defectos cardíacos | Agnesia Pancreática. Diabetes. CIR. CIV. DAP. Alt. Válvulas. Estenosis Art. pulmonar. | Diabetes. CIR. Talla baja. | GATA 6 |
| Allan-Herndon-Dudley síndrome | Microcefalia. Nistagmus. Orejas grandes. Hipotonía. Posturas distónicas. Leucodistrofia contracturas. Escoliosis. | Resistencia Hormonas tiroideas: T4 y T4L ↓ TSH N↑ T3, rT3: ↑ | SLC16A2 Xq13.2 |
| Albright Osteodistrofia hereditaria | Obesidad, cara redonda, cuello corto. Talla baja, cataratas, calcificaciones cerebrales. Retraso mental. | Pseudohipoparatiroidismo. Hipotiroidismo. Obesidad. Talla baja. | Gen GNAs I. 20q13.2 |
| Allgrove | Acalasia-suprarrenal-alácrima síndrome. | Insuficiencia suprarrenal. | Gen Aladin 12q13 |
| Alstrom | Talla baja Obesidad troncal. Hipoacusia neurosensorial. Retinitis pigmentaria. | Diabetes insulinoresistente. Hipogonadismo hipergonadotropo (V). Diabetes insípida. Hipotiroidismo. Bocio multinodular. Déficit de GH. | Gen ALMS tipo I 2p12.3 |

| | | | |
|--|---|--|--|
| Anemia de Fanconi | Aplasia/anomalías del pulgar. Anemia Leucopenia. Trombopenia. Defecto cardíaco. Malformación renal. Otras. | Talla baja. Déficit de GH. Hipogonadismo hipergonadotrofo. | Heterogeneidad genética |
| Anemia Megaloblastica que responde a Tiamina Síndrome | Anemia megaloblastica. Trombopenia. Nistagmus, Atrofia óptica. J. visión. Retinopatía. CIV. Arritmias. Cardiomiopatía. Hipoacusia neurosensorial. Ataxia. Convulsiones. | Diabetes Mellitus. Talla baja. | SLC19A2 |
| Aracnodactilia tipo Beals | Talla alta. Hábito marfanoide. Malformaciones de pabellón auricular. Cardiopatía: defectos septales. Prolapso valvular. Artrogriposis distal. | Talla alta. | Gen FBN2 5q23-q31 |
| Ataxia-telangiectasia | Ataxia progresiva. Telangiectasia facial y conjuntival. Retraso crecimiento. Inmunodeficiencia. Tumores. | Hipogonadismo. Pubertad retrasada. Diabetes mellitus. Intolerancia a glucosa. Talla baja. Déficit de GH. | Gen ATM 11q23 |
| Atresia coanal-atelia-agenesia tiroidea, síndrome de | Atresia coanas. Atelia o hipotelia. Tiroides ausente o pequeño. Infecciones frecuentes. | Hipotiroidismo congénito | Autosómico recesivo |
| Bamforth-Lazarus, síndrome de | Hipotiroidismo atireótico. Pelo puntiagudo. Atresia coanas. Hendidura palatina. Epiglotis bífida. | Hipotiroidismo congénito. | FOXE1 9q22.33. |
| Bannayan-Riley-Ruvalcaba, síndrome de | Macrocefalia. Lipomas viscerales. Polipos hamartomatosos intestinales. Maculas pigmentadas en pene. Retraso mental. | Talla alta. Tiroiditis de Hashimoto. | Gen PTEN 10q22-23 |
| Berardinelli Seip, síndrome de | Lipodistrofia generalizada. Hipercrecimiento. Apariencia musculosa. Acantosis nigricans. Hirsutismo. Hiperinsulinismo. Hipertrigliceridemia. | Hiperinsulinemia. Hiperglucemia. Hipertrigliceridemia. Niveles de leptina disminuidos. | Mutación en gen Seipina (Gen BSCL) Heterogeneidad genética (4 genes) |
| Bloom, síndrome de | Eritema telangiectásico piel. Talla baja. Infecciones bronco-pulmonares. Roturas cromosómicas. | Diabetes no Insulinodependiente. Talla baja. Déficit de GH. | Mutación Gen RCQL3 |

| | | | |
|--|---|--|--|
| Borjeson-Forssman-Le-man, síndrome de | Retraso mental, convulsiones, facies tosca, anillos supraorbitarios prominentes, orejas grandes, obesidad, talla baja, dedos cortos, hipogonadismo. | Talla corta. Obesidad. Hipogonadismo (Criptorquidia, micropene). | Mutaciones en gen PHF6. Xq26.3 Recesivo ligado a X Portadoras clínica leve |
| Carpenter acrocéfalo-polisindactilia tipo II, síndrome de | Acro-turricéfalia. Polidactilia preaxial. Braquidactilia, sindactilia. Obesidad. Defectos cardiacos. Retraso mental variable. Dismorfias faciales. | Obesidad. Talla baja < P25. | Mutación en gen RAB23 asociada a proteína-RAS 6p12.1-q12 |
| Cerebro-pulmón-tiroides, síndrome | Coreoatetosis. Neumopatía crónica precoz. Hipotiroidismo congénito. | Hipotiroidismo congénito. | Gen NKX2.1 14q13 |
| CHARGE, asociación | C: colobomas oculares H: cardiopatía (def. septal, Fallot). A: atresia de Coanas R: retraso mental G: hipogonitalismo (criptorquidia) E: malformación P A, oído interno. Hipoacusia. | Deficiencia GH. Hipoplasia paratiroidea. Deficiencia gonadotropinas. | Mutación CHD7 8q12.1 |
| Cohen, síndrome de | Hipotonía, microcefalia, incisivos prominentes. Retraso mental no progresivo. Talla baja. Filtro corto. Manos estrechas. Obesidad Coriorretinitis. | Obesidad troncal. Pubertad retrasada. Deficiencia GH. | Mutación gen COH1 8q22 |
| Deleción genes contiguos cromosoma X | Hipoplasia suprarrenal. Distrofia muscular Duchenne. Déficit de glicerol-cinasa. Hipertrigliceridemia. Retraso mental. | Insuficiencia suprarrenal primaria. | Gen distrofina Xp21.2 Gen DAX1 Xp21.3-p21.2 Gen GK Xp21.3-p21.2 |
| Diabetes Mellitus neonatal con hipotiroidismo | CIR. Diabetes neonatal. HTC. Filtro largo. Glaucoma. Quistes renales. Hepatopatía. | Diabetes neonatal. Hipotiroidismo congénito (HTC). | GLIS3 9p24.2 |
| DIDMOAD, síndrome | DI: diabetes insípida DM: diabetes mellitus OA: atrofia óptica D: sordera neurosensorial | Diabetes mellitus. Diabetes insípida. Hipotiroidismo. | Heterogeneidad genética Gen WFS1 4p16.1 Gen WFS2 4q22q24 Mutación mitocondrial |

| | | | |
|---|---|---|---|
| Di George, síndrome de | Hipertelorismo. Pab. Auriculares descendidos. Defectos conotruncales cardíacos. Hipoplasia tímica. Inmunodeficiencia celular. Hipoparatiroidismo. Hipocalcemia. | Hipocalcemia. Hipoparatiroidismo. | CATCH22 22q11.2- |
| Displasia campomélica | Nanismo con miembros cortos. Puente nasal plano. Micrognatia. Paladar hendido. Hipoplasia de escápula. Genitales ambiguos. | Nanismo miembros cortos. Fenotipo femenino XY. | Gen SOX9 17q24.3q25.1 |
| Displasia ectodérmica tipo Fryns-Soeckerman | Displasia ectodérmica hipohidrotica. Agenesia cuerpo calloso. Retraso mental severo. Hipotiroidismo. | Hipotiroidismo congénito. | Probable AD |
| Displasia de Huesos Gráciles | Micromelia. Braquidactilia. Cráneo en trébol. Hueso denso y delgado. Fracturas. Hipocalcemia. | Hipoparatiroidismo. | FAM111A 11q12.1 |
| Displasia mesomélica de Langer | Nanismo con cortedad mesomélica. Incurvación de radio y tibia. Micrognatia. | Talla muy baja. | Alteración gen SHOX |
| Displasia septo-óptica | Ausencia de septum pellucidum. Defectos cerebrales línea media. Hipoplasia nervios ópticos. Defectos hormonales. | Hipoplasia hipófisis anterior. Pituitaria posterior ausente o ectópica. Panhipopituitarismo. Diabetes insípida. | Gen HESX 1 3p21.2 p21.1 |
| Distrofia miotónica de Steinert, síndrome de | Miotonía. Hipotonía (forma neonatal). Cataratas, criptorquidia, microtestes. Retraso leve-moderado. Retraso severo (neonatal). | Hipogonadismo hipergonadotropo. Diabetes. Obesidad. | Tripletes CTG > 50 gen DMPK 19q13.2 q13.3 3q13.3 q24 |
| Denys-Drash, síndrome de | Pseudohermafroditismo masculino. Genitales ambiguos. Síndrome nefrótico. Tumor de Wilms. | Disgenesia gonadal | Gen WT1 11p13 |
| Down, síndrome de | Fenotipo Down. Hipotonía. Retraso mental. Defecto septal (Canal A-V, CIA, CIV). | Tiroiditis linfocitaria. Talla baja | Trisomía primaria Cromosoma 21 |

| | | | |
|---|---|---|---|
| EEC, síndrome | E: ectrodactilia-sindactilia E: displasia ectodérmica C: cleft: labio y/o paladar hendido. | Defecto hormona de crecimiento. Hipogonadismo hipogonadotrofo. Diabetes insípida central. | Heterogeneidad genética Gen EEC1, EEC3 7q11.2-q21.3 |
| Enfermedad multisistémica autoinmune infantil 1 | Enteropatía autoinmune. Enfermedad celiaca. Dermatitis. Alt. dentales. Neumonitis intersticial. | Diabetes mellitus. Talla baja. | STAT3 17q21.2 |
| Esclerosis tuberosa | Manchas depigmentadas piel. Adenoma sebáceo. Hamartomas renales. Rabdomiomas cardíacos. Convulsiones. Retraso mental. | Pubertad precoz. Hipotiroidismo | Gen TSC1 9q34 Gen TSC2 16p13.3 |
| Frasier, síndrome de | Pseudohermafroditismo masculino. Glomeruloesclerosis focal y segmentaria. Gonadoblastoma. | Disgenesia gonadal pura. | Gen WT1 11p13 |
| Gigantismo cerebral | Talla alta. Macrocefalia. Frente abombada. Mentón puntiagudo. Ventriculomegalia. Retraso mental. | Talla alta. Predisposición a tumores. | Gen NSD 5q35 Microdelección 5q35 |
| Hipoparatiroidismo, (D) sordera, Renal defectos (HDR) síndrome | Hipoparatiroidismo. Hipoacusia Neurosensorial. Defectos renales, uterinos y vaginales. | Hipoparatiroidismo. | GATA 3 10p14 |
| Inmunodeficiencia común variable con autoinmunidad | Sinusitis. Otitis. Bronquiectasias Enteropatía. Anemia. Trombopenia. | Hipotiroidismo. Diabetes mellitus. | LRBA 4q31.3 |
| Inmunodeficiencia 41 con linfoproliferación y autoinmunidad | Infecciones respiratorias recurrentes. Enteropatía. Eczema. Alopecia. Anemia. | Diabetes mellitus. Hipotiroidismo. | IL2RA 10p15.1 |
| Inmunodisregulación, poliendocrinopatía y Enteropatía (IPEX) | Diarrea secretora. Enteropatía. Eczema. Hipotiroidismo. Diabetes mellitus. | Diabetes Mellitus. Hipotiroidismo. | FOXP3 Xp11.23 |

| | | | |
|--|---|--|--|
| Johansson-Blizzard, síndrome de | Hipoplasia alas nasales. Hipotiroidismo. Insuficiencia pancreática exocrina. Defecto de scalp. Pelo puntiagudo. Hipodontía. | Hipotiroidismo (30%). Diabetes mellitus. Hipocalcemia. | Gen UBR1 15q15-q21.1 |
| Kallman, síndrome de | Anosmia. Hipogonadismo hipogonadotrofo. Agenesia renal. Criptorquidia. Micropene. | Hipogonadismo hipogonadotrofo. | Heterogeneidad genética Xp22.32 8p11.2-p11.1 |
| Kearns-Sayre, síndrome de | Oftalmoplejía. Retinitis pigmentosa. Cardiomiopatía. Bloqueo AV. Disfunción cerebelosa. | Diabetes mellitus. Hipoparatiroidismo. Enfermedad de Addison. | Mutación ADN mitocondrial |
| Kenny-Caffey, síndrome de | Talla baja proporcionada. Retraso cierre fontanela. Anomalías oculares. Hipocalcemia. Hipoparatiroidismo. Convulsiones. | Hipocalcemia, hipofosforemia transitorias. Disminución de PTH y calcitonina. Talla baja. | A. dominante ligado a X Variabilidad fenotípica 1q42-q43 |
| Klinefelter, síndrome de | Testes pequeños. Criptorquidia. Distribución de grasa ginoide. Retraso mental en variantes Klinefelter. | Talla alta. Hipogonadismo hipergonadotrofo. Esterilidad. | 47 XXY Otros 48 XXY, etc. |
| Kobberling-Dunningan, síndrome | Lipodistrofia parcial que afecta a cráneo y cara. Diabetes insulinoresistente. Acantosis nigricans. Hipertrigliceridemia. Esteatosis. | Insulinoresistencia. Hiperglucemia. Hipertrigliceridemia. Disminución de HDL. | Mutación gen Laminina A/C (LMNA) 1q21-q23 |
| Leprechaunismo | CIR. Fallo de crecimiento. Aspecto progeroide. Hirsutismo. Labios gruesos. Orejas grandes. Infecciones frecuentes. Hiperinsulinismo. | Insulinoresistencia. Hiperglucemia. Pubertad precoz. | Gen receptor insulina 19p13.2 |
| Leri-Weil, síndrome de | Hipocrecimiento mesomielico. Deformidad de Madelung. Paladar ojival Micrognatia. Cuello corto. | Talla baja postnatal. | Gen SHOX Alteración en región PAR1 (Xp) |
| Linfedema-hipoparatiroidismo, síndrome de | Linfedema congénito, hipoparatiroidismo, neuropatía. Prolapso de válvula mitral. Talla corta, braquidactilia. | Talla baja. Hipoparatiroidismo. | Autosómico recesivo |

| | | | |
|--|---|--|--|
| Mitchell-Riley síndrome | CIR. Páncreas anular o hipoplásico. Colestasis. Atresia duodenal. Enteropatía. | Diabetes neonatal. | RFX6 6q22.1 |
| MULIBREY, síndrome | MU: debilidad muscular LI: hepatomegalia BR: ventriculomegalia, CI normal EY: hipoplasia coroides, alt. pigmentación retina. | Talla corta pre- y postnatal. Hipoparatiroidismo. | Mutación en gen TRIM37 17q22-q23 |
| Neurofibromatosis tipo I, síndrome de | Manchas CAL. Neurofibromas. Pecas axilares. Nódulos de Lish en Iris. Glioma vía óptica. Pseudoartrosis tibia. Predisposición tumores. | Pubertad precoz. Feocromocitoma. | Gen NF1 17q11.2 A. D. |
| Noonan, síndrome de | Estenosis valvular pulmonar. Miocardiopatía. Citorquidia. Ptosis palpebral. Pectus excavatum/ carinatum. Cuello corto y ancho. | Talla baja postnatal. Hipogonadismo (ocasional). | Gen PTPN11 12q24.1 Gen SOS 12p12.1 Otros (BRAF, RIT1, etc..) |
| Ohdo Síndrome variante Say-Barber-Wiesecker-Young | Microcefalia. Blefarofimosis. Epicanthus inverso. Orejas bajas. Cardiomiopatía. Discapacidad grave. | Hipotiroidismo. | KAT6B 10q22.2 |
| Pallister-Hall, síndrome de | CIR. Polidactilia postaxial. Hamartoblastoma hipotalámico. Ano imperforado. Epiglotis bifida. Hendidura laríngea. | Panhipopituitarismo. Hipoplasia glándulas suprarrenales. Displasia/aplasia tiroidea. | Gen GLI 3 7p13 |
| Partington, síndrome de | Retraso mental. Facies triangular. Contracturas articulares. Disartria. Convulsiones. | Talla alta. | Gen ARX Xp22.1-p22.3 |
| Pendred, síndrome de | Bocio disenzimático. Hipoacusia neurosensorial. Anomalías cóclea. | Bocio eutiroides/ hipotiroideo. Defecto de organización hormonas tiroideas. | Gen PDS 7q31 |
| Perlman, síndrome de | Macrosomía. Polihidramnios. Facies hipotónica. Puente nasal plano. Displasia renal. Nefroblastomatosis. | Hiperinsulinismo. Hipoglucemia. | A.R. |

| | | | |
|---|---|---|---|
| Poliendocrino Autoinmune con/sin displasia metafisaria reversible síndrome | Retinopatía pigmentaria. Vitiligo. Hepatopatía. Candidiasis. Anemia. | Diabetes mellitus ID. Enf. Addison. Hipoparatiroidismo. Hipogonadismo. Déficits. Pituitarios. | AIRE 21q22.3 |
| Prader-Willi, síndrome de | Hipotonía neonatal. Hipogonadismo. Retraso mental. Obesidad. Hendiduras palpebrales almendradas. Micrognatia. Acromicria. | Hiperinsulinismo. Obesidad. Deficiencia de GH. Hipogonadismo hipogonadotrofo. | Deleción o disomía en región 15q11-q13 de cromosoma paterno |
| Pseudoacondroplasia | Nanismo miembros cortos. Miembros curvados. No dismorfias faciales. Laxitud articular. | Talla baja. Displasia ósea. | Gen COMP 19p13.1 |
| Rabson-Mendenhall, síndrome de | Resistencia insulina. Hiperplasia pineal. Displasia de uñas y dientes. Acantosis nigricans. Caratosa. Macrogenitosomía. | Diabetes mellitus(DM) insulinoresistente. Cetoacidosis. Alteración secreción melatonina. Pubertad precoz. | Gen receptor de Insulina 19p13-2 |
| Rieger, síndrome de | Malf. cámara anterior ojo (hipoplasia, disgenesia de iris). Hipodontia. Hipoplasia maxilar. Estenosis, atresia anal. | Déficit de GH aislado. | Heterogeneidad genética Factor transcripción PITX2 Gen RIEG2 4q25-q26 13q14 |
| Rubinstein-Taybi, síndrome | Microcefalia. Hendiduras palpebrales hacia abajo. Facies sonriente. Pulgares anchos y angulados. Retraso mental | Talla baja postnatal. | Deleción 16 p13.3 Gen CREBBP 22q13 |
| Silver-Russell, síndrome de | CIR. Asimetría parcial o total corporal. Desproporción craneofacial. Facies triangular. Clindactilia 5.º dedo. | Hipoglucemia de ayuno. Déficit de GH en algunos casos. | Heterogeneidad genética DUP Cr.7 |
| Seckel, síndrome de | CIR severo. Microcefalia. Nariz en pico. Retraso mental. Micrognatia. | Talla baja pre- y postnatal severa (-7 DS). | Heterogeneidad genética 4 genes SCKL |

| | | | |
|---|---|--|---|
| Smith-Lemli- -Opitz, síndrome de | CIR. Fallo de crecimiento pre- y postnatal. Microcefalia. Ptosis. Defectos cardíacos septales. Polidactilias/sindactilias. Genitales ambiguos. Criptorquidia. Retraso mental. | Colesterol bajo. 7-dehidroco- lesterol alto. Retraso de peso y talla pre- y post-natal. | Gen SLO 11q12-q13 |
| Tiro-cerebro- renal, síndrome | Ataxia, debilidad muscular. Bocio coloide. Nefropatía intersticial tubular. | Bocio coloide. Hipotiroidismo. | Autosómico recesivo |
| Turner, síndrome de | Monosomía total o parcial cromosoma X. Disgenesia gonadal. Talla baja. Linfedema pies. Cuello corto. Fenotipo Turner (facies triangular, PA descendidos). | Talla baja. Hipogonadismo hipergonadotropo. | Monosomía parcial o total de cromosoma X de parte o todas las células |
| Velo-cardio-fa- cial, síndrome | Fisura palatina. Macizo facial medio alargado Defecto septal ventricular/tetralogía de Fallot. Retraso mental. | Hipoparatiroidismo. Hipocalcemia. | CATCH22 22q11- |
| Von-Hippel-Lin- dau, síndrome de | Hemangioblastomas retinianos y cerebelosos. También otras localizaciones. Predisposición a diversos tumores. | Feocromocitoma. | Gen VHL 3p26-25 |
| WAGR, síndrome | W: tumor de Wilms A: aniridia G: hipospadias, criptorquidia R: retraso mental. | Disgenesia gonadal. | Microdelección 11p13 |
| Weaver, síndrome de | Hipercrecimiento pre- y postnatal. Macrocefalia. Frente ancha. Hipertelorismo. Camtodactilia. Retraso psicomotor. | Talla alta. Predisposición a tumores. | Gen EZH2 7q36.1 |
| Werner, síndrome de | Envejecimiento prematuro. Canicie precoz Cataratas. Cambios esclerodermiformes piel. Aterosclerosis. Osteoporosis precoz. | Diabetes mellitus insulinoresistente. Hipogonadismo. | Gen RECQL2 8p12-p11.2 |

| | | | |
|--|--|--|---|
| Wiedemann-Beckwith, síndrome de | Macrosomía. Macroglosia. Onfalocele. Visceromegalia. Cresta lóbulo oreja. Hemihipertrofia. | Hipoglucemia (nesidioblastosis) algunos. | Varias alteraciones genéticas (DUP, mut. centro impronta, etc.) Reg WBS 11p15.4-pter |
| Wolcott-Rallison síndrome | Microcefalia. Displasia epifisaria. Alt. Espondilar. Hepatomegalia. Hipertelorismo. Diabetes. | Diabetes mellitus. | EIF2AK3 2p11.2 |
| X frágil, síndrome | Pabellones auriculares grandes. Macroorquidismo. Hiperlaxitud articular. Pies planos. Prolapso válvula mitral. | Pubertad precoz. Obesidad. | FRAX A Xq27.3 |

XXIV Curso Postgrado SEEP

Madrid, 16 de noviembre de 2018

01

Pseudohipoparatiroidismo tipo 1, a propósito de un caso

M. Carmona Ruiz.

*Instituto Hispalense de Pediatría.
Sevilla.*

Varón de 10 años y 4 meses derivado por su pediatra para descartar patología del metabolismo óseo mineral.

En los padres y hermana (8 años) no había patología reseñable ni relacionada con el proceso actual. Entre los antecedentes personales del paciente reseñar parto eutócico a las 40 semanas con peso al nacimiento de 3200 gramos, con una longitud de 50 cm; sibilancias recurrente en la primera infancia; necesita apoyo en el colegio habiéndose realizado un cociente intelectual siendo normal

Es controlado desde los 12 meses de vida por el Servicio de Traumatología tras aparición de calcificaciones en tarso del pie derecho. A los 15 meses se le realizó una bioquímica general con calcio y fósforo siendo informadas como normales.

Revisamos al paciente en las consultas de endocrinología pediátrica, tras la aparición de nuevas calcificaciones hace un año en muñeca y hace 6 meses en ingle, se le solicita una nueva bioquímica en la que se detecta un calcio total de 8,7 mg/dl, un fósforo de 9 mg/dl y una PTH i de 403 pg/ml. Aportaba también una ecografía en la que se describen calcificaciones en las zonas comentadas, recomendando desde servicio de radiología, descartar patología paratiroidea.

Ante la sospecha de posible pseudohipoparatiroidismo se solicitó nueva bioquímica incluyendo perfil tiroideo, ecografía abdominal y radiografía de mano y muñeca izda, confirmándose los parámetros iniciales, una TSH de 8,4UI/ml con T4l normal. En la edad ósea se observa un acortamiento del 4º y 5º metacarpiano. Iniciamos tratamiento con calcitriol y dieta baja en fósforo derivándose al hospital de referencia donde se confirma el diagnóstico y solicitan estudio genético detectándose una mutación en el exón 1 del gen GNAS (20q13), no detectándose ni en los padres ni la hermana.

Hipotiroidismo como síntoma de dismorfología

A.B. Ariza Jiménez.
Hospital Reina Sofía.
Córdoba.

El síndrome de DiGeorge presenta malformaciones cardíacas, dismorfismo facial, retraso del desarrollo con o sin discapacidad, trastornos conductuales, dificultades de locución, hipocalcemia e inmunodeficiencia. Otras manifestaciones pueden incluir malformaciones gastrointestinales, renales, sordera, hipotiroidismo o hiperparatiroidismo.

Presentamos a una niña de 8 años de edad seguida en la consulta por hipotiroidismo autoinmune controlado con levotiroxina, presentando gammagrafía normal al diagnóstico y ecografía con tiroides de tamaño disminuido, y ecogenicidad heterogénea sin lesiones nodulares. Como antecedentes personales destacaba antropometría neonatal normal, y diagnóstico de agenesia renal izquierda. Abuela materna con lupus e hipotiroidismo. Prima con dificultad aprendizaje y discapacidad intelectual leve. A la exploración muestra peso 19.6 kg (p7, -1.53 DE), talla 118.9 (p4, -1.87 DE) y velocidad de crecimiento 5 cm/año (p32, -0.47 DE). No bocio. Ojos almendrados, orejas en asa, frente ancha, paladar ojival, boca pequeña, nariz ancha y alargada, palidez cutánea y voz nasal. Dado el fenotipo y los antecedentes personales, se realiza búsqueda bibliográfica hallándose que los síndromes que engloban agenesia renal e hipotiroidismo son el síndrome de Turner, síndrome de Williams, síndrome Di George, síndrome Toriello-Carey, síndrome Smith Magenis y Síndrome de microdelección 1q43q44, por lo que basándose en la epidemiología de dichos síndromes y el fenotipo de la paciente se solicita analítica con calcio y cariotipo que resultan norma-

les. Dados los hallazgos, el fenotipo compatible y las posibilidades a estudiar se solicita array en el que se observa delección en 22q11, diagnosticándose de Síndrome de Di George, iniciando estudio de extensión relacionado con el síndrome en el que se detecta leve pérdida de audición sin otros hallazgos. Se extiende estudio familiar hallando mismo defecto en prima.

En conclusión, en caso de paciente con fenotipo peculiar asociado a otros hallazgos sistémicos es interesante el estudio genético guiado para detección de posibles patologías asociadas y consejo familiar.

03

Pseudohipoparatiroidismo tipo 1A: presentación de dos casos clínicos. manifestaciones clínicas al diagnóstico, curso evolutivo y enfoque terapéutico.

A. Faus Pérez.
Hospital Sant Joan de Déu.
Barcelona.

Recién nacida a término 38 semanas con peso al nacimiento 2100 g (-2,38 DE) y talla 45 cm (-2,21 DE). Madre con talla baja y miositis osificante. Presenta fenotipo peculiar (macroglia, hernia umbilical, nevus flameus) descartando síndrome de Beckwith-Wiedemann. A los 3 meses, se objetiva hipotiroidismo primario con ecografía normal (screening neonatal negativo) iniciando tratamiento con L-tiroxina. Presenta bronquitis de repetición siendo diagnosticada de déficit humoral.

Fruto de una segunda gestación a término, nace hermano varón con peso y talla adecuados. Fenotipo similar. Al mes de vida presenta hipotiroidismo primario (screening neonatal negativo), iniciando tratamiento sustitutivo. A los 2 años presenta convulsión por hipocalcemia: Ca : 7,4 mg/dl (8,8-

10,8) , Ca iónico: 3.8 mg/dl (4,2-5,4), P: 8,9 mg/dl (4-7) con niveles 25OHD, FA y Mg normal. PTH 257 pg/ml (11,7-61,6). Ante sospecha clínica, se realiza estudio genético a la madre y a ambos hijos, siendo los 3 portadores en heterocigosis de la mutación c.140-2delA, confirmando el diagnóstico de pseudohipoparatiroidismo 1A.

Ambos pacientes presentan afectación ósea y miositis osificante de cadera. La paciente 1 asocia aplastamiento vertebral y calcificación plantar. Reciben tratamiento con calcio y calcitriol, manteniendo niveles adecuados, densitometría normal y sin nefrocalcinosis. La hermana con edad actual de 16 años, recibió tratamiento con GH con talla final 136,4 cm (-3,73 DE). Pubertad de curso normal, con menarquia a los 12 años con oligomenorrea. Tendencia a sobrepeso sin complicaciones metabólicas. Su hermano precisó orquidopexia izquierda. A la edad de 11 años y 2 meses, prepuberal con talla 138,1 cm (-1,05 DE), edad ósea avanzada y mal pronóstico de talla final.

El pseudohipoparatiroidismo 1A u osteodistrofia de Albright presenta patrón herencia AD por afectación del gen GNAS que codifica la proteína Gsa acoplada al receptor y presenta fenómeno de imprinting paterno. La transmisión materna de la mutación conlleva alteraciones fenotípicas características y puede asociar resistencias hormonales múltiples (PTH, TSH y gonadotrofinas).

04

Talla baja en mujer con mosaicismos 47XX+mar/46XX

*D.P. Terrádez Marco.
Hospital Casa de Salud.
Valencia.*

Introducción

El mosaicismo es la presencia en un mismo

individuo de dos o más poblaciones celulares con diferente constitución cromosómica, tiene una amplia variedad fenotípica.

Objetivo: Presentar un caso clínico con mosaicismo 46XX/47XX heredado del progenitor que presenta como único rasgo fenotípico talla baja.

Caso clínico

Lactante mujer de 13 meses remitida para controles de talla. Embarazo sin incidencias, con amniocentesis que informa mosaicismo 47XX+mar/46XX. Parto por cesárea a las 39 semanas de gestación presenta peso de 2150 g (percentil <1; -2,78 DE) , talla 41,5 cm (percentil <1; -4,78 DE). En la primera visita con peso 9 kg (percentil 19; -0,88 DE) y talla 69 cm (percentil <1; -2,61 DE), no presenta malformaciones, ni rasgos dismórficos, solo extremidades algo más cortas. La talla siempre se ha situado en percentil <1; -2,57 DE a -1,75 DE. Actualmente con 7 años y medio de vida el peso es 23 kg (percentil 17; -0,98 DE) y talla 120 cm (percentil 4; -1,8 DE), edad ósea adecuada a edad cronológica y ecografía abdominal con útero y ovarios infantiles, exploraciones complementarias normales. El padre es portador del mosaicismo con cariotipo 47XY+mar/46XY, presentando talla de 1,65 m (percentil 3; -1,95 DE).

Discusión

El mosaicismo puede dar lugar a una amplia variedad de fenotipos. El presente caso con cariotipo 46XX/47XX+mar, heredado del padre, fenotipo normal en ambos y talla baja es relativamente infrecuente. En el estudio de talla baja, si el paciente es mujer se realiza cariotipo, pero este procedimiento no se realiza de manera sistemática en el varón, por lo que se puede infradiagnosticar este tipo de mosaicismo.

Conclusión

El mosaicismo 46XX/47XX+mar con fenoti-

po normal en el progenitor y descendencia puede ser causa de talla baja.

Bibliografía

Orejas EL, et al. Talla baja en varones con fenotipo normal y mosaicismo 45, X/46, XY. *An Pediatr* 2008;68 (2):140-2.

05

El paciente dismórfico y su morbilidad asociada

L. Romero Moreno.

L. Sentchordi Montané.

Hospital Universitario Infanta Leonor. Madrid.

Caso clínico

Niña de 10 años en seguimiento por hipocrecimiento y rasgos dismórficos desde siempre. Antecedentes personales: RNPT (36+6), de peso y longitud adecuados. Pies equinovaros bilaterales congénitos intervenidos en época de lactante. Seguimiento en Neuropediatría por retraso madurativo, torpeza motora y crisis febriles. En oftalmología por estrabismo del OD e hipermetropía. En neumología por sibilancias recurrentes y SAHS severo; adenoamigdalectomizada a los 2 años. En Digestivo en primera infancia por retraso ponderal y RGE ya resuelto. Valorada por c. maxilofacial por maloclusión dental y en cardiología sin encontrarse patología cardíaca. Antecedentes familiares: madre sana talla 153 cm (-1,86 DE), padre sano talla 165 cm (-1,95 DE), talla diana 152,5 cm (-1,94 DE). Exploración física: peso: 25 kg (-1,6 DE). Talla: 120 cm (-3,56 DE). IMC: 17,36 (-0,41 DE). Braza: 123 cm. Ratio talla sentado/talla: 0,533 (0,25 DE). Hipertelorismo. Malposición dentaria. Tórax corto con pectum excavatum. Abdomen prominente si masas ni megalias. Hiperlordosis lumbar, manos y pies pequeños con clinodactilia de 2º-3º dedos de los pies. Tanner 1. Evolución: buena evolución

neurológica y buena adaptación en educación especial. Adecuada ganancia de peso. Persiste talla baja severa (entre -3,50 y -3,99 DE). Resumen de pruebas complementarias: screening general repetido normal. Edad ósea seriada con retraso mantenido de 2 años con respecto a la EC. Serie ósea: huesos finos e hiperlordosis lumbar. RM cerebral normal. EEG normal. Cariotipo 46XX, femenino normal. Estudio deleciones subteloméricas: Negativo. Array-CGH: Duplicación de significado incierto en la citobanda 17q23.1. Panel (NGS) de displasias esqueléticas: sin variantes. Comentarios: la ausencia de diagnóstico etiológico (y por tanto de un protocolo de seguimiento) en un paciente dismórfico obliga al pediatra a realizar un control estrecho de las posibles morbilidades no previstas. Próximamente podremos ampliar el estudio con otras técnicas de secuenciación masiva (exoma, genoma).

06

Hipopituitarismo tras cirugía de astrocitoma pilocítico supraquiasmático

N. Espinosa Seguí,

A. Bailen Vergara.

Hospital Vega Baja de Orihuela. Alicante.

Caso clínico

Lactante mujer de 7 meses, previamente sana, consulta por somnolencia excesiva, fontanela aumentada y vómitos con pérdida de peso desde los 4 meses.

Sospechándose un **síndrome diencefálico**, se realiza una ecografía transfontanelar donde se constata hidrocefalia, descubriéndose en la RMN una tumoración intracraneal supraquiasmática diseminada con múltiples metástasis leptomenígeas, cerebrales y cerebelosas, precisando válvula de derivación ventrículo peritoneal.

Antecedentes oncológicos: Inicialmente recibe quimioterapia (carboplatino/vincristina) sin mejoría por lo que se pauta vimblastina con buena respuesta y disminución de las metástasis.

En la siguiente RMN se observa disminución de la tumoración centrada a nivel del hipotálamo y tercer ventrículo apreciándose también disminución de las metástasis.

A los 3 años presenta **pérdida progresiva de visión**, apareciendo en RMN crecimiento del tumor por lo que se indica cirugía.

Neurocirugía tumoral: Resección incompleta de tumor, la biopsia diagnóstica **astrocitoma pilocítico de vías ópticas supratentorial** de bajo grado.

Complicaciones neurológicas postquirúrgicas:

- Status convulsivo
- TAC: ACVA isquémico en lóbulo frontal derecho.

Complicaciones endocrinas: hipopituitarismo postquirúrgico:

- Hipotiroidismo central adquirido (HTC). TSH y T4 libre indetectables.
- Hipocortisolismo central (HCC).
- ACTH y cortisol indetectable.
- Diabetes insípida (DI) postquirúrgica: se detecta hipernatremia (171 mEq/L), osmolaridad plasmática elevada (337 mOsm/kg) con osmolaridad urinaria disminuida (<300 mOsm/L), precisando inicio de desmopresina con ajuste de líquidos por detectarse **DI con alteración del centro regulador de la sed hipotalámico**.
- Obesidad hipotalámica con síndrome metabólico secundario. Obesidad IMC: 34, por alteración del centro de la saciedad hipotalámico.
- Insulinorresistencia, HOMA: 7,4
- Esteatosis hepática

Hiperlipemia: LDL: 156 mg/dl TG: 235 mg/dl
Circunferencia abdominal: 98 cm
HTA: 148/79

Tratamiento hormonal sustitutivo:

- HTC: Levotiroxina 75 mcg/día.
- HCC: Hidrocortisona (6-9 mg/m²/ día).
- DIC: Desmopresina 2 mcg/8 horas subcutáneas.

Conclusiones

El hipopituitarismo postquirúrgico constituye una importante secuela endocrinológica que obliga a seguimiento y tratamientos hormonales sustitutivos de por vida, la obesidad difícil de controlar, en nuestro caso con síndrome metabólico a edad temprana.

07

Pseudohipoparatiroidismo tipo Ia con inusual correlación genotipo-fenotipo

E. Martín Campagne¹

C. Roa Llamazares.²

M.J. Ballester Herrera.¹

E. Palomo Atance.¹

A. Aguayo Calcena.³

L. Castaño González.³

¹Hospital General Universitario.

Ciudad Real.

²Hospital Santa Bárbara.

Ciudad Real.

³Hospital General de Cruces.

Bilbao.

Introducción

El pseudohipoparatiroidismo (PHP) cursa con hipocalcemia, hiperfosfatemia y elevación de PTH por resistencia de su acción. Existe un defecto en la subunidad α de la proteína G estimuladora ($G_{\alpha s}$), proteína de señalización que actúa en la vía de diferentes hormonas (PTH, TSH, gonadotropinas...), codificada por el gen GNAS, en 20q13.2-13.3.

Caso clínico

Niño de 6 años en seguimiento desde el mes de vida por hipotiroidismo. Antecedentes de RCIU: 37+2 sem, peso: 2.000 g (-2,26 DE), longitud: 41,5 cm (-3,98 DE) y PC: 33 cm (-0,94 DE). Pruebas metabólicas normales. Fenotipo peculiar: cara de "luna llena", cuello corto y criptorquidia. Desarrollo paulatino de obesidad, presentando IMC +2,7 DE a los 8 meses, con empeoramiento progresivo (IMC actual +7,6 DE).

Retraso psicomotor moderado, con cariotipo, estudio de X-frágil y Prader Willi normales. Hallazgos radiológicos: braquidactilia, acortamiento de 4º y 5º metacarpianos, calcificaciones subcutáneas e intramusculares en rodilla y pie. A los 3 años, con fenotipo sugerente de osteodistrofia de Albright, se solicita analítica: Ca: 10,2 mg/dL, P: 6 mg/dL, 25-OH-vitamina D: 41,9 ng/mL, PTH: 278 pg/mL (12-72), TSH: 4,2 mcU/mL, T4 libre: 1,21 ng/dL (con levotiroxina 50 mcg/día), FSH: 3,2 mUI/mL, LH < 0,07 mUI/mL, ACTH: 51 pg/mL, cortisol: 386 nmol/L.

El estudio genético confirma el PHP-Ia, detectando delección de 2,8 millones de bases en la metilación del locus GNAS. Estudio genético de los progenitores normal.

Comentarios

El PHP-Ia asocia osteodistrofia de Albright con resistencia hormonal múltiple, como en el caso presentado (hipotiroidismo y criptorquidia). La hipocalcemia no suele manifestarse antes de los 3 años, pero es muy importante permanecer alerta para iniciar el tratamiento oportuno. El locus GNAS tiene una herencia muy compleja, sometida al fenómeno de impronta genética. La delección de nuestro paciente (en la región de metilación) no es la habitual en los casos de PHP-Ia.

08

Panhipopituitarismo secundario a coriocarcinoma

M. Sanz Fernández.

Hospital General Universitario Gregorio Marañón.

Madrid.

Niña de 13 años y 8 meses que presenta amenorrea secundaria de 1 año de evolución (menarquia a los 9 años con ciclos regulares hasta entonces). Desde hace 2 meses, caída de cabello y astenia. Refiere ingesta hídrica de 7 litros/día, poliuria y nicturia. Cefalea bifrontal opresiva intermitente. Vómitos matutinos y pérdida brusca de visión del ojo derecho desde hace 15 días. Pérdida ponderal de 5 kg en 3 meses.

EF: Peso: 40 kg (-1,31 DE). Talla: 151 cm (-1,4 DE). IMC: 17,54% (-0,9 DE). TA: 89/66 mmHg.

Dolor cervical con la rotación a la izquierda. Hemianopsia temporal derecha. Tanner V.

PPCC:

- TSH: 0,08 mUI/L (0,55-4,78). T4 libre: 0,6 ng/dl (0,8-1,8)
- ACTH: 1,7 ng/L (5-60), Cortisol: 1,8 µg/dl (5-25)
- FSH: <1 IU/L (2-10), LH: <1 IU/L (2-14), PRL: 138 µg/L (2-20). Estradiol: 17 ng/L (20-220).
- IGF1: 138 µg/L (219-578), IGFBP3: 3,15 mg/L (3,10-9,50)
- Osmolalidad: 291 mOsm/kg (280-300), Sodio: 143 mmol/L (135-145), orina, osmolalidad: 59 mOsm/kg (350-700).
- Alfa-fetoproteína: 2,8 µg/L (1-12), Beta-HCG: 681,3 UI/L (0,1-4,5).
- LCR: beta-HCG: 6648 UI/L. Alfa-fetoproteína: negativa.
- RM cerebral: lesión supraselar con extensión selar a lo largo del tallo hipofisario de 2,6x5x2,2 cm compatible con germinoma supraselar.

- Oftalmología: edema de papila de aspecto crónico
- Edad ósea: 17 años.

Ante la confirmación de tumor germinal no germinomatoso secretor de BHCG (coriocarcinoma) con déficit hormonales hipofisarios asociados, se inicia tratamiento con hidrocortisona a 30 mg/m²/día por insuficiencia suprarrenal y una semana después con levotiroxina 50 mcg/día por hipotiroidismo central. La diabetes insípida es de difícil control, se trata con desmopresina intranasal y precisa ingreso en UCIP durante la fase de hiperhidratación de la quimioterapia. Recibe tratamiento con quimioterapia y radioterapia. El tumor ha disminuido de tamaño, no es intervenible quirúrgicamente.

Actualmente tiene 15 años 2 meses. Antropometría: Peso: 56,2 kg (0,04 DE). Talla: 152 cm (-1,53 DE). IMC: 24,32% (0,85 DE). Sigue tratamiento con hidrocortisona (8,44 mg/m²/día), levotiroxina 62,5 mcg/día, desmopresina intranasal 5 mcg por la noche y levonorgestrel/ etinilestradiol. Menstruaciones inducidas. No refieren astenia.

09

Talla baja disarmónica y osteocondromas múltiples

L. Miñones Suárez.
V. Díez Bayona.
L. Troyas Fernández De Garayalde.
Hospital Reina Sofía.
Córdoba.

Introducción

El hipocrecimiento disarmónico puede estar originado por anomalías primarias del hueso o cartílago o por alteraciones en la consistencia e integridad ósea. Presentamos un caso en que la afectación local del cartílago de crecimiento se relacionó con

un espectro clínico similar al generado por una displasia ósea.

Caso clínico

Varón de 14 años que consultó por talla baja. La gestación, parto y somatometría al nacimiento fueron normales. Su padre presentaba osteocondromas múltiples. Su crecimiento se situó en -0,7 SDS hasta los 10 años de edad, momento en el que se apreció descanalización progresiva. A los 14 años meses su talla era 144,3 cm (-2,76 SDS), envergadura 139,4 cm, desarrollo puberal en estadio III de Tanner. Presentaba deformidad radiocubital distal bilateral, protuberancias duras en cara radial de ambos radios, extremo proximal de ambas tibias junto con acortamiento del segundo dedo de ambas extremidades inferiores. Su edad ósea correspondía a la cronológica. Las determinaciones hormonales basales fueron normales. La serie ósea mostró múltiples lesiones esclerosas exofíticas que afectaban a ambos húmeros proximales, cúbito y radio distales, a falanges de extremidades superiores, pelvis, ambos extremos femorales y extremo proximal de tibias y peronés. Con el diagnóstico de osteocondromas múltiples, se solicitó estudio del gen *EXT1* y *EXT2*, pendientes de análisis. El paciente será sometido a osteotomía correctora radial y alargamiento cubital.

Conclusiones

La osteocondromatosis múltiple es una enfermedad autosómica dominante causada por mutaciones en los genes *EXT1* (8q23-24) y *EXT2* (11p11-13), dando lugar a proteínas truncadas que afectan a la diferenciación y proliferación de condrocitos. El desarrollo de múltiples osteocondromas originó el desplazamiento de las placas fisarias, generando deformidades y limitación del crecimiento longitudinal del paciente. Consideramos relevante someter a estos pacientes a una evaluación multidisciplinar dirigida a individualizar su trata-

miento y evitar la limitación funcional de los miembros.

10

Elevación de creatinfosfoquinasa como forma de presentación de pseudohipoparatiroidismo

C. Navarro Moreno.

A.L. Gómez Gila.

*Hospital Universitario Virgen del Rocío.
Sevilla.*

Introducción

El pseudohipoparatiroidismo tipo 1B (PHP1B) no suele asociar un fenotipo característico, por lo que frecuentemente no se identifica hasta que la hipocalcemia se hace sintomática. Dichos síntomas pueden ser inespecíficos y dificultar el diagnóstico.

Caso clínico

Adolescente de 13 años en seguimiento por Neuropediatría desde hace 1 año por elevación de creatinfosfoquinasa detectada a los 10 años en contexto de mialgias, debilidad muscular y parestesias faciales. La RMN cerebral, EMG y EEG no revelaron alteraciones.

Como antecedentes, fue intervenida de genu valgum a los 12 años. No presenta antecedentes familiares de interés.

Consulta por pérdida de conciencia. Se objetiva hipocalcemia (calcio iónico 0,69 mmol/L), hiperfosfatemia (7,78 mg/dL) y elevación de CPK (1025 mU/mL). Se administra calcio intravenoso, y posteriormente aportes orales de calcio y calcitriol. No presenta signos dismórficos, con desarrollo de Tanner S2, P4. La talla y el IMC corresponden a -1,03 y -1,25 DE respectivamente. El estudio complementario muestra elevación de PTH (873 pg/mL) e hipocalciuria (42,94 mg/24h). El resto de determinaciones son normales: 25-vitamina D, magnesio, gona-

dotropinas, función renal y tiroidea. El TAC craneal evidencia calcificaciones en ganglios basales, tálamos y sustancia blanca subcortical frontal. El análisis del gen GNAS confirma PHP1B con pérdida de metilación en los exones XLas, A/B y NESP/AS.

A los 16 años presenta resistencia a la TSH (TSH 5,46 μ U/mL, T4L 0,77 ng/dL) que motiva inicio de L-Tiroxina.

Evoluciona adecuadamente con normalización de creatinfosfoquinasa desde el inicio del tratamiento.

Conclusión

Síntomas neuromusculares como la elevación de creatinfosfoquinasa pueden ser la primera manifestación del PHP1B, y no sólo el reflejo de una enfermedad neurológica. Por tanto, ante estos hallazgos es imprescindible estudiar el metabolismo fosfocálcico.

El PHP1B asocia calcificaciones cerebrales que no son apreciables en la RM, y que deben ser estudiadas por medio de un TAC.

11

Raquitismo en la infancia, a propósito de un caso

N. López Andrés.

P. Sevilla Ramos.

M. Alija Merillas.

F. Olalla Nadal.

Hospital Universitario de Guadalajara.

Niño de 21 meses remitido por sospecha de talla baja disarmónica, presentando un empeoramiento progresivo ponderoestatural. Respecto a los antecedentes personales, es un recién nacido a término, pequeño para la edad gestacional. En cuanto a los antecedentes familiares, la madre presenta talla baja (147 cm) y refiere problemas de

rodillas desde la infancia. La talla del padre es 169 cm (percentil 10) y el hermano, de 4 años, tiene una talla normal.

En la exploración el paciente presenta fenotipo peculiar, ojos grandes, estrechamiento biparietal, macrocefalia relativa, tórax acampanado y muñecas ensanchadas, resto normal. En las pruebas complementarias se evidencia alteración del metabolismo fosfocálcico: 25-OH-vitamina D 8 ng/mL (20-50), PTH 132 pg/mL (15-88), calcio 9,8 mg/dL (8,8-10,8), fósforo 2,8 mg/dL (4,5-6,7) y magnesio 2,4 mg/dL (1,8-2,7). Perfil de crecimiento: IGF-1 en el límite bajo e IGFBP-3 normal. Perfil tiroideo y celiaquía normales. Resto normal. En el estudio radiológico presenta ensanchamiento de los arcos costales anteriores, ensanchamiento y desflecamiento de las metáfisis distales del fémur; y ensanchamiento de la placa de crecimiento y desflecamiento de las metáfisis distales del radio y cúbito.

Dados los hallazgos clínicos, radiológicos y analíticos es diagnosticado de raquitismo por déficit de vitamina D, iniciándose tratamiento con vitamina D y calcio elemento. En la revisión al mes del inicio del tratamiento, presenta en el control analítico fosfatasa alcalina 784 U/L (163-378), calcio 9,5 mg/dl, fósforo 2,1 mg/dl, 25-OH-vitamina D 60 ng/ml, 1,25-OH-vitamina D muestra insuficiente y PTH 129 pg/ml (15-88). Estudio de orina: Calcio/creatinina 0,04, reabsorción tubular de fosfato 58,2% (normal >80%).

Además, en dicha revisión la madre refiere que fue diagnosticada de raquitismo fosfopénico en la infancia. Finalmente, el paciente es diagnosticado de raquitismo fosfopénico hereditario (ligado al X), confirmado con el estudio genético (mutación gen PHEX), recibiendo tratamiento con calcio y fósforo elemento.

12

Pseudohipoparatiroidismo tipo 1A

A. Portela Liste.

J.M. Rial Rodríguez.

C. Díaz Martín.

Hospital Universitario Nuestra Señora Candelaria.

Santa Cruz de Tenerife.

Lactante mujer de 9 meses remitida por obesidad desde los 3 meses. Alimentación: lactancia materna exclusiva (tomas cada 2,5 horas, pausa nocturna 9 horas).

Antecedentes

Familiares: Padre: DM tipo 1. Abuela paterna: hipotiroidismo. Madre consumidora de cannabis y alcohol.

Personales: Parto eutócico a las 40 semanas, peso y longitud adecuados.

Perinatal sin incidencias. Cribado neonatal normal.

Exploración física: Peso: 10,46 kg (+4,8 DE). Longitud: 65,5 cm (+1,35 DE). IMC 24,38 kg/m² (+5,5 DE). Índice de Waterlow 130%

Cara de luna llena, puente nasal deprimido, obesidad generalizada, braquidactilia de todos los dedos de manos y pies. Lesiones induradas en cara interna de brazo derecho y ambas piernas, de 2-3 cm de longitud, adheridas a planos profundos, sin signos de inflamación. Neurológico normal.

Exámenes complementarios: TSH 18,5 mUI/mL, T4 libre 0,74 ng/dL. PTH 205 pg/mL (elevada). Bioquímica normal.

Ecografía tiroides: normal.

Ecografía extremidades: calcinosis de origen cutáneo.

Gammagrafía paratiroides: descarta adenoma paratiroideo.

Densitometría ósea: normal.

Estudio genético: confirma mutación inactivadora del gen GNAS (c.258-12A>G (GNAS-015_ENST00000371085), diagnóstica de Pseudohipoparatiroidismo 1A.

Evolución: Inició tratamiento con levotiroxina sódica. Seguimiento posterior deficiente, con mala adherencia terapéutica, no acudiendo a las citas, ni realizando controles analíticos, rechazando realizar RNM cerebral.

Acudió nuevamente con 6 años, después de 2 años, presentando obesidad severa, hipocalcemia de 4,8 mg/dL, fósforo 8 mg/dL y PTH 550 mg/dL, sin sintomatología. Se prescribe alfacalcidol y calcio oral, normalizando calcio y fósforo, más restricción calórica y ejercicio.

A los 7 años continua tratamiento, presentando talla de 127 cm (p68), peso de 51 kg e IMC de 31,6 (+5 DE). VC en p45, maduración ósea acorde, sin signos puberales.

Comentarios

El interés del caso radica en su baja prevalencia y en los llamativos hallazgos clínicos, permitiendo un diagnóstico temprano. Por las dificultades de seguimiento no disponemos de datos de resistencia a GHRH ni gonadotropinas.

13

Talla baja y déficit de GH. No siempre es lo que parece

S. Álvarez Álvarez.¹

B. Huidobro Fernández.²

Riño Galán.¹

¹Hospital Universitario Central de Asturias (HUCA).

Oviedo.

²Hospital de Cabueñes.

Gijón.

Niña derivada a Endocrino Infantil a los 12 años y 3 meses por talla baja, canalizada en P3-10 de talla hasta los 10 años, momento desde el cual se objetiva disminución de la velocidad de crecimiento (2 cm en 2 años) situándose en -3,11 DE, con talla diana en -1,94 DE. Prepúber. Como antecedente una prima materna tuvo un microprolactinoma a los 14 años de edad. Se realizó estudio de talla baja que fue normal y test de clonidina y glucagón patológicos, por lo que se inician trámites para solicitud de tratamiento con GH, previa realización de RMN de hipófisis en la cual se objetivó macroadenoma hipofisario. Valoración oftalmológica y neurológica normales.

Se realiza nueva analítica hormonal donde se objetivan valores de prolactina de 2.673,00 ng/mL y disminución de niveles de gonadotropinas y T4L 0,88 ng/dL con TSH inadecuadamente normal, diagnosticándose de macroprolactinoma con hipotiroidismo central, retraso puberal y déficit de GH secundarios al mismo.

Se inició tratamiento con cabergolina y levotiroxina con buena tolerancia. Evolución favorable con disminución de los valores de prolactina hasta 55,82 ng/mL al mes de tratamiento y descenso progresivo posterior alcanzando valores normales a los 5 meses que se mantienen en la actualidad. También normalización de valores de T4L y de la velocidad de crecimiento. Inicio puberal 2 meses tras el inicio de cabergolina, en progresión sin incidencias en la actualidad. En RMN de control al año de inicio del tratamiento se objetiva disminución de la masa. En el estudio genético se ha encontrado variante de significado incierto en heterozigosis en el exón 1 del gen SDHD, también presente en su madre, que se ha descrito en algunos pacientes con paragangliomas/feocromocitomas por lo que precisará seguimiento para descartar este tipo de tumores.

14

Panhipopituitarismo secundario en paciente afecto de craneofaringioma prenatal

V.M. Padín Vázquez.
L. Rey Cordo.
J.L. Chamorro Martín.
Hospital Álvaro Cunqueiro.
Vigo.

Introducción

El panhipopituitarismo es el cuadro clínico derivado de la insuficiencia global de la secreción de hormonas hipofisarias. Tiene múltiples causas, entre ellas los tumores craneales como el craneofaringioma. Es un tumor infrecuente, de origen epitelial, de característica quística, sólida o mixta que deriva de los restos de la bolsa de Rathke. Es benigno y de crecimiento lento.

Caso clínico

Presentamos el caso clínico de un paciente afecto de hipopituitarismo a consecuencia de un craneofaringioma prenatal.

Nuestro paciente ingresa en la unidad neonatal con diagnóstico prenatal de masa intracraneal. No incidencias en el período perinatal inmediato salvo taquipnea transitoria. Se completa estudio de imagen con resonancia magnética postnatal obteniéndose como posibilidades diagnósticas: teratoma, craneofaringioma o tumor glial. Se completa estudio hormonal precisando terapia hormonal sustitutiva con hidrocortisona y levotiroxina previo a intervención quirúrgica, que se mantiene hasta la actualidad. Se realiza resección tumoral a los 18 días de vida con diagnóstico final de craneofaringioma supraselar adamantinomatoso grado I de la OMS. Inicia clínica de diabetes insípida tras intervención precisando tratamiento con desmopresina durante 2 meses. Se realiza reintervención a los 16 meses de vida por recidiva tumoral.

A los 20 meses, ante persistencia de micropene y criptorquidia se inicia tratamiento con gonadotrofina coriónica evidenciándose descenso de los testes a bolsa escrotal. En cuanto al crecimiento se observa un empeoramiento progresivo de la curva de crecimiento, por lo que se solicitará próximamente tratamiento con hormona de crecimiento.

Conclusiones

- El craneofaringioma es un tumor cerebral benigno, de crecimiento lento, infrecuente en periodo neonatal. Suele ser causa de panhipopituitarismo debido a afectación de la hipófisis.
- El tratamiento radica en resección del tumor y tratamiento hormonal sustitutivo.
- El seguimiento médico se basa en controles hormonales periódicos junto con la valoración del desarrollo somatométrico.

15

Tratamiento con análogos de GnRH en un caso de pseudohipoparatiroidismo

M. Álvarez Casaño.
J.P. López Sigüero.
Hospital Materno Infantil de Málaga.

Descripción del caso

Se trata de una niña de 9.10 años afecta de pseudohipoparatiroidismo (PHP) tipo 1A, que acude a consulta por haber iniciado la pubertad hace 3 meses y para valoración de tratamiento frenador con análogos de GnRH.

Evolución

La paciente presenta además un hipotiroidismo en tratamiento sustitutivo, seguimiento en Traumatología por calcificaciones subcutáneas (osteomas) en manos y pies, y seguimiento en Nefrología, por las altera-

ciones iónicas propias de su enfermedad (hipocalcemia, hiperfosfermia y PTH elevada). A nivel cognitivo, tiene adaptación curricular, con apoyo escolar y extraescolar. Está en tratamiento con 1.25 OH vitamina D y levotiroxina.

Como pruebas complementarias aporta una analítica de control, pruebas de imagen, cariotipo, estudio genético de Prader Willi negativo, y una edad ósea concordante con la cronológica. En el estudio genético (secuenciación de los 13 exones del gen GNAS) presenta una mutación en heterocigosis en el exón 11 consistente en la sustitución de aspártico en la posición 938 por histidina. En el estudio genético de los padres no se detecta dicha mutación.

En la exploración física presenta un peso 37,5 kg (p59; 0,25 DE), talla: 132,9 cm (p19; -0,91 DE), IMC: 21,2 (p82; 0,92 DE), fenotipo peculiar (cara redonda, raíz nasal ancha y hundida, obesidad, braquifalangia, manos toscas), a nivel cutáneo múltiples manchas café con leche distribuidas por todo el cuerpo. En cuanto al desarrollo puberal presenta un estadio S1-2, telarquia bilateral mínima, P2, A1.

Discusión

Presentamos esta paciente con pseudohipoparatiroidismo, con inicio de la pubertad, en la que los padres nos demandan valorar un tratamiento frenador de la misma, para mejorar la talla adulta y así poder paliar la talla baja adulta que se asocia a este síndrome, debida a la falta de la estirón puberal que presentan. De igual modo, también se plantea la posibilidad de tratamiento con hormona de crecimiento.

16

Paciente con holoprosencefalia y diabetes insípida

*P. García Navas.
Hospital San Pedro.
Logroño.*

Pacientes mujer, prematura tardía, presenta al nacimiento rasgos dismórficos.

Gestación controlada, 7ª gestación con 6 abortos previos en primer trimestre (anti-coagulante lúpico positivo y útero bicorné), diagnosticada en semana 20 de fisura palatina y arteria umbilical única. Amniocentesis normal. No presentó diabetes gestacional. Parto espontáneo de manera prematura.

EF: Peso 2250 g (P50-75); Talla 42 cm (P10), PC 29 cm (P<3) Fisura labial derecha completa con escasos mm de hendidura a nivel del paladar en la zona alveolar. Columnela íntegra. Labio izquierdo íntegro hasta nariz. Braquicefalia e hipotelorismo ocular con hendiduras de orientación oblicua. Resto de la exploración dentro de la normalidad.

Evolución

Periodo perinatal sin alteraciones, presenta analíticas normales. Realizado cariotipo y CGH array sin hallazgos patológicos.

Se realiza cirugía de labio leporino a los 4 meses de vida observándose en el preoperatorio hipernatremia (155 mmol/L) con osmolalidad baja en orina (60 mOsm/kg) y alta en sangre, por lo que ante la sospecha de diabetes insípida se realiza test de restricción hídrica concentrando orina hasta 274 mOsm/kg. Tras administración de Desmopresina aumenta la concentración urinaria hasta 567 mOsm/kg. Se diagnostica de diabetes insípida central parcial. También se amplía el estudio con una resonancia magnética cerebral en la que se observa una holoprosencefalia semilobar-lobar. Presenta eje hormonal sin alteraciones.

Se inicia tratamiento con Desmopresina tras el diagnóstico, presentando un único

episodio de descompensación que precisó ingreso coincidiendo con cuadro gastrointestinal. Se añadió posteriormente tratamiento con Levotiroxina por hipotiroidismo subclínico.

Neurológicamente presenta dificultades en la comprensión y expresión verbal y rasgos de inatención.

Conclusiones:

Ante la presencia de malformaciones es necesario realizar un estudio completo ya que es frecuente que en los síndromes malformativos se asocie patología endocrinológica o neurológica.

17

Enfermedad de Cushing

R. Segovia Ortí.

M. Caimari Jaume.

C. Armero Bujaldón.

Hospital Universitari Son Espases.

Palma de Mallorca.

Se presenta a un varón, de actualmente 27 años de edad, con antecedente de enfermedad de Cushing.

Sin antecedentes personales de interés, salvo circuncisión a los 6 años. Primer hijo de padres no consanguíneos, sanos, nacido a término con peso adecuado.

Con 11 años y 5 meses es derivado a Endocrinología Pediátrica por retraso de crecimiento y obesidad, la curva de crecimiento muestra caída del percentil 40 al 5 en los últimos 3-4 años. Se ingresa para estudio por sospecha de hipercortisolismo.

Exploración: Peso 43,1 Kg (+0,01 DE). Talla 133,1 cm (-2,19 DE). TAS 138 mmHg (+3,63 DE) TAD 85 mmHg (+2,25 DE). Obesidad de predominio en cara y cuello, cara de luna llena, no hirsutismo. No viscerome-

galias. Genitales masculinos normales, prepuber.

Hemograma, bioquímica, tiroideas, prolactina, andrógenos suprarrenales y testosterona que son normales.

Cortisol 27,15 mg/dl (VN: 3,70 - 19,40)

ACTH 53,9 pg/ml (VN: 1-46).

Cortisoluria 363,6 mcg/24h (VN: 4,3 - 176,0).

Ritmo circadiano de cortisol: 8h: 22,72 mcg/dL. 20h: 30,42 mcg/dL.

Supresión corta con dexametasona: Cortisol basal 22,72 mcg/dL; post: 20,45 mcg/dL.

Test de CRH (1 mcg/kg IV), previa supresión con dosis fuerte de dexametasona (6 mg a las 23 h): cortisol basal 3,43 mcg/dL y pico 3,77 mcg/dL; ACTH basal de 13,1 pg/mL y pico de 16,6 pg/mL.

TAC de abdomen: normal

RM hipofisaria: lesión nodular, de 8 mm supraselar, margen anterior de hipófisis y espacio prequiasmático, escasa captación de contraste en fases iniciales. Hallazgos sugestivos de microadenoma hipofisario.

Se inicia tratamiento preoperatorio con ketoconazol hasta adenomectomía, pero precisa reintervención por persistir restos tumorales, realizándose hipofisectomía subtotal. Presenta panhipopituitarismo posterior, se inicia tratamiento sustitutivo con hormona de crecimiento, hidrocortisona y tiroxina. Buena evolución y recuperación de crecimiento y peso, alcanzando talla final de 171 cm y desarrollo puberal espontáneo normal.

18

Pubertad precoz central causada por osteolipoma en el tuber cinereum

B. Salomón Moreno.

C. Bezanilla López.

Hospital Universitario Fundación Alcorcón. Madrid.

Introducción

El osteolipoma intracraneal es una malformación congénita originada por una mala diferenciación meníngea. Suele ubicarse en línea media relacionado con cuerpo calloso, tuber cinereum o cisternas paramesencefálicas. El 55% asocia otras malformaciones del sistema nervioso central. Es una causa minoritaria de tumores cerebrales con contados casos publicados en pacientes pediátricos. La mayoría son hallazgos casuales en autopsias, aquellos sintomáticos se justifican por compresión de estructuras vecinas. Presentamos un varón de 10 años diagnosticado de pubertad precoz central secundaria a osteolipoma en el tuber cinereum.

Caso clínico

Paciente derivado a Endocrinología pediátrica a los 10 años y 11 meses por crecimiento testicular evidente desde los 9 años, pubarquia desde los 8-9 años, erecciones espontáneas con 10 años, incremento de la velocidad de crecimiento desde los 7 años y rasgos TEA. En consulta presenta Tanner G4 (15 mm), P4, A-, vello facial y acné; estimándose inicio puberal en torno a los 6 años. La aproximación inicial revela una edad ósea adelantada 2 años y los siguientes resultados analíticos: prolactina 6,2 ng/mL, SHBG 48,1 nmol/L, testosterona 1,67 ng/mL, testosterona libre 4,9 pg/mL, FSH 4,50 mUI/mL, LH 0,81 mUI/mL, DHEAS 241 µg/dL, androstendiona 0,77 ng/mL, 17-OH progesterona 0,64 ng/mL, TSH 2,29 µU/mL, T4 libre 1,07 ng/dL. En la RMC se identifica una lesión compatible con osteolipoma en cuerpos mamilares y tuber cinereum. Valorado por neurocirugía se decide actitud expectante. Dada la edad ósea no se inicia tratamiento con análogos de GnRH.

Discusión

Los casos de pubertad precoz central en varones son frecuentemente secundarios a lesiones del SNC siendo el hamartoma la

más frecuente y el osteolipoma excepcional. Considerada una lesión malformativa más que tumoral debe individualizarse el tratamiento atendiendo al tamaño, localización y clínica. Es innecesario en asintomáticos, menores de 1 cm y sin progresión. Poco descrito en la literatura encontramos una paciente tratada mediante resección tumoral y otra con análogos de GnRH, ambos con buena evolución.

19

Alteración tiroidea en paciente con síndrome de primer y segundo arco branquial

V. Sánchez Escudero.

A. González Vergaz.

*Hospital Universitario Severo Ochoa.
Madrid.*

Introducción

La alteración del desarrollo del primer y segundo arco branquial incluye un espectro de manifestaciones clínicas con gran variabilidad fenotípica. Existen pocos casos publicados en la literatura con asociación a patología endocrinológica.

Caso clínico

Mujer que al nacimiento presenta un fenotipo con anotia izquierda, apéndices preauriculares e hipoplasia mandibular ipsilateral. AP: Gestación gemelar bicorial biamniótico y cesárea a las 29 semanas. Antropometría adecuada a edad gestacional. No diabetes gestacional. Perinatal: EMH con soporte respiratorio hasta los 28 días de vida. AF: Nada reseñable. Segundo gemelo varón sano.

Evolución

Ante las anomalías craneofaciales se completa estudio objetivándose además fusión de vértebras cervicales C5 y C6, costilla cervical bilateral, malformación de Arnold-Chiari tipo I, hernia umbilical y foramen oval

permeable. Cariotipo normal. En estudio por prematuridad se realiza perfil tiroideo con hipertirotrópinemia mantenida. A los 44 días de vida: TSH 13,41 mcU/mL, T4L 0,94 ng/dL por lo que se inicia tratamiento con Eutirox a 10 mcg/kg/d. Autoinmunidad negativa. No alteraciones del calcio.

Se realiza reevaluación a los 3 años con necesidad de reintroducir tratamiento en el primer mes por TSH 11,47 mcU/mL, T4 libre 1,09 ng/dL. Gammagrafía tiroidea: glándula in situ con fijación homogénea de radiotrazador en ambos lóbulos siendo el derecho de mayor tamaño. Ecografía cervical: tiroides de morfología y estructura normal. Glándulas parótidas normales. Glándula submaxilar izquierda ligeramente desplazada y de menor tamaño.

Durante su seguimiento y hasta la fecha (6 años 8 meses) mantiene hipotiroidismo bien controlado con tratamiento. Crecimiento adecuado. No otras alteraciones endocrinológicas. Desarrollo psicomotor normal. Ha sido intervenida en varias ocasiones por Cirugía Maxilofacial.

Conclusión

Existen pocos casos en la literatura que asocian patología tiroidea y síndrome del primer y segundo arco branquial. Dado la etiología poco clara dicho síndrome y la embriogénesis de la glándula tiroidea sería necesario realizar cribado de función tiroidea en estos pacientes.

20

Edema de papila como signo clínico inicial para el diagnóstico de un pseudohipoparatiroidismo. Una causa infrecuente de hipertensión intracraneal

J. Guarino Narváez.¹

P. Salazar Oliva.¹

A. Lechuga.²

R. Marín Iglesias.²

¹ Hospital Punta Europa.

Cádiz.

² Hospital Puerta del Mar.

Cádiz.

Niña de 9 años que ingresa para estudio de hipertensión intracraneal (HTIC) al evidenciarse edema de papila bilateral en contexto de estudio de cefalea. La madre refiere que coincidente con el dolor la niña adopta una postura antiálgica con movimientos rápidos de flexión de brazo y de dos dedos de las manos.

Antecedentes personales: Hipotiroidismo subclínico. Fractura de radio meses previos al ingreso. Bajo rendimiento escolar.

Antecedentes familiares sin interés.

Exploración física: BEG. Obesidad, talla baja. Expresión facial hipopsíquica. Facies redondeada, cuello corto. Piel clara, xerótica, cabellos cobrizos. Hipoplasia esmalte dental. Braquidactilia, acortamiento 4º y 5º metacarpiano. ACR: normal. Abdomen normal. Neurológico: Glasgow 15. Tono muscular, sensibilidad y fuerza conservadas, reflejos normales. Signo Chvostek y troussseau positivo.

Pruebas complementaria: Análisis sanguíneo: Calcio sérico 5,7 mg/dL, Calcio iónico 0,6 mmol/L. Fósforo 8,5 mg/dL. Magnesio, proteínas totales, albúmina, función renal normales. No hipercalcemia. PTH 565 uU/mL y calcitonina 403 pg/mL, 25-OH vitD 11,6 ng/mL.

Electrocardiograma, ecografía renal, RMN SNC: normales.

Radiología simple: acortamiento metacarpiano y falángico, especialmente del 4º y 5º dedo. Osteopenia. No osificación de partes blandas.

Genética: delección de 4 pares de bases (c.568 571delGACT) en el exón 7 en heterocigosis del gen GNAS.

Conclusiones/comentarios

El síntoma principal de la HTIC es la cefalea y el edema de papila, el signo clínico más constante. Existen muchas causas de HTIC, siendo los trastornos metabólicos una de ellas, aunque con poca frecuencia. En nuestro caso, los hallazgos en la exploración física y exámenes complementarios revelaron la existencia de un pseudohipoparatiroidismo tipo IA; siendo los movimientos erráticos que presentaba la paciente compatibles con espasmos carpopedales (tetania) por la hipocalcemia crónica. Tras inicio tratamiento con calcitriol se consigue normalización cifras calcemia y desaparición edema de papila.

21

Tumor de células germinales supraselar y talla baja idiopática. A propósito de un caso

S. Muñoz Pérez.

N. Álvarez Gil.

Hospital Universitario Torrejón de Ardoz. Madrid.

Varón de 13 años remitido a la consulta por disminución de la velocidad de crecimiento. No antecedentes de interés. Talla diana en -1,84 DE. En ese momento, talla: 132 cm (-3,39 DE), prepuberal. Catalogado de retraso constitucional del crecimiento y desarrollo (EO retrasada e inicia pubertad a los 14 años). Mala velocidad de crecimiento el primer año de seguimiento. A los 14 años se realiza test de estímulo de GH resultando no patológico. Durante su seguimiento, aumento de la velocidad de crecimiento y desarrollo puberal normal. Alta a los 18 años con una talla en 151,6 cm (-4,06 DE) y Tanner V.

Tres meses después, el paciente acude a urgencias por cefalea, desviación de la comisura bucal y defecto visual. Refiere cefa-

lea de un mes de evolución. RM cerebral: lesión expansiva extraaxial selar-supraselar. Pautan tratamiento con dexametasona e interconsultan a Endocrinología. El estudio hormonal revela panhipopituitarismo (déficit de TSH, ACTH, LH, FSH y probable GH) e hiperprolactinemia además de elevación de alfa-1-fetoproteína (AFP). Inician tratamiento con levotiroxina. No comienzan Hidroaltesona por tener dexametaxona a dosis suprafisiológicas. Resección transfenoidal parcial completándose con resección transcraneal apareciendo como complicación diabetes insípida pautándose desmopresina. Anatomía patológica: tumor germinal no germinomatoso tipo tumor saco vitelino a nivel supraselar. RM postquirúrgica: resección incompleta con diseminación a nivel del tronco del encéfalo.

El paciente recibe quimioterapia. A los 6 meses del diagnóstico, elevación de AFP. RM cerebral: progresión meníngea e hidrocefalia. Ingresa por deshidratación hiponatrémica con posterior exitus.

Discusión

Los tumores de células germinales representan el 3-4 % de los tumores cerebrales primarios en niños. Los de la región supraselar suelen presentar deficiencias hormonales sutiles o manifiestas con pródromos prolongados durante meses o años.

¿Es posible que nuestro paciente presentase dicha lesión orgánica durante su seguimiento en nuestra consulta y fuese el responsable de su talla baja?

22

Síndrome de Noonan con GH bioinactiva

M. Mora Sitja.

Hospital Universitario Gregorio Marañón, Madrid.

Niño de 3 años y 4 meses que acude para valoración de talla baja observada desde siempre, con disminución de la velocidad de crecimiento durante los últimos meses. Antecedentes personales y familiares: Embarazo controlado de curso normal; peso al nacimiento: 3400 g (+0 DE); LRN desconocida. Talla genética 181,5 cm (+0,65DE). Orquidopexia bilateral a los dos años. Exploración física: peso 14,2 Kg (-0,76 DE), talla 90,5 cm (-2,29 DE).

Anteversión e implantación baja de los pabellones auriculares, eutiroides. Genitales masculinos de configuración normal en estadio I de Tanner; con testes en bolsas de unos 2 ml de volumen. Hemograma, bioquímica y estudio tiroideo: normales.

Estudio hormonal: TSH 2,57 uUI/mL (rango de normalidad 0,5-4,5), T4 libre 1,3 ng/dL (0,6-1,4), cortisol 9,7 ug/dL (5-25), IGF1 <25,0 ng/mL (49-289), IGFBP3 0,8 ug/mL (0,9-4,3); GH respuesta a clonidina: pico 11,7 ng/mL (>7), test de generación de IGF1: IGF1 103 ng/mL, IGFBP3 3,0 ug/mL. RMN craneal: normal. Edad ósea: 3 años. Cariotipo: 46XY. Estudio molecular gen GH1: polimorfismo P1 en heterocigosis en el intrón IV, asociado con una menor secreción de GH; haplotipos H1/H11 en la región promotora proximal (madre H1/H14 y padre H11/desconocido), asociado el H11 con una disminución significativa (superior al 60%) en la expresión del gen. Se inicia tratamiento con GH recombinante a los 4 años y 10 meses (0,028 mg/kg/día).

En seguimiento evolutivo en endocrinología infantil, se evidencia dismorfismo facial más evidente por lo que se solicita a los 7 años estudio genético para síndrome de Noonan que confirma mutación E76D (exón 3) en heterocigosis en gen PTPN11. A los 15 años y 7 meses : talla 168,5 cm (-0,54 DE); peso 53,8 kg (-0,91 DE); estadio IV de Tanner.

23

Incidentaloma hipofisario: ¿casualidad o causalidad?

A.I. Valladares Díaz.

A. Hernández Villarroel.

M. Hernández Carbonell

L. García Trevijano Cabetas.

Hospital General de Segovia.

Introducción

En la niña, se define pubertad precoz como aparición de caracteres sexuales secundarios a una edad inferior a 8 años. La prevalencia es de aproximadamente 20/10000 casos, siendo más frecuente en el sexo femenino que en el masculino. El 80% se considera de origen idiopático.

Caso clínico

Paciente de 7 años y medio remitida para descartar pubertad precoz. Telarquia a los 6 años y medio, recientemente inicia pubarquia y axilarquia. No olor apocrino, aumento de velocidad de crecimiento. Ambos padres son naturales de Guatemala; talla de la madre 150.6cm, menarquia entre los 11-12años de edad. Resto sin interés.

Exploración física: Peso 37,60 kg (P98; +2,08 DE). Talla 136,5 cm (P98; +2,15 DE). IMC 20,18 Kg/m² (P89; +1,27 DE). VC: 9,4 cm/año (+4,8 DE). PTA(para EO de 12años): 151,5 cm.

Tanner: A1-2, P1-2, S4-5. Resto sin hallazgos significativos.

Exploraciones complementarias: Estudio hormonal: FSH 4,16 mUI/mL, LH 3,23 mUI/mL y estradiol 38,34 pcg/mL. Resto (hemograma, bioquímica, perfil tiroideo, ACTH y cortisol, 17OHP, factores de crecimiento y hormona de crecimiento basal): normal. Ecografía pélvica: útero de 49,4x17,6x19,1 mm, LME de 4,7 mm. Relación cuerpo/cuello de 2,1. Ovario derecho 23x14x12 mm

con folículos, y ovario izquierdo 22x18x22 mm. Edad ósea: 12 años según G&P para EC de 7años y medio.

RMN hipofisaria: hallazgo en estudio dinámico de una hipocaptación nodular en lóbulo derecho de la adenohipófisis, de 4mm, sugerente de microadenoma.

Evolución: la paciente actualmente tiene 12 años y un mes, ha alcanzado talla proyectada. No recibió tratamiento con análogos de GnRH por decisión de la familia. Análíticas hormonales, marcadores tumorales y RMN sin cambios. En ningún momento la paciente ha referido cefalea o galactorrea.

Comentarios

Los adenomas hipofisarios son poco frecuentes, con una incidencia entre 0,1-4,1/100000 niños/año. Se clasifican en microadenomas (<1 cm), y macroadenomas (>1cm). El diagnóstico se realiza por analítica hormonal y RMN hipofisaria; el tratamiento es variable (cirugía, farmacología, radioterapia, actitud expectante) en función del tipo, tamaño del tumor y secreción hormonal.

24

Respuesta trifásica de liberación de hormona antidiurética tras cirugía hipofisaria

*M. Amat Bou.
Hospital Sant Joan de Déu.
Barcelona.*

Varón de 4 años que presenta cefalea progresiva de 4 meses de evolución, que le despierta por la noche y con vómitos ocasionales. Ante la presencia de síntomas de alarma se realiza resonancia magnética cerebral que muestra lesión expansiva selar sugestiva de craneofaringioma.

Se realiza valoración endocrinológica prequirúrgica; asintomático, presenta a la ex-

ploración física peso 17 kg (-0,44 DE), talla 108 cm (0,38 DE), velocidad de crecimiento 6 cm/año (-0,32 DE), testes 2 cc en bolsa escrotal. Talla diana: 175 cm (-0,38 DE). La analítica muestra normalidad en la función del eje hipotálamo-hipofisario (TSH 1,9 mU/L, LT4 14,8 pmol/L, Cortisol 12,6 ug/dL, IGF-1 87 ng/mL, Prolactina 17 ng/mL).

Se realiza exéresis tumoral, vía craneotomía pterional derecha, sin incidencias.

Durante el postoperatorio inmediato inicia cuadro de poliuria y polidipsia compatible con diabetes insípida (Nap 161 mmol/L, Osmo 316 mOsm/kg, Nau 32 mmol/L, Osmu 115 mOsm/kg) iniciando tratamiento con desmopresina con buena respuesta. El 8º día postquirúrgico tendencia a oliguria e hiponatremia, compatible con síndrome de secreción inadecuada de ADH (Nap 129 mmol/L, Osmo 280 mOsm/kg, Nau 115 mmol/L, Osmu 574 mOsm/kg), precisa restricción hídrica y corrección endovenosa de sodio. Finalmente, el 11º día postquirúrgico, inicia de nuevo poliuria y polidipsia precisando Desmopresina intranasal según necesidades hasta ajustar pauta, permanente en la evolución posterior.

El perfil hormonal del eje hipotálamo-hipofisario muestra panhipopituitarismo, iniciando tratamiento sustitutivo con Hidrocortisona y Levotiroxina desde el postoperatorio y, tras 2 años de la cirugía, inicia tratamiento con hormona de crecimiento.

La diabetes insípida es la complicación más frecuente en el post-operatorio de tumores cerebrales. Existen diferentes patrones de presentación: transitoria (50-60%), permanente (30-40%) y de patrón trifásico de forma excepcional (1%). Constituye la forma de presentación más peligrosa, por lo que es importante la monitorización estricta de la diuresis y natremia para su detección de forma precoz.

25

Adipsia en paciente post resección de craneofaringioma

*G.E. Amenábar.
Hospital Vall d'Hebron.
Barcelona.*

Introducción

La diabetes insípida se presenta como complicación de la resección de craneofaringiomas en el post operatorio inmediato en un 18 % de los casos, 12% de los pacientes necesitarán desmopresina durante la hospitalización.

Paciente masculino de 12 años intervenido por tumor hipofisiario (craneofaringioma adamantinomatoso). Evaluación previa por endocrinología. Recibe radioterapia en resto tumoral de 45 Gy en 25fr

Problemas Endocrinológicos Post Quirúrgicos

1. Alteraciones del Sodio: Hipernatremia en 150 mmol/L y Osm_p 311 mosm/kg., diuresis 0,5 ml/kg/h. No presenta sensación de sed. Resultados en orina: Osm_U 874 mOsm/kg, Sodio: 91 mmol/L. Se disminuye aporte de sodio y aumenta aporte de agua libre. Continúa con alteración de la sed. Inicia tratamiento con desmopresina e ingesta pautada de agua de 2 litros diarios con sodio control en 141 mmol/L.
2. Hipotiroidismo Central: TSH: 2,9 mU/L, T4: 0,59 ng/dL. Se inicia tratamiento con levotiroxina
3. Déficit de ACTH: tras la cirugía se realiza test de Synacthen: cortisol basal 11,7 mcg/dL, (30') 30,8. No hay déficit de ACTH, sin embargo se inicia hidrocortisona por estrés.
4. Probable déficit de GH pero no recibe tratamiento.
5. Hipogonadismo Hipogonadotropo. Inicia tratamiento con testosterona para inducir brote puberal.

Evolución

1.Tratado por panhipopituitarismo secundario con levotiroxina, testosterona, hidrocortisona. Paciente adipsico con varios ingresos por episodios de hipernatremia e hiponatremia. Tratamiento con desmopresina y consumo de agua de 1.5 L al día, último control de Sodio 147 mmol/L.

Conclusión: En diabetes insípida asociada a adipsia debe vigilarse por su difícil control.

26

Resistencia hormonal múltiple y talla baja disarmónica

*L. Arciniegas.
M. Clemente.
Hospital Vall d'Hebron.
Barcelona.*

Introducción

El pseudohipoparatiroidismo (PHPT) engloba un grupo de enfermedades endocrinas caracterizadas por hipocalcemia, hipofosfatemia, elevación de la hormona paratiroidea (PTH) y en ocasiones, resistencia hormonal, debido a mutaciones a diferentes niveles en las vías de señalización de la proteína Gsα.

Caso

Niña de 3 años, padres no consanguíneos. Nació a término, PN 2.360 g (-2,2 DE). Talla 45 cm (-2,7 DE). Desarrollo psicomotor normal. Remitida por talla baja y aplanamiento progresivo de la curva de crecimiento en los últimos 12 meses.

Exploración física

Peso 14,7 kg (-0,61 DE), talla 88,9 cm (-3 DE), destaca fenotipo con cuello corto, raíz nasal ancha, paladar ojival, braquidactilia generalizada, manchas café con leche en axila, brazo izquierdo y cuello y efélides axilares. Tanner 1.

Pruebas complementarias

Hemograma Y bioquímica, normal. Fosforo: 5,5 mg/dL. Calcio: 9,4 mg/dL.

Estudio hormonal: hipotiroidismo primario: **TSH 11,1 µUI/mL**; T4L 1,13 ng/dL Anticuerpos antitiroglobulina y antitiroideos negativos; **PTH 200 pg/mL**; **Calcidiol 16.2 ng/mL**; IGF1 177 ng/mL e IGFBP3 3,1 ng/mL; Cortisol: 6,4 µg/dL

Serie esquelética: braquidactilia grave y generalizada, epífisis proximales de falanges en forma de cono. No calcificaciones subcutáneas. Edad ósea 6 años.

Cariotipo : 46XX, normal.

Diagnóstico diferencial

Se orienta hacia osteocondrodisplasias con braquidactilia y alteraciones hormonales, situando la paciente como osteodistrofia de Albright (OHDA) versus acrodisostosis con resistencia hormonal (ACRDYS1).

Diagnóstico genético molecular: mutación R368* en heterocigosis en el **gen PRKAR1A**, confirmando el diagnóstico de acrodisostosis con resistencia hormonal.

Conclusión

Todo paciente con talla baja y braquidactilia debe incluir un estudio hormonal inicial en busca de resistencia hormonal múltiple que oriente hacia PHPT y/o hipotiroidismo no autoinmune.

El fenotipo más frecuente y conocido es la OHDA, en cuyo caso la braquidactilia se limita al 4º y 5º metacarpianos y falange distal de primer dedo. En la acrodisostosis la braquidactilia es más grave y generalizada pero el estudio genético establecerá el diagnóstico definitivo.

27

Lactante con hipercrecimiento y alteración tiroidea ¿en qué debemos pensar?

A. Bailen Vergara.¹

N. Espinosa Seguí.¹

L. Ruiz.²

¹ Hospital Vega Baja, Alicante

² Hospital General Universitario Alicante

Presentamos el caso de una lactante de 9 meses que consulta por alteración tiroidea (TSH 14,1mU/L y T4 libre 0,92 ng/dL) y en la exploración física presenta hipercrecimiento con peso en +4,6 DE y talla en +3,25 DE, facies de luna llena, raíz nasal ancha y hundida, cuello corto, braquidactilia, estrabismo/nistagmo, obesidad troncular y retraso psicomotor.

Ante estos hallazgos se inicia tratamiento con levotiroxina y realizando diagnóstico diferencial con síndromes de hipercrecimiento con cariotipo, CGH array normal, síndromes de Beckwith-Wiedeman y MOMO negativos.

Ante resultados anteriores negativos y objetivándose en su evolución un llamativo retraso mental con hipoplasia dental, sospechamos un pseudohipoparatiroidismo (PHP) encontrando en la analítica una parathormona (PTH) de 1890 pg/mL, fósforo de 9 mg/dL (valor) y calcemia de 7,3 mg/dL. Se solicita estudio genético de PHP detectándose una mutación de novo con cambio en heterocigosis en el gen GNAS (compatible con PHP la-fenotipo Osteodistrofia de Albright (OHA)). Se completa el estudio con TAC craneal objetivándose calcificaciones y se descarta la presencia de nefrocalcinosis y alteraciones óseas.

Se asoció al tratamiento calcio, vitamina D y dieta baja en productos ricos en fósforo y se realizó screening de resistencia a otras hormonas que actúan a través de la pro-

teína G (gonadotropinas, GHRH, glucagón, desmopresina), con resultado normal.

El PHP es una entidad poco frecuente en pediatría caracterizada por insensibilidad a la acción de la PTH debido a mutaciones de inactivación en el gen GNAS. Se caracteriza por hipocalcemia-hiperfosfatemia con hiperparatiroidismo.

Los pacientes con OHA presentan un fenotipo similar al descrito previamente y resistencia a la acción de la PTH y a otras hormonas que actúan a través de la proteína G (TSH, gonadotropinas, GH...). El tratamiento debe dirigirse a corregir las alteraciones con suplementos de calcio y vitamina D, dieta pobre en productos fosforados e hiperhidratación.

28

Una delección poco frecuente como causa de síndrome dismórfico

P. Salazar Oliva.¹

J. Guarino Narváez.¹

P. Martín-Mora Bermúdez.¹

S. Luque Pérez.¹

J. Brioso Galiana.¹

R. Marín Iglesias.²

¹ Hospital Punta Europa.

Cádiz.

² Hospital Puerta del Mar.

Cádiz.

Presentamos el caso de una niña con rasgos dismórficos. Ingresa al nacimiento por prematuridad (34+5). Diagnóstico prenatal de arteria umbilical única. Somatometría neonatal adecuada a edad gestacional. No otros antecedentes personales y familiares de interés.

A la exploración al nacimiento presenta hipertelorismo, filtrum nasal alargado, orejas de implantación baja, cuello corto, ptery-

gium colli, distancia intermamilar aumentada, dedos largos, clinodactilia del quinto dedo, fosita sacra y soplo cardíaco. Se realiza ecocardiografía detectando una CIV. En su evolución presenta síntomas de insuficiencia cardíaca que precisa tratamiento con buena evolución.

Hallazgos de dilatación pielocalicial izquierda grado II/IV en la ecografía abdominal y de costillas displásicas en la radiografía de tórax. Se solicita estudio genético (microarray) previo al alta.

Durante su seguimiento en consultas presenta fallo de medro, retraso psicomotor e hipertirotrópinemia que requiere intervención nutricional, atención temprana y tratamiento con levotiroxina entre otros. RM craneal y estudio tiroideo normal. TC de cráneo y tórax con discreta deformidad craneal sugerente de plagiocefalia y braquicefalia y anomalías vertebrales y costales. Se reciben resultados genéticos: delección en 11q12.2-q13.1 compatible con patología.

Se detecta una delección en heterocigosis que no aparece en las bases de datos como polimorfismo de número de copia. Las delecciones en esta región son raras, habiéndose descrito la literatura muy pocos casos. En un artículo se describe a un paciente con una delección de novo de menor tamaño.

El paciente presenta discapacidad intelectual, problemas de comportamiento, rasgos dismórficos, disfagia, reflujo gastroesofágico y anomalías esqueléticas. En este artículo se proponen varios genes como principales candidatos al fenotipo, como por ejemplo CDCA5, NRXN2 y PPP2R5B, todos ellos afectados en la muestra estudiada.

Actualmente la paciente presentada en este caso tiene 2 años y continua realizando seguimiento multidisciplinar.

Síncope como primera manifestación de pseudohipoparatiroidismo. Caso clínico

C. Armero Bujaldón.¹

P. Cocostegui García.¹

R. Segovia Orti.¹

M. Caimari Jaume.¹

A. Ramírez Arredondo.²

¹ Hospital Son Espases.

Palma de Mallorca.

² Hospital Comarcal de Inca.

Mallorca.

Bajo el término pseudohipoparatiroidismo (PHP) o IPPSD (Inactivating PTH/PTH-related protein Signaling Disorders) se engloba un espectro de enfermedades endocrinas poco frecuentes cuya característica común es la resistencia a la acción de la PTH en sus tejidos diana, principalmente el túbulo renal proximal.

Existen varios subtipos con hallazgos bioquímicos comunes: hipocalcemia, hiperfosfatemia y elevación de PTH. Presentamos una niña de 6 años que debuta con 3 episodios sincopales de corta duración. Sin antecedentes de interés salvo macrosomía y obesidad precoz resuelta. Exploración física con fenotipo normal. Talla +1,63 DE e IMC +1,71 DE. En la analítica destaca hipocalcemia (central 6 mg/dL, iónico 2,58 mg/dL), hiperfosfatemia (7,6 mg/dL) e hipomagnesemia (1,75 mg/dL), con PTH 445 pg/mL y vitamina D 23 mg/dL. ECG con QTc alargado (516 ms). Función renal y ecografía normales. Serie esquelética sin calcificaciones ni acortamiento de metacarpianos con edad ósea acorde. TC cerebral con calcificaciones bilaterales frontales córtico-subcorticales y en núcleos lenticulares.

Se orienta como PHP con enfermedad de Fahr. Tras corrección aguda, inicia tratamiento oral con calcio, magnesio y ante di-

ficultades para el manejo de la hiperfosfatemia, precisó aportes crecientes de calcitriol y quelantes de fósforo. El estudio genético evidenció PHP tipo 1b. Éste suele cursar sin fenotipo de osteodistrofia hereditaria de Albright. El PHP tipo 1b o IPPSD3 es debido a alteraciones en el patrón de metilación del locus GNAS (20q13) que codifica para la subunidad alfa de la proteína G estimuladora (Gsa) esencial en la vía de señalización de la PTH y otras hormonas. En nuestra paciente se evidenció una pérdida completa de metilación de los DMRs del locus GNAS (AS1,XL,A/B) y ganancia en NESP esporádica, no debida a disomía uniparental.

Conclusiones

Es imprescindible el estudio genético para correlacionar fenotipo-genotipo. Debemos mantener un producto fosfocálcico adecuado para evitar la progresión de las calcificaciones.

30

Diagnostico y seguimiento en paciente con acondroplasia

N. Álvarez Gil.

Centros Hospital de Torrejón.

Madrid.

Las displasias esqueléticas son debidas a alteraciones en la formación y crecimiento del tejido óseo y cartilaginoso. La clasificación es extensa y son de causa genética, características clínicas y radiológicas heterogéneas. La acondroplasia es de las más prevalentes.

Se presenta el caso de un varón de 4 años en seguimiento desde el mes de vida. Diagnosticado intraútero de acondroplasia. A las 35 semanas, se objetivaron huesos largos cortos, por lo que se realizó estudio molecular en biopsia corial, hallándose la mutación G1138A en el gen FGFR3.

En la exploración, se objetivó el fenotipo clásico de baja talla desproporcionada, con extremidades cortas y micromelia rizomélica. Macrocefalia, abombamiento frontal, frente amplia, puente nasal plano e hipoplasia medio-facial e hiperlordosis lumbar. Genitales normales.. Estadio Tanner I. Exploración neurológica normal sin hiperreflexia.

En las consultas, se realizaba somatometría completa con curva ponderoestatural específica normal, exploración neurológica para descartar complicaciones como hidrocefalia, compromiso medular por estenosis de foramen magno. A los 1,5 meses, tenía una ecografía transfontanelar sin signos de hipertensión intracraneal. A los 11 meses, en RMN cerebral, se visualizó desproporción entre la bóveda craneal y la base del cráneo con foramen magno normal sin compromiso medular ni implantación anómala del tronco del encéfalo. Seguimiento en otorrinolaringología con valoración de potenciales evocados auditivos cada 6 meses. A los 3 años, por ronquido, en fibroscopia presentaba hipertrofia adenoidea y en pulsioximetría nocturna se confirmó el síndrome de apnea-hipoapnea del sueño leve. Desde el nacimiento acudía a tratamiento en fisioterapia y atención temprana para mejorar tono muscular, posición de la columna y desarrollo motor.

Como conclusión, destacar la importancia del conocimiento de este amplio grupo de patologías y las técnicas moleculares para el diagnóstico genético precoz e incluso intraútero, contribuyendo a realizar consejo genético adecuado, optimizar el seguimiento y determinar prematuramente las posibles complicaciones futuras.

31

Panhipopituitarismo secundario a craneofaringioma

*M.T. Sandino Martínez.
Centros Hospital Vall d'Hebron.
Barcelona.*

Introducción

El craneofaringioma es un tumor histológicamente benigno, quístico de la región selar, pero que genera gran morbilidad. Representa 1.2 a 4.6% de los tumores cerebrales. Consideradas en su conjunto, la afectación pituitaria e hipotalámica alcanza el 66% de los pacientes.

Paciente de 21 años de edad en seguimiento por nuestro servicio por complicaciones endocrinas tras resección de craneofaringioma maligno.

Antecedentes patológicos: negados.

Diagnosticado a los 13 años (2011) con historia de visión borrosa de tres meses de evolución, asociado a cefalea frontal y náuseas. Además aqueja tendencia a beber agua de forma casi continua sin sensación de sed y obesidad. Examen Físico G2P2 6 cc/6 cc, acantosis, lipomastia. La RMN revela masa hipotalámica, que comprime el quiasma óptico. Se inicia tratamiento con desmopresina.

Se realiza resección tumoral del 95% de la lesión vía endoscópica transnasal, recibió radioterapia con dosis total 54 Gy.

Complicaciones postquirúrgicas: paresia III par craneal, fístula de LCR, portador de shunt ventrículo-peritoneal por hidrocefalia secundaria. Panhipopituitarismo, obesidad hipotalámica.

Evolución panhipopituitarismo. Postquirúrgica:

Tras la cirugía se agrega hidrocortisona, levotiroxina, metformina.

Obesidad hipotalámica: En 2012 aumenta 13 kg de peso, mayor acantosis, se realiza TTOG 120 min glucosa 119 mg/dL, insulina

243 mU/L. Con datos de hiperinsulinismo, se le inicia prueba terapéutica con diazóxido 2 mg/kg/día en marzo 2012 hasta noviembre 2014. No presentó empeoramiento del perfil glucémico sin embargo se suspendió por falta de efecto.

En enero de 2013 se le inicia tratamiento con testosterona depot 21 días, estadio puberal G3P3, testes 8 cc/8 cc.

Actualmente: peso 99,6 kg, talla 161,5 cm, IMC 40,6 kg/m², acantosis, G5P5 15 cc/15 cc.

Conclusión

es preciso el seguimiento endocrinológico, para garantizar la sustitución hormonal adecuada. La obesidad de origen hipotalámico, tanto por lesiones primarias como por secuelas postquirúrgicas es frecuente, aún más en pacientes que reciben radiación directa del hipotálamo.

32

Craneofaringioma

I. Lacort Peralta.

M.D.C. De La Cámara Moraño.

Hospital Universitario Reina Sofía.

Córdoba.

Niño de 4 años que consulta en urgencias por cuadro de cefalea (predominio vespertino, acompañada de vómitos que mejoran el dolor), diplopía, estrabismo convergente ojo derecho y lateralización de la cabeza hacia la derecha. Obesidad generalizada aunque niegan aumento de peso en los últimos meses (IMC 23; p >99). Se solicita valoración oftalmológica que detecta papiledema bilateral así como TAC craneal urgente en el que se objetiva masa intracranial sugestiva de craneofaringioma.

Ingresa en planta donde se completa estudio con RM craneal que apoya la sospecha

diagnóstica por lo que se decide intervención por Neurocirugía- previo tratamiento con hidrocortisona intravenosa- en la que se realiza vaciamiento de la porción quística y colocación de drenaje con reservorio Ommaya. El estudio anatomopatológico confirma el diagnóstico de craneofaringioma adamantinomatoso grado I de la OMS. Como complicaciones de la cirugía, presenta meningitis por *Staphylococcus epidermidis* secundaria a dehiscencia de la sutura quirúrgica que responde a antibioterapia intravenosa.

A los 11 meses, en RM craneal de control se aprecia crecimiento tumoral (tanto de la porción sólida como de la quística) así como aumento de la hidrocefalia. Es reintervenido por Neurocirugía para extirpación completa del craneofaringioma. Tras la intervención, inicia tratamiento hormonal sustitutivo con hidrocortisona, levotiroxina y desmopresina, precisando ésta última múltiples ajustes de dosis hasta normalizar las cifras de sodio.

Durante su seguimiento en consulta de Endocrinología en los últimos dos años, ha presentado varios episodios de hiponatremia sintomática secundarios a trastorno de conducta en relación con ingesta de líquidos (siendo el paciente consciente de su hipodipsia, desarrolla potomanía llegando a ingerir 7L de agua al día). Persiste marcada obesidad, asociando impulsos por la comida que se enmarcan dentro del trastorno del comportamiento que presenta desde la segunda intervención. Crecimiento normal. Buen control tiroideo. Actualmente en tratamiento con hidrocortisona (7 mg/m²/día), levotiroxina (1,5 mcg/kg/día) y desmopresina (4 mcg/kg/día).

33

Expresividad variable de la mutación GNAS en una familia

R. Alcaide Jiménez.
J.M. Martos Tello.
A. Escribano Muñoz.
M.J. Romero Egea.
Centros Hospital Universitario Virgen de la
Arrixaca.
Murcia.

Introducción

Mutaciones inactivadoras en línea materna del gen GNAS determina la pérdida de función de la proteína G dando lugar al pseudohipoparatiroidismo (PHP). El tipo Ia está definido por la presencia de Osteodistrofia Hereditaria de Albright (OHA) asociando resistencia hormonal múltiple. Las mutaciones inactivadoras en línea paterna pueden producir OHA o heteroplasia Ósea Progresiva (HOP) caracterizada por osificación heterotópica de tejidos profundos.

Caso clínico

Paciente remitido en periodo neonatal por el diagnóstico de hipotiroidismo congénito mediante el cribado metabólico, iniciando tratamiento con levotiroxina.

Antecedentes personales: Ingreso en UCI neonatal por ascitis quillosa. Intervenido a los 5 años por enfermedad de Perthes bilateral. Seguimiento por parte de Neuropediatría por la presencia de retraso psicomotor, trastorno conductual y malformación Arnold-Chiari I.

Antecedentes familiares: Madre en seguimiento desde los 4 años por Traumatología por calcificaciones de vainas tendinosas y anquilosis de miembro superior derecho.

Seguimiento del paciente por obesidad y rasgos dismórficos. A los 6 años de edad se detecta en control analítico elevación de PTH con calcio y fósforo sérico normales (PTH 237 pg/mL, calcio total 9 mg/dL, fósforo 5,5 mg/dL) con sospecha diagnóstica de PHP-Ia. Inicio de tratamiento con calcitriol y

posterior normalización de PTH. Confirmación diagnóstica en estudio molecular del gen GNAS: mutación c.970+1G>T en heterocigosis en el intrón 11. Inicialmente, tras estudio de segregación, se define como de novo. Se amplía estudio en la madre con secuenciación detectándose misma mutación en mosaico en alelo paterno siendo diagnosticada de HOP.

Conclusiones

La variabilidad fenotípica de las mutaciones del gen GNAS no se debe únicamente al fenómeno de impronta, que justifica la presencia de resistencia hormonal en línea materna y OHA (PPHP) en línea paterna. Deben existir otros factores, genéticos o epigenéticos, que influyan en la presentación de fenotipos tan graves como el de HOP que presenta la madre del paciente.

34

Macroadenoma secretor de hormona de crecimiento en un niño de 10 años de edad

P. Yesquen Salcedo.
Centros Hospital Vall d'Hebron.
Barcelona.

El adenoma secretor de hormona de crecimiento (GH) es un tumor raro en niños. Algunas formas se asocian a mutaciones genéticas. La clínica depende de la hipersecreción hormonal y del efecto de masa debido al tamaño tumoral.

El tratamiento consiste en cirugía, tratamiento médico (análogo de la somatostatina y/o antagonista del receptor de GH) y radioterapia ante restos tumorales.

Caso clínico

Varón de 10 años con cefalea de un año de evolución asociada a disminución del campo visual. En los últimos 3 meses presentó caídas frecuentes, disminución del

rendimiento escolar y ligero cambio en el timbre de voz.

Examen físico: Peso 60 kg (+2,41 DE), Talla 160 cm (+2,82 DE). Aspecto tosco, manos y pies grandes. Hemianopsia bitemporal, predominio derecho. Tanner G2, P2, testes 8/8 cc. Velocidad de crecimiento 9 cm/año.

Exámenes complementarios

- Edad ósea 12,5 años
- RMN: macroadenoma con extensión selar y supraselar que erosiona el suelo selar e invade seno cavernoso izquierdo. Efecto de masa sobre quiasma óptico y ambos nervios ópticos, predominio derecho.
- Analítica: GH 21,7 ng/ml, IGF-I 1108 ng/mL, TSH 2,56 mUI/L, T4 libre 0,69 ng/dL, LH/FSH 0,15/0,99 UI/L, prolactina 83,7 ng/mL, testosterona <4 ng/dL, ACTH 24,5 pg/mL, cortisol 8,15 µg/dL, glucemia 94 mg/dL, insulina 32,3 mU/L.

Tratamiento y evolución:

Resección transesfenoidal, dejando restos tumorales por invasión del seno cavernoso. Estudio histológico: expresión difusa para GH y local para prolactina. Tras la cirugía inició lanreotide, hidrocortisona y levotiroxina.

Fue operado una segunda vez por nuevo aumento de IGF-I 1293 ng/mL y descenso de tumoración supraselar; y una tercera vez por crecimiento de restos tumorales más radioterapia postoperatoria, DT 50 Gy. Posteriormente IGF-I 127 ng/mL, TTOG: GH basal y controles <0,05 ng/mL.

Estudio genético: mutación en heterocigosis gen AIP (Hospital de Cruces, Bilbao). Talla final 193 cm. Tratamiento actual: hidrocortisona, levotiroxina, atorvastatina y testogel.

Conclusión

Es importante tener presente el adenoma secretor de GH ante un adenoma hipofisario

y considerar el estudio genético en formas de presentación temprana.

35

Panhipopituitarismo secundario a craneofaringioma

K. Alkadi Fernández.

C. Naranjo González.

L. Bertholt Zuber.

Centros Hospital Universitario Marqués de Valdecilla.

Santander.

Introducción

Los craneofaringiomas son tumores infrecuentes, localizados en silla turca o paraselares. Producen síntomas neurológicos, visuales o por afectación del eje hipotálamo-hipofisario, con importante morbi-mortalidad, a pesar de su histología benigna.

Caso clínico

Varón remitido con 10,88 años para valorar crecimiento. Talla p50 desde nacimiento hasta los 3 años. Posteriormente estancamiento ponderal. AP: No PEG. TG 171,02 cm. Exploración: Talla 137,3 cm (-1,03 SDS). Fenotipo normal. Pene 6x2 cm. Testes 6 ml. EO 10,75 años, PTF 171,60 cm.

Evolución

caída progresiva del crecimiento. EC 13,6 años, peso 40,10 g, talla 147,1 cm (-1,77 SDS), VC 3,09 cm/año, Tanner G2, P2, testes 8-10 ml. Se estudia secreción GH (con talla -1,81 SDS): test insulina-hipoglucemia pico GH 3,18 ng/mL, IGF1 226 ng/mL, Gonadotropinas hipofisarias y TSH normales. Test glucagón pico GH 2,86 ng/mL. RMN cerebral: Lesión quística supraselar, que desplaza tallo hipofisario, con captación de contraste en anillo. Sugiere craneofaringioma. Evolución: EC 13,96 años: resección subtotal. Postoperatorio: diuresis muy abundante. Analítica: Natremia 160 mEq/L, ACTH <5 pg/ml (<50); T4L 0,71 ng/dL (0,77-1,76); TSH 0,06 mIU/L (0,35-5,5);

Cortisol 3 µg/dL (4,3-22,4); LH <0,1 mUI/mL (1,5-20,3); FSH 0,5 mUI/mL (1,4-18,1); testosterona 0,05 ng/mL (2,41-8,27); PRL 12,0 ng/mL (2,10-17,7). Inicia desmopresina 120 mcg/día, levotiroxina 50 mcg/día e hidrocloruro de cortisona 10 mg/día. EC 14,86 años: EO 13,5 años (PTF 169,68 cm), Pene G2, testículos 8 ml, gran complejo que limita su vida. Inicia testosterona 50 mg/4semanas, escasa respuesta. EC 15,27 años: talla -2,27 SDS, RMN control sin cambios. EC 15,54 años: talla 154,4 cm (-2,43 SDS), EO 13,75 años (PTF 168,90 cm), Inicia somatotropina 0,025 mg/kg/día. Mal cumplimiento, rechaza inyecciones. EC 19,1 años: transición a adultos, Talla 170,6 cm (0,89 SDS), Testes 8-10 ml, P2-3. Tratamiento: levotiroxina 150 mcg/día, Hidrocortisona 15 mg/día, desmopresina 120 mcg/día, testosterona 250 mg/4 semanas y GH 0,024 mg/kg/día.

Conclusión

La RMN cerebral es obligada cuando ambos picos de secreción de GH en las pruebas de estímulo son muy bajos. El incumplimiento terapéutico en tratamientos prolongados, puede contribuir a resultados no satisfactorios, por lo que la adherencia es un factor clave a reforzar en la práctica clínica diaria.

36

Adolescente con stop en la velocidad de crecimiento y retraso puberal

C. Villalba Castaño.¹

M. Mora Sitja.²

¹ Hospital Virgen de la Salud.
Toledo.

² Hospital Infantil Universitario Gregorio Marañón.
Madrid.

Adolescente de 14 años que remiten por parón de la velocidad de crecimiento desde los 12 años y edad ósea retrasada.

Antecedentes

Personales, sin interés. Menarquia materna: 14 años. Talla diana: 169,25 ± 5 cm (p11; -1,28 DE).

Exploración:

Peso: p32; -0,62 DE. Talla: p<1; -3,8 DE. IMC: p96; +1,78 DE.

Facies redondeada, tez morena sin hiperpigmentación. Hematomas en piernas. Genitales masculinos: Ax1P2G1 (testes 3cc).

Evolución

Se solicita análisis de sangre, destacan: FSH 0,77 mUI/mL, LH 0,09 mUI/mL, testosterona 0,49 ng/mL, cortisoluria de 24 horas: 135,80 mcg/24 h (4,3-176). Ante sospecha de hipogonadismo hipogonadotrofo se solicita resonancia magnética hipofisiaria limitada por no obtener imágenes tras contraste. En siguiente revisión presenta inicio puberal. Decidimos descartar hipercortisolismo:

- Cortisoluria 24 horas: 200, 127 mcg.
- ACTH: 31,30 pg/mL. Cortisol: 24,20 ng/dL.
- Test corto de supresión con dexametasona (1 mg): Cortisol 18,35 ng/dL, post DXM: 6,76.

Datos compatibles con hipercortisolismo; realizamos test de supresión con DXM a dosis elevadas (8 mg): Cortisol 27,77 ng/dL, post DXM: 1,80. Origen hipofisiario.

- RM hipofisiaria (contraste): hipocaptación redondeada de 3 mm en región posterior de hemiglándula izquierda.

- Campimetría: normal.

Realizan resección del tumor vía transesfenoidal.

- Cortisol 72 horas postcirugía: 4,16 mcg/dL.

- Anatomía patológica: fragmento concordante con adenoma hipofisiario, reactividad para ACTH.

En tratamiento sustitutivo con Hidrocortisona. Tras retirada: cortisoluria 24h: 1 mcg/dL, Cortisol 6,77 ng/dL, tras 1 mg de DXM: <0,50.

Desarrollo puberal en curso, pérdida de peso y recuperación de la velocidad de crecimiento. Pendiente: test de Synacthen.

Comentarios:

A pesar de presentar algunos signos típicos, el retraso en el diagnóstico concuerda con lo observado en la literatura. Una vez sospechada supone un reto diagnóstico demostrar el hipercortisolismo (formas cíclicas), el origen así como objetivar el tumor. En manos expertas, cuando se objetiva el tumor las tasas de curación son altas, pero es obligado un seguimiento de por vida por la posibilidad de recurrencias.

37

Talla baja y alteraciones óseas: "debe ser una acondroplasia..."

P. Ruiz Ocaña.

A.M. Lechuga Sancho.

N. Buero Fernández

Centros Hospital Universitario Puerta del Mar. Cádiz.

Niño de 3 años derivado "para estudio de posible pseudo-acondroplasia".

Antecedentes Personales: RN a término, PRN 3130 g. LRN 50,5 cm. PC 35 cm. Apagar 9/10. No antecedentes clínicos ni quirúrgicos de interés. Mucosidad y catarros frecuentes. Roncador con pausas respiratorias. DPM normal.

Antecedentes Familiares: Padres sanos. Consanguinidad. Cuatro hermanos sanos. No antecedentes de talla baja ni enfermedades endocrinológicas.

Exploración clínica: Talla: 88,4 cm ($p < 1$; -2,92 DE). Peso: 13 kg ($p 11$; -1.23 DE). Braza: 84 cm (95%). Talla sentado: 49,8 cm (ratio TS/TT 0,56)

Fascies tosca, frente prominente, abundan-

te mucosidad purulenta nasal, hipertelorismo, raíz nasal aplanada, macroglosia e hipertrofia amigdalal. Tórax campaniforme con pectum carinatum, hipercifosis dorsal e hiperlordosis lumbar. Braquidactilia, dedos cortos y anchos con ligera retracción por rigidez interfalángica distal. Genu valgo, ensanchamiento metafisario. Mancha mongólica lumbo-sacra.

- Pruebas complementarias:

- Serie ósea: Escafocefalia, silla turca de morfología en "J". Aumento de espacio preodontoideo, Afilamiento de la porción proximal de los metacarpianos y ensanchamiento de las diáfisis falángicas y metacarpianas. Deformidad de los cuerpos vertebrales con pico anterior y cifosis en región dorsolumbar. Ensanchamiento de la porción anterior de los arcos costales. Coxa valga con deformidad de ambos acetábulos y aplanamiento de cabezas femorales.

- Frotis SP : anomalía de Alder-Reilly. Linfocitos de aspecto espumoso con vacuolas múltiples en su citoplasma, con granulo violáceo (linfocitos de Gasser).

- GAGs en ORINA: Niveles elevados de dermatán sulfato.

- Niveles de Arilsulfatasa B: 1,9 mcmol/L/h (4 – 40)

- Estudio genético: Mutación en homocigosis en el gen ARSB en la posición Chr5:78181477 asociada a **mucopolisacaridosis tipo VI (síndrome de Maroteaux-Lamy)**.

- Ecocardiografía: miocardiopatía mixta.

- Poligrafía cardiorrespiratoria: SAOS obstructivo grave.

Plan terapéutico: corrección quirúrgica del SAOS grave (causante de la miocardiopatía por hipertensión pulmonar secundaria a obstrucción ORL-SAOS). **Terapia enzimática sustitutiva: Galsulfasa**, con excelente evolución clínica.

38

Paciente con cuadro dismórfico: un puzle multidisciplinar

N. Buero Fernández.

P. Ruiz Ocaña.

A.M. Lechuga Sancho.

Centros Hospital Universitario Puerta del Mar.

Cádiz.

Niña de 8 años de edad, derivada para valoración de cuadro sindrómico que asocia retraso psicomotor, lenguaje escaso (bisílabos), incontinencia de esfínteres, adiposidad y reciente pérdida de deambulación coincidente con cuadro febril prolongado no filiado.

Marroquí, primera hija de padres sanos no consanguíneos, 4 abortos previos, nacimiento a las 36 SG y 2700 g (p67, 0,44 DE).

Exploración clínica

Talla 103 cm ($p<1$; -5 DE), Peso 12,1 kg ($p<1$; -2,82 DE), IMC 9,65 kg/m² ($p<1$; -2,69 DE). PC 46,5 cm ($p<1$; -4,16). Coloración pajiza, xerosis cutánea generalizada, anhidrosis. Pelo ralo, escaso e hipopigmentado. Escaso panículo adiposo. Fenómeno de Raynaud llamativo. Ausencia de incisivos y caninos superiores, forma cónica y pobre esmalte de las piezas presentes. No hepatoesplenomegalia. Tono, fuerza y movilidad conservada, clonus bilateral, ptosis palpebral bilateral con oftalmoplejía (limitación de la mirada hacia arriba).

Pruebas complementarias:

- Cariotipo 46XX

- Hemograma: **Hb 6,6 g/dL, plaquetas 76000**, serie blanca normal. Frotis: diserie tropoyesis.

- Serología Infección activa por CMV.

- *Electromiograma: polineuropatía sensitivo-motora de carácter desmielinizante (leve).

- Biopsia muscular/Cutánea/médula ósea: normales.

- PEATC: hipoacusia grave.

- Fondo de ojo, ecocardiografía, radiografía de tórax, ecografía abdominal: normales.

- Bioquímica: **Na 160 mmol/L, osm plasma 322 mOsm/kg, osm orina <300** (Diuresis de 8 cc/kg/h).

- Test de Desmopresina **positivo** (osm urinaria: 225/362/389/599/619/621).

- Perfil hormonal **FT4 0,60 ng/dL, TSH 4,46 mIU/mL**, cortisol basal 1,19 mcg/dL, ACTH 6.1 pg/ml, IGF-1,61 ng/ml

- RMN craneal : Pérdida de sustancia blanca, desmielinización y gliosis, calcificaciones bilaterales a nivel de ganglios de la base y aumento del sistema ventricular. Tumor primario de la neurohipófisis con extensión hacia región hipotalámica (choristoma o mioblastoma de células granulares).

Juicio Clínico y Evolución:

Síndrome de Cockayne (pendiente de confirmación genética).

Consideramos la afectación de los ejes neurohipofisario, suprarrenal y tiroideo secundarios a la neoplasia hipotálamo-hipofisaria (no al síndrome per se), actualmente bajo tratamiento combinado sustitutivo.

39

Retraso puberal secundario a hiperprolactinemia: un reto diagnóstico y terapéutico

L. Puente Ubierna.

E. Ruiz García.

M. Royo Gómez.

Centros Hospital Infanta Elena.
Madrid.

Introducción

Hipogonadismo hipogonadotropo secundario a hiperprolactinemia debido a patología tumoral hipofisaria es una infrecuente causa de retraso puberal. Los adenomas hipofisarios son uno de los tumores sellares más frecuentes, no siempre siendo fáciles

de identificar, basándonos exclusivamente en sus características radiológicas.

Descripción del caso clínico

Presentamos a paciente remitido a los 15 años y 6 meses para estudio por retraso puberal. Sin antecedentes de interés salvo cefalea inespecífica. No antecedentes familiares de retraso constitucional. Refiere caída de curva de talla a partir de los 11 años, inicialmente en p50 hasta p5 actual. Pubarquia y axilarquia de inicio a los 12 y 13 años respectivamente, pero sin asociar crecimiento testicular. Asimismo, refiere un episodio de galactorrea aislado.

En la exploración física, destacan testes de 3 cc en bolsas, P3. Edad ósea de acorde a edad cronológica. Tras confirmar analíticamente prolactina 776,3 ng/ml, con FSH LH y testosterona suprimidos, se solicita RMN craneal, con tumoración hipofisaria compatible con quiste de Rathke con cambios hemorrágicos versus macroadenoma quístico. Resto de los ejes hormonales hipotálamo-hipofisarios con funcionamiento normal. Campimetría visual normal. De acuerdo con Neurocirugía, se inicia tratamiento con carbegolina durante un mes, con posterior control radiológico y analítico. Pendiente de evolución en el momento actual.

Conclusiones

Describimos este caso clínico por la infrecuencia de esta patología como causa de retraso puberal. Hallazgos como enlentecimiento de la velocidad de crecimiento, junto a retraso puberal y galactorrea, nos deben orientar a descartar hiperprolactinemia como posible etiología. Se debe considerar tratamiento con agonistas dopaminérgicos como primera opción terapéutica, aunque sin descartar otras opciones como la cirugía.

40

Galactorrea en paciente adolescente

A. García Bermejo.

*Centros Hospital Infanta Elena.
Madrid.*

Paciente de 16 años que acude a consulta en Endocrinología Pediátrica derivada desde su Centro de Salud por secreción acuosa-blanquecina por ambos pezones de unos 4 meses de evolución. Antecedentes personales ni familiares de interés. No refiere toma de fármacos. Menarquia a los 11 años.

En anamnesis dirigida en consulta refiere ciclos menstruales regulares con duración y sangrado normales. Asocia cefalea sólo en horario escolar muy puntual, frontal tipo pulsátil sin datos clínicos de alarma. No alteraciones de la visión. En analítica realizada en su Centro de Salud se objetiva cifra elevada de prolactina 61 ng/ml. Exploración física: peso 50 kg (p23; -0,74 DE), talla 163,2 (p48; -0,06 DE), IMC 18,77% (p21; -0,83 DE). Fenotipo normal, estadio puberal V de Tanner. Exploración mamaria sin alteraciones. En analítica realizada se objetiva hemograma y bioquímica básica sin alteraciones. Prolactina 50,26 ng/ml. Se solicita resonancia magnética (RM) que ha de demorarse porque la paciente porta ortodoncia. RM: Entre la adenohipófisis y la neurohipófisis se identifica imagen nodular hipointensa en T1 hiperintensa en T2, que no realza tras la administración de gadolinio, con un tamaño aproximado de 5 x 3 mm situada en la vertiente lateral derecha de la silla turca. Parece compatible con un pequeño quiste (quiste de la bolsa de Rathke VS microadenoma quístico).

Dada la sintomatología de la paciente, se proponen a la familia las posibilidades terapéuticas: iniciar tratamiento con cabergolina o mantener actitud expectante. En

la actualidad, la paciente se encuentra sin tratamiento.

La hiperprolactinemia como consecuencia de un adenoma hipofisario resulta una entidad poco frecuente en pediatría. Los síntomas pueden variar en función de la edad, sexo y tamaño tumoral. En cuanto al tratamiento, una posibilidad es la actitud conservadora.

41

Craneofaringioma: del diagnóstico al seguimiento postquirúrgico

L. Travieso Suárez.

I. Riaño Galán.

Hospital Universitario Central de Asturias. Oviedo.

Presentamos un niño de 12 años y 3 meses, remitido a los 7 años por polidipsia y obesidad. Se realizó analítica sanguínea y de orina, alcanzándose inicialmente los diagnósticos de diabetes insípida e hipotiroidismo central, por lo que se instauró tratamiento sustitutivo con desmopresina y levotiroxina. Ante estos hallazgos, se solicitó resonancia magnética cerebral (RM), en la que se objetivó una masa quística compatible con craneofaringioma, que comprimía el quiasma óptico. La campimetría evidenció hemianopsia bitemporal.

Tras la exéresis tumoral, a los anteriores déficits hormonales se añadió un hipocortisolismo central, que requirió iniciar hidrocortisona. Durante la evolución posterior, se realizaron los correspondientes ajustes de dosis para mantener una función hormonal adecuada y revisiones oftalmológicas, en las que se observó mejoría del déficit visual. Las RM de control mostraron una lesión de 5 mm compatible con resto tumoral postquirúrgico/recidiva, que no ha progresado en el tiempo.

Con respecto al crecimiento del paciente, puede observarse cómo se mantuvo en torno al percentil 50, con velocidad de crecimiento adecuada y edad ósea acorde a la cronológica hasta los 11 años, momento a partir del cual se estancó la talla, junto con niveles disminuidos de IGF-1. Ante estos hallazgos compatibles con deficiencia de hormona de crecimiento (GH), y dado que la lesión del lecho quirúrgico permanecía estable, se decidió iniciar tratamiento con GH recombinante a los 12 años y 2 meses. Por otra parte, cabe resaltar la evolución de la talla en contraposición con la obesidad del paciente, hallazgo que debe hacer sospechar patología. En cuanto al desarrollo puberal, el paciente presenta en la actualidad (12 años y 3 meses) unos testes de 2 ml, junto con niveles indetectables de gonadotropinas y testosterona, por lo que en un futuro cercano se planteará realizar la inducción puberal con testosterona intramuscular.

42

Adenoma hipofisario atípico extenso productor de GH

J. Dominguez Riscart.

I. Gonzalez Casado.

Hospital Universitario La Paz. Madrid.

Paciente de 13 años y 11 meses que presenta pérdida de visión de ojo derecho con cefalea desde hace 1 mes. En la exploración física, destaca la presencia de ptosis palpebral derecha leve, y desviación de la lengua a la derecha leve, peso 61,7 kg (+0,34 DE), talla 166 cm (+0,25 DE) y Tanner II. El oftalmólogo determina amaurosis de ojo derecho y defecto del campo visual temporal del ojo izquierdo. En RMN cerebral presenta una lesión sólida gigante a nivel selar con afectación esfenoidal y extraselar con leve hidrocefalia y compresión

de nervio óptico derecho. Se solicita estudio hormonal prequirúrgico sin alteraciones significativas [tabla 1].

Se realiza intervención quirúrgica en dos tiempos, por acceso transcraneal, resultando en una resección incompleta. En el estudio anatomopatológico se diagnostica adenoma hipofisario atípico (Ki+67: 6%) con células secretoras de GH y productoras de TSH y PRL. Se realiza radioterapia por recidiva al año con reducción y estabilización hasta la actualidad.

Endocrinológicamente se observa una elevación de IGF-1 (1527 ng/mL) que se correlaciona con velocidad de crecimiento elevada (VCmáxima: 9 cm/año; +2,4 DE), aumento de manos y pies (acrogigantismo) y marcada insulinoresistencia (HOMA: 16,2). Se inicia tratamiento con Lanreótido al año del diagnóstico, sin mejoría y se

asocia 6 meses después, tratamiento con pegvisomant con respuesta (IGF-1: 380 mg). Talla actual 186 cm (+2 DS). Paralelamente, presenta hipotiroidismo central que precisa tratamiento sustitutivo. Desde el diagnóstico presenta una pubertad detenida con hipogonadismo hipogonadotrofo progresivo. Se inicia tratamiento sustitutivo con testosterona alcanzando caracteres secundarios (Tanner IV actualmente). A los 12 meses del diagnóstico presenta déficit de ACTH y Cortisol y se inicia tratamiento sustitutivo.

Destaca la hiperfagia y la ganancia ponderal excesiva como afectación hipotalámica. Asocia insulinoresistencia, dislipemia y esteatosis hepática. Tratado con medidas higiénico dietéticas y tratamiento con metformina con escaso resultado (actualmente: peso de 117,7 kg; +4,19 DE; IMC de 33,84; +3,43 DE).



Trabajando juntos por un mundo más sano